

DOKTORAND: Eirik Johansson Solum
GRAD: Philosophiae doctor
FAKULTET: Det matematisk-naturvitenskaplige fakultet
FAGOMRÅDE: Legemiddelkjemi
VEILEDERE: Trond Vidar Hansen, Anders Vik & Ragnhild Paulsen
DISPUTASDATO: 28. november 2014
AVHANDLINGENS TITTEL: *Synthesis and Biological Evaluations of Analogs of 2-Methoxyestradiol: New Anti-cancer Agents.*

Avhandlingen omhandler utvikling av nye potensielle legemidler mot kreft. Arbeidet har tatt utgangspunkt i den kjemiske strukturen til naturproduktet 2-metoksiøstradiol, som selv har vist gode egenskaper som kreftmedisin i kliniske studier. Ut fra denne forbindelsen er det utviklet nye forbindelser med økt biologisk stabilitet og effekt.

Kreft er en utbredt sykdom i dagens samfunn med store negative menneskelige og økonomiske konsekvenser, og er en samlebetegnelse på en rekke ulike sykdomstilstander. Kreft er en av de vanligste dødsårsakene i Norge. Mange kreftlegemidler har blitt utviklet med utgangspunkt i molekyler isolert fra naturen, såkalte naturprodukter.

2-Metoksiøstradiol er et eksempel på et naturprodukt. Kliniske studier har vist at 2-metoksiøstradiol har gode effekter som kreftlegemiddel. Dette naturproduktet hemmer veksten til kreftceller ved at blodårene i kreftsvulsten ødelegges, noe som reduserer tilgang på oksygen og næring. Dette fører til kreftcellenes død. Dessverre skilles 2-metoksiøstradiol raskt ut av kroppen, noe som reduserer de kliniske anvendelsene. Det er derfor ønskelig å fremstille analoger av 2-metoksiøstradiol som ikke skilles like raskt ut av kroppen, men som samtidig virker sterkt hemmende på kreftcellers vekst.

Stipendiat Eirik Johansson Solum har ved hjelp av syntetisk organisk kjemi fremstilt en rekke nye analoger av 2-metoksiøstradiol som sterkt hemmer kreftcellers vekst ved å ødelegge blodårene i kreftsvulster. Dette gjør at tilgangen på oksygen og næring nedsettes og kreftsvulsten minker. I avhandlingen er det dokumentert at disse effektene skyldes hemming av proteinet tubulin. Biologiske studier har blitt utført i samarbeid med forskere ved National Research Institute of Chinese Medicine, Taiwan og Harvard Medical School, Boston, USA. Molekylmodelleringsstudier utført av professor Ingebrigt Sylte, Universitetet i Tromsø, støtter observasjonene om tubulin hemming.

Forskningsarbeidet er utført i perioden september 2010 til desember 2014 ved Avdeling for farmasøytisk kjemi, Farmasøytisk institutt, Universitetet i Oslo, innen fagområdet legemiddelkjemi. Professor Trond Vidar Hansen har vært hovedveileder, mens medveiledere har vært førsteamanuensis Anders Vik og professor Ragnhild E. Paulsen, alle fra Farmasøytisk institutt, Universitet i Oslo.

