
Statiner: 50-årsjubilant med nye overraskelser på lur

I TIDLIGERE TIDER

JAN-BJØRN OSNES

Jan-Bjørn Osnes er dr.med. og professor emeritus i farmakologi ved Avdeling for farmakologi, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

KJETIL WESSEL ANDRESSEN

Kjetil Wessel Andressen er cand.pharm., ph.d. og førsteamanuensis i farmakologi ved Avdeling for farmakologi, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

FINN OLAV LEVY

f.o.levy@medisin.uio.no

Finn Olav Levy er dr.med. og professor i farmakologi ved Avdeling for farmakologi, Institutt for klinisk medisin, Universitetet i Oslo og Klinikk for laboratoriemedisin, Oslo universitetssykehus.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

I 2023 var det 50 år siden det første statinet ble isolert fra sopp og strukturbestemt. Funnet er en fascinerende parallellhistorie til oppdagelsen av penicillin.



Penicillium citrinum Pen51. Foto: jopelka/iStock

Da det ble klart at kolesterol i plasma var en viktig risikofaktor for utvikling av aterosklerose i arterier, ble det utviklet flere strategier for å redusere kolesterolkonsentrasjonen i plasma. En rekke ulike medikamenter har blitt utviklet for dette formålet. Kanskje kom det viktigste medikamentelle fremskrittet da man fant medikamenter som hemmet leverens produksjon av kolesterol, det vil si statiner. I 2023 var det 50 år siden japaneren Akira Endo (f. 1933) og medarbeidere isolerte og strukturbestemte det første statinet ([1](#), [2](#)). Den fascinerende historien bak er et oppsiktsvekkende eksempel på naturens eget bidrag til viktige medikamenter.

Inspirert av Fleming

Biosyntese av steroler er viktig i mange biologiske systemer. Kolesterol ble oppdaget i gallestein i 1789 og var den første sterolen som ble funnet ([3](#)). Akira Endo tenkte at siden steroler er viktige biologiske substanser, må det i noen celler finnes syntesehemmere som kan hindre vekst av andre celler som vil true deres vekst ([1](#), [2](#)). Han spekulerte på om det kunne være en analogi til antibiotika (penicillin og streptomycin), som ble produsert av enkelte sopparter. Enzymet hydroksymetylglutaryl-koenzym A-reduktase (HMG-CoA-reduktase) katalyserer et hastighetsbegrensende trinn i syntesen av steroler, inkludert kolesterol ([4](#)).

Inspirert av Alexander Flemings (1881–1955) suksess med sopp som produserte penicillin, og med en nyutviklet metode egnet for storskalamåling av aktiviteten av HMG-CoA-reduktase, startet Endo og medarbeidere i selskapet Sankyo fra 1971 å lete etter hemmere av dette enzymet i en mengde sopparter ([1](#), [2](#)). For dette pionerarbeidet ble Akira Endo tildelt European Society of Cardiology 2021 Gold Medal ([5](#)). I løpet av en toårsperiode hadde de

testet omtrent 6 000 sopparter. I 1972 fant de en potent og irreversibel HMG-CoA-reduktasehemmer. Dette var citrinin, som var kjent fra før og vist å være nyretoksisk.



