

Anders Jahres medisinske priser 2001

Den store Jahreprisen for år 2001 er tildelt professor Hans Wolf-Watz ved senteret for celle- og molekylærbiologi ved universitetet i Umeå for hans studier av de molekylære mekanismer bak bakterienes virulens.

Hans Wolf-Watz

Hans Wolf-Watz ble født i Umeå i Sverige i 1945. Han fikk sin utdanning ved universitetet i Umeå, hvor han disputerte i 1976. Han ble dosent samme sted i 1986, professor i 1989 og har siden 1995 vært leder for senteret for celle- og molekylærbiologi ved universitetet i Umeå.



Han har vært gjesteforsker ved University of Edinburgh og ved Stanford University og har mottatt en rekke prestisjetunge priser, inkludert Shipley-prisen fra Harvard Medical School i 1997. Wolf-Watz har fostret mange doktorander og postdoktorale forskere, og mange av hans studenter har etablert sine egne grupper på høyt internasjonalt nivå. Han er redaksjonsmedlem i ledende internasjonale tidsskrifter i mikrobiologi og cellebiologi og er en hyppig invitert og meget verdsatt foredragsholder ved internasjonale konferanser. Hans fremragende forskningsbidrag i molekylærbiologi, relevant for medisin og mikrobiell patogenese, er anerkjent verden over.

I de senere år er det vist at mange gramnegative bakteriearter som er dyre- og plantepatogener, har et kontaktavhengig sekresjons- og translokasjonssystem (i dag kjent som type III-sekresjon). Dette ble først oppdaget av Wolf-Watz og hans gruppe. *Yersinia pestis*, årsaken til svartedauden, er en av de mest virulente bakteriepatogenene i verden. Denne gramnegative bakterien, som jo har hatt en historisk betydning uten sidestykke, blir vanligvis overført av infiserte lopper. Etter infeksjonen invaderer bakterien lymfevevet og prolifererer i lymfeknutene. De to andre menneskepatogene artene, *Yersinia enterocolitica* og *Yersinia pseudotuberculosis*, forårsaker enteriske infeksjoner som vanligvis er selvbegrensende. Disse munnoverførte patogene bakteriene proliferer også i lymfevevet, og deres primære in-

feksjonssted er lymfepolliklene i tynntarmen.

I lang tid var *Yersinia* oppfattet som en intracellulær parasitt, men i 1988 viste Wolf-Watz og medarbeidere at opptakssystemet av profesjonelle fagocytter ble blokkert av *Yersinia*. Wolf-Watz og hans gruppe gikk videre og dissekerte den molekylære bakgrunnen for denne prosessen. De oppdaget at denne antifagocytære mekanismen forutsetter uttrykk av 40–50 gener som kodes for et virulensplasmid hos alle de tre patogene *Yersinia*-artene. 11 av disse genene koder for proteiner som blir utskilt og som samlet ble kalt Yops (*Yersinia* outer membrane proteins) av Wolf-Watz. Han gikk videre med å demonstrere at Yop-proteiner alle har ulike funksjoner under infeksjonsprosessen og fant at noen av dem virket direkte som effektormolekyler inne i vertscellen. Disse effektormolekylene ble vist (av Wolf-Watz) å forhindre fagocytose av den angripende bakterien, i tillegg til å forstyrre inflammasjonsprosessen hos verten.

Kanskje det viktigste og mest signifikante funnet Wolf-Watz har gjort så langt, er oppdagelsen at ved kontakt med den eukaryote cellen injiserer *Yersinia* Yop-effektorer inn i vertscellens cytosol mens den selv sitter bundet på vertscellens overflate. Dette impliserer at funksjonen av Yop-effektorene er å interagere med proteiner inne i den eukaryote cellen. Idémessig representerer dette en av de mest bemerkelsesverdige gjennombrudd innen feltet mikrobiell patogenese. Dermed kan en patogen bakterie, selv om den er lokalisert ekstracellulært, injisere Yop-effektorer inn i målcellens cytosol, hvor de fungerer. Fra disse eksperimentene deduserte Wolf-Watz at sekresjonen av Yop-molekylene er polarisert og bare forekommer i kontaktsonen mellom bakterien og vertscellen. Følgelig må bakterien føle kontakten med den eukaryote celle-overflaten og overfører et signal som aktiverer og fokuserer sekresjonen av Yop-effektorene til kontaktsonen.

