

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 undertegneds 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 forskningsmiljøet 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



nye individer. De senere års forskning har vist at det finnes stamceller i ulike organer, hvorav hematopoetiske og senere også nevralt stamceller har vært mest studert. Ikke minst har studier av stamceller i sentralnervesystemet åpnet et nytt forskningsfelt, der kunnskap som er generert de siste årene har snudd opp ned på etablerte dogmer, og der man, basert på denne kunnskapen, ser konturene av nye terapiformer i fremtiden.

Frisén og medarbeidere har fra og med midten av 1990-årene bidratt med vesentlige arbeider vedrørende karakterisering og lokalisasjon av nevralt stamceller. Dette arbeidet har vært svært krevende – fordi slike celler utgjør en meget liten prosentandel av hele cellemassen, og fordi det ikke er noen kjente markører som selektivt er uttrykt på disse cellene. Karakterisering av nevralt stamceller har derfor krevd et nitid arbeid med ulike måter for cellefraksjonering og bruk av forskjellige testsystemer. I 1995 publiserte Frisé og medarbeidere en studie som viste at uttrykk av nestin i reaktive astrocytter etter skade i sentralnervesystemet hos voksne dyr fulgte et bestemt mønster (1). Dette talte for aktiv rekruttering av kroppens egne nevralt stamceller etter skade. Andre grupper viste på denne tiden at man kunne dyrke celler fra hjernen hos mus i kultur, og at disse gav opphav til både nerveceller (nevroner) og støtteceller (astrocytter og oligodendrocytter). Funnene viste at man ikke bare fant multipotente nevralt stamceller i hjernevev tidlig under utviklingen, men også hos voksne dyr. Senere ble det vist at adulte stamceller primært er lokalisert i den subventrikulære sone, og at de hadde en fenotype tilsvarende astrocytter.

I en artikkel publisert i januar i 1999 i det prestisjetunge tidsskriftet *Cell* viste Frisé og medarbeidere at ependymale celler, som tidligere var ansett for å være høyt spesialiserte gliaceller, også inneholdt stamceller som kunne gjennomgå selvfornyende celledeling og danne nevroner, astrocytter og oligodendrocytter (2). De oppfylte dermed kravet til å være nevralt stamceller. Arbeidet fikk betydelig internasjonal oppmerksomhet. Senere har det vært en intens debatt om hvorvidt både stamceller fra ependymale cellelag og fra astrocyttliknende celler i den subventrikulære sone representerer nevralt stamceller, og om det eventuelt er noe slektskap mellom dem. I en artikkel i *Nature* viste en australsk forskningsgruppe nylig at man gjennom negativ seleksjon kunne anrike nevralt stamceller, og at ca. en tredel av disse var lokalisert til ependymallaget og to tredeler i den subventrikulære sone. Artikkelen var ledsaget av en kommentarartikkel av Frisé.

Frisé og medarbeidere har vist at også hjernen hos voksne mennesker inneholder multipotente nevralt stamceller, ettersom hjernebiopsier fra pasienter gav opphav til celleaggregater i kultur. Disse aggregatene inneholdt multipotente stamceller. Påvisningen og studier av stamceller i sentralnerve-

systemet har samlet vist at nerveceller i visse deler av hjernen nydannes også hos voksne individer. Dette representerer kunnskap som bryter med et gammelt dogme. Selv om det er holdepunkter for at stamceller rekrutteres til skadede områder, er dette likevel ikke tilstrekkelig til særlig grad av funksjonell heling ved skade i sentralnervesystemet. Derimot er det holdepunkter for at stamcellene kan bidra til bedre arrvedanning. Svenske forskningsgrupper har ligget langt fremme med tanke på bruk av føtale hjerneceller ved Parkinsons sykdom. Studier av nevralt stamceller åpner muligheten for å utvikle nye terapiformer. Spørsmålet er om pasientens egne nevralt stamceller kan dyrkes frem in vitro eller aktiveres i tilstrekkelig grad in vivo til egnede effektorceller, og om slike celler kan utnyttes til behandling av neurologiske lidelser.

De senere års forskning har vist at adulte stamceller har en bredere plastisitet enn tidligere antatt. Det er for eksempel vist at hematopoetiske stamceller kan utvikles til nerveceller og leverceller i tillegg til ulike typer blodceller, dvs. at de er pluripotente. Dette medfører i teorien at stamceller fra ett organ kan benyttes til å dyrke frem funksjonelle celler til bruk i et annet organ. I løpet av de siste par årene er det vist at også nevralt stamceller har et større differensieringspotensial enn tidligere antatt. Frisé og medarbeidere har bidratt med viktig arbeid også på dette feltet, og viste i en artikkel publisert i *Science* i 2000 at adulte nevralt stamceller fra mus også kan danne celler og vev som ikke tilhører nervesystemet (3). De kan gi opphav til danningen av kimære kylling- og museembryoer og danne celler som tilhører både endoderm, mesoderm og ectoderm. Dette er med på å understøtte at stamceller i ulike organer hos voksne individer synes å ha flere fellestrekk og et bredere utviklingspotensial enn tidligere antatt, i hvert fall under eksperimentelle betingelser. Et viktig spørsmål er hvor effektiv slik transdifferensiering er og om denne kunnskapen kan anvendes terapeutisk. Det må poengteres at det fortsatt er mye uavklart når det gjelder stamcellenes biologi, bl.a. hva som forårsaker stamcellers vandring mot skadet vev. Ved å avklare disse mekanismene kan man potensielt erverve kunnskap som muliggjør en målrettet aktivisering av stamceller in vivo.

Frisé har også arbeidet med andre problemstillinger innen nevrobiologi. Spesielt har han vært opptatt av en gruppe tyrosinkinaser (Eph-reseptorer) og deres ligander (Ephrins). Han har i flere arbeider studert deres betydning for utviklingen av nervesystemet og spesielt for hvordan nerveutløpere (aksoner) vokser ut mot målcellene de skal danne synapse med (axon guidance). I disse arbeidene har han benyttet genmodifiserte mus der funksjonen til selekterte gener er slått ut. Dette muliggjør studier av funksjonen til ulike gener in vivo.

Frisé har bygd opp en aktiv forskningsgruppe ved Karolinska Institutet og er involvert i ulike internasjonale samarbeidsprosjekter. Han er dessuten en meget etterspurt foredragsholder. Frisé har bidratt med viktige studier som har gitt betydelig interesse internasjonalt innen et meget kompetitivt felt. Flere av hans artikler er blitt publisert i de mest prestisjetunge internasjonale journaler.

– Erlend B. Smeland, Steinar Funderud, Avdeling for Immunologi, Det Norske Radiumhospitalet, Montebello, 0310 Oslo

#### Litteratur

1. Frisé J, Johansson CB, Torok C, Risling M, Lendahl U. Rapid, widespread, and longlasting induction of nestin contributes to the glial scar tissue after CNS injury. *J Cell Biol* 1995; 131: 453–64.
2. Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisé J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 1999; 96: 25–34.
3. Clarke DL, Johansson CB, Wilbertz J, Veress B, Nilsson E, Karlström H et al. Generalized potential of adult neural stem cells. *Science* 2000; 288: 1660–3.