Akira Endo (f. 1933). Foto: CC BY-SA 3.0

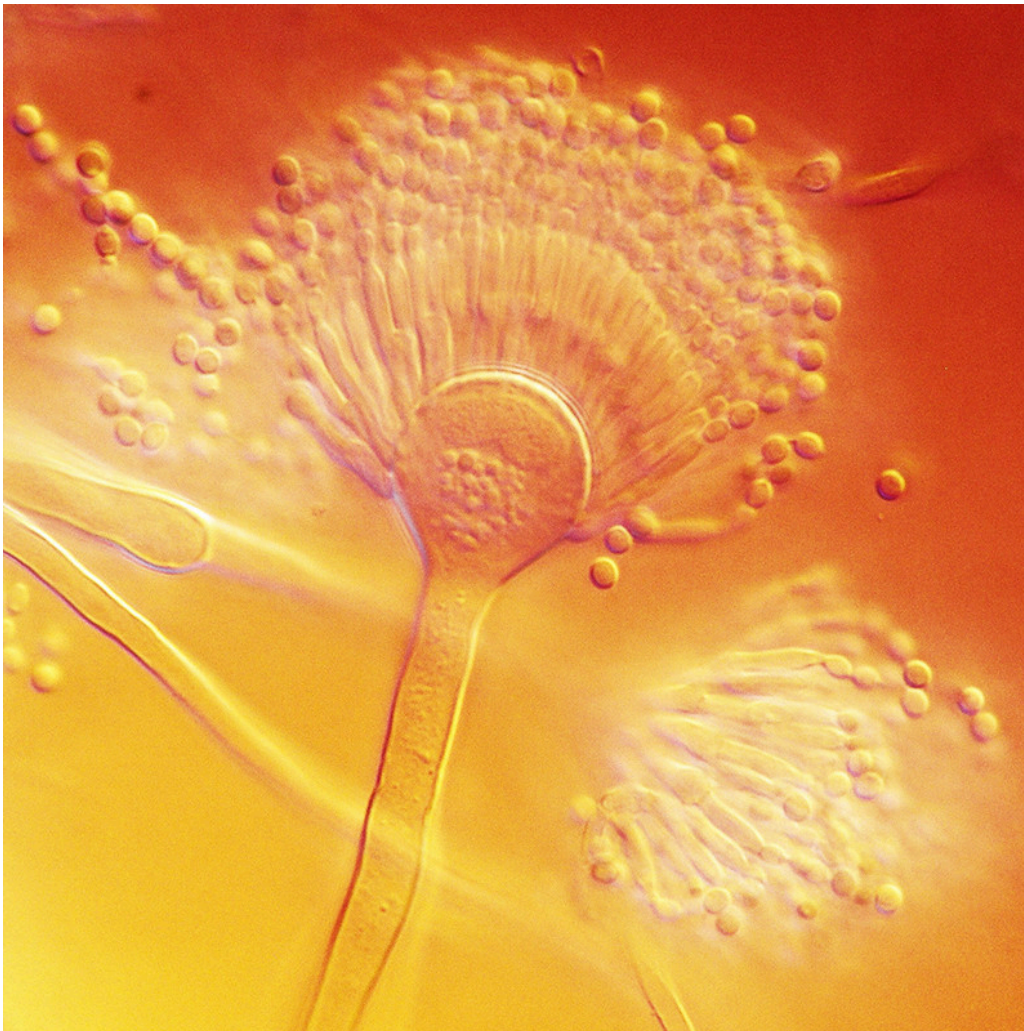
«Sommeren 1973 isolerte de tre aktive hemmere i kulturer fra den blågrønne soppen *Penicillium citrinum* Pen51. Denne soppen ble isolert fra ris som de samlet fra en kornbutikk i Kyoto»

De fortsatte arbeidet, og sommeren 1973 isolerte de tre aktive hemmere i kulturer fra den blågrønne soppen *Penicillium citrinum* Pen51 (1, 2). Denne soppen ble isolert fra ris som de samlet fra en kornbutikk i Kyoto. Denne blågrønne soppen ligner på de som kontaminerer frukt som appelsin og melon. Alle de tre substansene hemmet kolesterolsyntesen både in vitro og in vivo. Forskerne gikk videre med den mest aktive hemmeren, som fikk navnet ML-236B og senere compactin og mevastatin. Det var det første statinet. Denne

reversible hemmeren av HMG-CoA-reduktase ble strukturbestemt mot slutten av 1973 (1), og det året regnes derfor som gjennombruddsåret for oppdagelsen av statiner.

Naturen er smartest

Fra 1974 utførte Endo og medarbeidere i Sankyo videre studier på compactin. Noe senere fant forskere ved Beecham Group (nå GSK (GlaxoSmithKline)) at compactin også ble produsert av en annen sopp, *Penicillium brevicompactum* (2). Compactin (mevastatin) ble imidlertid ikke brukt på mennesker pga. toksiske effekter ved ekstremt høye doser hos rotte. I 1979 fant forskere i Merck og Endos forskergruppe uavhengig av hverandre et statin produsert av henholdsvis soppene *Aspergillus terreus* og *Monascus ruber* (2, 5). Substansen fikk navnet lovastatin og er i klinisk bruk. Ved hjelp av det fascinerende analogiresonnementet til oppdagelsen av penicillin hadde man lyktes i å isolere potente kolesterolsenkende HMG-CoA-reduktasehemmere.