Like etter denne oppdagelsen viste forskningsgruppen til Wolf-Watz at *Salmonella* også besitter en liknende mekanisme, noe som antyder at type III-sekresjonskonseptet var et generelt fenomen. Dette er blitt bekreftet i mange andre bakterieslag, f.eks. *Shigella*, *Pseudomonas*, *Bordetella pertussis*, *Vibrio cholerae* og enteropatogene *E coli* (EPEC), og er nå gjenstand for intens forskningsinnsats i mange laboratorier verden over.

Wolf-Watz har også gitt fruktbare bidrag til å belyse mekanismene for regulering av gener som koder for type III-sekresjonsmaskineriet. Han var den første til å demonstrere at den intime kontakten mellom en patogen bakterie og den eukaryote cellen resulterte i en økt ekspresjon av Yop-proteiner. Wolf-Watz viste at denne formen for «krysskommunikasjon» krevde et funksjonelt sekresjonssystem som forbinder den polariserte Yop-sekresjonen med Yop-regulering. En negativ *yop*-genregulator, LcrQ, viste seg å bli utskilt via sekresjonsapparatet, og basert på denne observasjonen foreslo hans forskningsgruppe følgende modell for den kontaktavhengige Yop-reguleringen: Kontakt mellom bakterien og dens målcelle resulterer i åpning av det styrte sekresjonsapparatet som tillater rask sekresjon av LcrQ. Følgelig synker den intracellulære konsentrasjonen av LcrQ, og den LcrQ-medierte hemmingen av *yop*-genet blir dermed opphevet, noe som resulterer i økt Yop-ekspresjon. I en rekke briljante eksperimenter har Wolf-Watz gått videre med å verifisere denne modellen, som meget elegant forklarer hvordan bakterien koordinerer polarisert sekresjon med oppregulering av Yop-ekspresjon, og foreslår at disse to regulatoriske begivenhetene er kontrollert av den samme mekanisme.

Nok et aspekt Wolf-Watz har satt søkelys på er translokasjonen av Yop-proteiner over eukaryote cellers plasmamembran. Flere Yop-proteiner, LcrV, YopB og YopD, er essensielle for denne prosessen. YopB påvirker eukaryote cellers membranintegritet og formidler en kontaktavhengig lyse av erytrocytter, mens LcrV mest sannsynlig danner en pore i målcellemembranen, noe som ledet til forslaget om at Yop-effektorer blir translokert *gjennom* denne porestrukturen. Wolf-Watz har også vist at Yop-effektorproteinerne YopH, YopE og YpkA blir translokert *inn* i den eukaryote målcellen og er essensiell for bakteriens virulens. Han viste at disse proteinene er direkte involvert i vertscellens antifagocytære aktivitet, betennelsesreaksjon og signaltransduksjon.

Hans Wolf-Watz har bidratt med viktige oppdagelser som har ført til økt forståelse av de generelle prinsippene i mikrobiell patogenese og type III-sekresjon. Han ansees for å være selve opphavet til ett av de mest spennende og intenst studerte felter innen forskning på infeksjonssykdommer, nemlig sfæren mellom type III-sekresjon og cellulær mikrobiologi. Bredden av hans tilnærming

strekker seg fra en detaljert forståelse av proteinstruktur og funksjon til de underliggende mekanismene i bakteriell patogenese på eukaryotecellers så vel som organismens eget nivå. Hans banebrytende oppdagelser har lagt grunnlaget for forståelse av en av de mest fascinerende og komplekse prosesser noensinne beskrevet innen mikrobiell patogenese. Hans pioneroppgaver er resultat av oppfinnsomme og sinnrike deduksjoner og utsøkt eksperimentell design. Wolf-Watz oppdaget type III-sekresjonsveien og fortsetter å belyse den molekylære basis for dens mekanismer og funksjon, med de viktige medisinske implikasjoner denne innsikten gir. Vi gratulerer med en velfortjent pris.