Aspergillus terreus-koloni på bengalrose-agar. Foto: CCo

Flere sopparter hadde altså fra naturens side lagt til rette for denne viktige nyvinningen i medisinsk behandling. Ut fra de to naturlig forekommende statinene compactin (mevastatin) og lovastatin ble det utviklet semisyntetiske

og syntetiske statiner til klinisk bruk [\(2, 5\)](#). Man lyktes dermed i å utvikle en medikamentgruppe med en tilsiktet virkningsmekanisme og en klinisk anvendelse som svarte til forventningene.

Men historien om statiner er ikke nødvendigvis avsluttet med dette. Har de statinproduserende soppene en bredere «strategi» til egenbeskyttelse enn den nærmest monofaktorielle hemmingen av sterolsyntese? Kunne det tenkes at man fikk med på kjøpet flere andre mekanismer og effekter som ville vise seg å være fordelaktige, eventuelt uheldige? Slike aspekter har nå vist seg å være døråpnere til økt innsikt i statinenes totaleffekter slik vi omtaler nedenfor. Statiner gir nemlig mer enn kolesterolreduksjon, de kan bidra som antikreftmedikament.

Kolesteroluavhengige mekanismer

Selv om Akira Endos intensjon var å bruke soppbeskyttende substanser til kolesterolsenkning, har det vist seg at statinene også har andre mekanismer og effekter som sannsynligvis vil medføre en bredere klinisk anvendelse av statiner fremover. For det første er det en rekke molekylære reaksjonstrinn fra HMG-CoA-reduktase til kolesterol, altså «nedstrøms» for dette enzymet. Alle disse trinnene med deres mellomprodukter blir redusert av statiner. Derfor fremkaller statinene en rekke virkninger parallelt med senkningen av kolesterol, men som er uavhengig av kolesterolreduksjonen [\(6, 7\)](#). Disse kalles for pleiotrope effekter.

«Bruk av statiner har vist seg i tallrike kohortstudier å bidra til gunstige behandlingseffekter på en rekke kreftformer»

Man vet ikke fullt ut betydningen av de pleiotrope effektene. De kan understøtte den kliniske effekten av kolesterolsenkningen og/eller fremkalle andre effekter eller til og med bivirkninger av klinisk betydning. Produksjonen av koenzym Q₁₀ reduseres med mulige uheldige effekter på mitokondriefunksjonen [\(8\)](#). Pleiotrope effekter omfatter bl.a. redusert cellevekst og proliferasjon, endring av signalsubstanser og redusert oksidativt stress [\(7\)](#). Bruk av statiner har vist seg i tallrike kohortstudier å bidra til gunstige behandlingseffekter på en rekke kreftformer [\(9\)](#), særlig prostatakreft [\(10\)](#). Det er foreslått at både kolesterolreduksjon og pleiotrope mekanismer bidrar til dette [\(9, 11\)](#).

Epigenetiske mekanismer

Opprinnelig var Akira Endos spekulasjoner om soppenes HMG-CoA-reduktasehemming basert på forventede effekter «nedstrøms» for enzymet. Men det har nylig fremkommet forslag til helt andre virkningsmekanismer for statiner. Når statiner hemmer HMG-CoA-reduktase, skjer det også endringer «oppstrøms» for dette enzymet. Dermed vil statiner øke substratet acetyl-CoA

(12). Dette kan øke acetylering av proteiner. Acetylering er en av mekanismene for posttranslasjonell modifisering av proteiner. I tillegg hemmer statiner enzymer som deacetylerer histoner (12, 13) og andre proteiner. Det var en helt uforutsett og overraskende mekanisme. Allen og medarbeidere (12) foreslår at økt histonacetylering ved epigenetiske mekanismer (dvs. endret funksjon av DNA) kan bidra til antikrefteffektene fremkalt av statiner og til andre pleiotrope effekter samt til bivirkninger.