– Tone Tønjum, *Instituttgruppe for laboratoriemedisin, Mikrobiologisk institutt, Rikshospitalet, 0027 Oslo*

Anders Jahres medisinske pris for yngre forskere går i år til Leena Ala-Kokko ved universitetet i Oulu, Finland, og Jonas Frisé, Karolinska Institutet, Stockholm.

Leena Ala-Kokko

Leena Ala-Kokko er født den 20.7. 1961. Hun fullførte det medisinske studium ved universitetet i Oulu, Finland, i 1986 og disputerte for doktorgraden (PhD) ved samme universitet allerede året etter, i 1987. Hennes doktoravhandling var av biokjemisk/molekylærgenetisk karakter, og både avhandlingen og hennes senere forskning har vært konsentrert om bindevevets matriks, nærmere bestemt forskjellige typer kollagen og deres gener. Kollagenfibrer har som kjent en fundamental betydning for binde- og støttevevenes struktur og funksjon.

Fra 1982 hadde Leena Ala-Kokko vært forskningsassistent i medisinsk biokjemi hos professor Kari Kivirikko, en internasjonalt høyst anerkjent bindevevsvitenskapsforsker ved universitetet i Oulu, som også veiledet Leena Ala-Kokko frem til doktorgraden i 1987. Da denne var vel i havn, reiste hun til professor Darwin J. Prockop i Philadelphia, USA, en av verdens fremste eksperter på kollagen og kollagenrelaterte sykdommer. Her arbeidet hun som postdoktorstipendiat i periodene 1987–91 og 1992–96. I den siste perioden i Philadelphia veiledet hun flere finske yngre forskere, som hun tok med seg tilbake til Oulu i 1997, og på den måten utviklet hun sin egen forskningsgruppe der. Fra 1997 har hun arbeidet som seniorforsker (Senior Research Fellow) ved universitetet i



Oulu, parallelt med en stilling som assosiert professor i Prockops avdeling ved Hahnemannuniversitetet, Philadelphia. I år 2000 avsluttet hun sitt arbeid i Philadelphia, for så å starte som forsker ved Tulane University Health Sciences Center, New Orleans, også her med professor Prockop som leder. Ved sistnevnte universitet veiledet hun også finske forskere parallelt med sitt arbeid ved universitetet i Oulu.

Gjennom sin aktive og omfattende vitenskapelige innsats både i USA og Finland har Leena Ala-Kokko utviklet seg til en selvstendig forsker og leder for en betydelig forskergruppe, samtidig som hun har opprettholdt sitt nære samarbeid med professor Kivirikko og særlig professor Prockop. Hun har vært veileder for flere doktorgradskandidater og postdoktorforskere.

Leena Ala-Kokkos publikasjonsliste inneholder 78 originalarbeider samt 4–5 oversiktsartikler. De fleste originalarbeidene er trykt i prestisjetunge internasjonale vitenskapelige tidsskrifter som *Science*, *Nature Genetics*, *American Journal of Human Genetics*, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, *Journal of Biological Chemistry*, *Journal of Clinical Investigation*, *Biochemical Journal* og *Genomics*. Frem til 1991 var hun førsteforfatter på flere av arbeidene, for deretter å bli seniorforfatter på et økende antall til dels banebrytende publikasjoner innen forskningsfeltet. Etter undertegnede mening er styrken ved hennes målbevisste arbeid en betydelig evne til å anvende avansert basal genteknologi til direkte å belyse mekanismer ved sykdomsprosesser som er relatert til kollagen.