Ny diabetogen mekanisme foreslått

Det har vært diskusjon rundt betydningen av statiners diabetogene effekter. Fagfeltet har vært på leting etter mekanismene for slike effekter, siden de har vært ansett som uklare (14). Statinmediert økning av substratet acetyl-CoA vil også øke mengden acetat (15). Acetat er en av de korte fettsyrene som stimulerer reseptorene FFA2 og FFA3. Dette vil bl.a. redusere sekresjonen av insulin. Det fikk oss til å foreslå at denne mekanismen bidrar til diabetogene effekter av statiner (16), noe som vil være en helt ny mekanisme i tillegg til dem som tidligere er foreslått (17).

Utfordringen er gitt

Noen sopper produserer HMG-CoA-reduktasehemmere, med statiner som de viktigste. Denne oppdagelsen er en fascinerende parallellhistorie til oppdagelsen av penicillin. Men soppene har vist seg å ha en tilsynelatende bredere «mekanismestrategi» enn reduksjon av kolesterol syntesen. Dette kan gi utvidet klinisk anvendelse og forklaring på enkelte bivirkninger. Kanskje vil videre nitid og tålmodig leting blant tusenvis av sopparter gi oss nye og viktige medikamentgrupper og avsløre overraskende virkningsmekanismer.

REFERENCES

1. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992; 33: 1569–82. [PubMed][CrossRef]
2. Endo A. A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad, Ser B, Phys Biol Sci* 2010; 86: 484–93. [PubMed][CrossRef]
3. Nes WD. Biosynthesis of cholesterol and other sterols. *Chem Rev* 2011; 111: 6423–51. [PubMed][CrossRef]
4. Burg JS, Espenshade PJ. Regulation of HMG-CoA reductase in mammals and yeast. *Prog Lipid Res* 2011; 50: 403–10. [PubMed][CrossRef]
5. Chester A, El Guindy A. From Fleming to Endo: The discovery of statins. *Glob Cardiol Sci Pract* 2021; 2021: e202132. [PubMed]

6. Sirtori CR. The pharmacology of statins. *Pharmacol Res* 2014; 88: 3–11. [PubMed][CrossRef]
7. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res* 2017; 120: 229–43. [PubMed][CrossRef]
8. Mthembu SXH, Orlando P, Silvestri S et al. Impact of dyslipidemia in the development of cardiovascular complications: Delineating the potential therapeutic role of coenzyme Q10. *Biochimie* 2023; 204: 33–40. [PubMed][CrossRef]
9. Jiang W, Hu JW, He XR et al. Statins: a repurposed drug to fight cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2021; 40: 241. [PubMed][CrossRef]
10. Craig EL, Stopsack KH, Evergren E et al. Statins and prostate cancer-hype or hope? The epidemiological perspective. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022; 25: 641–9. [PubMed][CrossRef]
11. Longo J, Freedland SJ, Penn LZ et al. Statins and prostate cancer-hype or hope? The biological perspective. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2022; 25: 650–6. [PubMed][CrossRef]
12. Allen SC, Mamotte CDS. Pleiotropic and Adverse Effects of Statins-Do Epigenetics Play a Role? *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 362: 319–26. [PubMed][CrossRef]
13. Lin YC, Lin JH, Chou CW et al. Statins increase p21 through inhibition of histone deacetylase activity and release of promoter-associated HDAC1/2. *Cancer Res* 2008; 68: 2375–83. [PubMed][CrossRef]
14. Carmena R, Betteridge DJ. Diabetogenic Action of Statins: Mechanisms. *Curr Atheroscler Rep* 2019; 21: 23. [PubMed][CrossRef]
15. Tang C, Ahmed K, Gille A et al. Loss of FFA2 and FFA3 increases insulin secretion and improves glucose tolerance in type 2 diabetes. *Nat Med* 2015; 21: 173–7. [PubMed][CrossRef]
16. Levy FO, Osnes JB. Can acetate via FFA receptors contribute to the diabetogenic effect of statins? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2024; 397: 1245–8. [PubMed][CrossRef]
17. Mach F, Ray KK, Wiklund O et al. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018; 39: 2526–39. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 24. juni 2024. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.24.0165
Mottatt 20.3.2024, første revisjon innsendt 19.4.2024, godkjent 29.4.2024.
Opphavsrett: © Tidsskriftet 2026 Lastet ned fra tidsskriftet.no 21. juni 2026.