I de første arbeidene, inkludert doktoravhandlingen, konsentrerte hun seg om kollagentyper som deltar i patogenesen ved fibrose i hud, lunge og lever. Senere satte hun søkelyset på kollagenmolekyler i brusk, først og fremst kollagen type II, som er det dominerende bruskkollagen, noe senere type IX og type XI. Hun har vist at mutasjoner i disse proteiners gener, som leder til defekte kollagenmolekyler, ikke bare er «passive» markører for bestemte skjelett-sykdommer, spesielt i leddbrusk og mellomvirvelskiver, men at de også deltar aktivt i disse tilstanders primære patogenese. Det dreier seg både om «vanlige» folkesykdommer som artrose og lesjoner i ryggens mellomvirvelskiver så vel som sjeldnere forekommende arvelige skjelettdysplasier. Det må spesielt fremheves at hun som den første påviste en genetisk årsaksfaktor ved skive-sykdom (1).

Kollagen er et sett komplekse proteinmolekyler som teknisk sett er svært vanskelig å arbeide med. Leena Ala-Kokko har funnet det nødvendig å utvikle nye, svært avanserte molekylærbioologiske metoder for å komme videre i forskningen. Disse inkluderer en transgen muse-modell for bruskdysplasi og artrose, samt et uhyre komplisert viralt eksprerjonssystem (baculovirus) for syntese av

rekombinant kollagen type II. Dette betinger vellykket samekspresjon av ikke mindre enn fem forskjellige genelementer for kollagen og to for enzymet hydroksylase. Disse teknikkene muliggjør direkte observasjon av kollagenmutasjonenes rolle i utvikling av sykdom i brusk, og gir grunnlag for effektiv forebygging og behandling på biologisk grunnlag.

Det kan uten tvil konkluderes med at Leena Ala-Kokko er en verdig vinner av Anders Jahres medisinske pris for yngre forskere i 2001, og komiteen har gjort et velfundert valg.

– Gunnar Husby, *Rikshospitalets senter for revmatiske lidelser, Rikshospitalet, 0027 Oslo*

Litteratur

1. Annunen S, Paasilta P, Lohiniva J, Perälä M, Pihlajamaa T, Karppinen J et al. An allele of COL9A2 associated with intervertebral disc disease. *Science* 1999; 285: 409–12.

Jonas Frisé

Jonas Frisé er født i Göteborg i 1966. Han avla medisinsk embetseksamen i 1991 i Stockholm og fikk autorisasjon i 1995 etter fullført turnustjeneste. Han ble tidlig tilknyttet forskningssmiljøet ved Institutionen för neurovetenskap ved Karolinska Institutet i Stockholm og disputerte for den medisinske doktorgrad i 1993. Etter fullført turnustjeneste var han postdoktorstipendiat hos Mariano Barbacid i Princeton, USA. I 1997 fikk han dosenttittel ved Institutionen för cell- og molekylärbiologi ved det medisinske nobelinstitutet som er tilknyttet Karolinska Institutet. Fra 2000 har han vært assisterende professor samme sted. Han hadde også et kortere forskningsopphold ved Max Planck-institutet i München i 1992 i forbindelse med sitt doktorgradsarbeid.

Jonas Frisé har arbeidet innen ulike felter av nevrobiologisk forskning, men det er hans banebrytende arbeider vedrørende nevrale stamceller som har vært hovedbegrunnelsen for at han nå blir tildelt Anders Jahres medisinske pris for yngre forskere. En stamcelle er en celle som har evne til selvfornyelse og som kan gi opphav til ulike cellyper. Det er vanlig å skille mellom multipotente stamceller, som kan gi opphav til ulike cellyper innen et organsystem (f.eks. nevrale og hematopoetiske stamceller), pluripotente stamceller, som kan gi opphav til cellyper fra ulike organsystemer, og totipotente stamceller, som kan gi opphav til alle cellyper, inklusive placenta, og dermed også

