

Anders Jahres medisinske priser 2002

Den store Jahreprisen for 2002 er tildelt Carl Erik Mogensen, Århus universitet, speilst for hans arbeid med diabetisk nefropati.

Carl Erik Mogensen



Hvordan skapes god klinisk forskning? Det krever at man har pasienter med et sykdomsbilde som det er uforklarte sider ved. Det forutsetter en leder, gjerne visjonær, som kan begeistre yngre medarbeidere.

Og det viktigste: Yngre medarbeidere som lar seg begeistre og har nysgjerrighet! Alle disse forutsetningene var til stede ved Medicinsk afdeling M, Århus kommunehospital, omkring 1970. Den visjonære og meget kontroversielle lederen var Knud Lundbæk, og Carl Erik Mogensen var en av dem som lot seg begeistre.

Som diabetolog tok Carl Erik Mogensen for seg et av de viktigste områdene innen diabetes, nemlig senkomplikasjonene som Knud Lundbæk hadde vært med på å definere i 1950-årene.

Han konsentrerte seg om den klinisk viktigste mikrovaskulære senkomplikasjonen, nemlig diabetisk nefropati. Dette er en fryktet komplikasjon som ofte ble oppdaget sent, nemlig når pasientene allerede hadde svær proteinuri og hypertensjon. Sykdommen utviklet seg da nådeløst til nyresvikt og død uansett hva man gjorde. Carl Erik Mogensen stilte seg det opplagte spørsmålet som ikke hadde vært belyst: Hvordan er den tidlige fasen av diabetisk nefropati? Han utviklet en metode til å bestemme meget små mengder albumin i urin (20–200 mg/24 t). Dette ble kalt mikroalbuminuri og var mindre enn man kunne måle med vanlige urinstiksmetoder. Han oppdaget snart at mikroalbuminuri var til stede mange år tidligere hos personer med type 1-diabetes som senere utviklet diabetisk nefropati. Denne enkle observasjonen har ført til at man har kunnet sette inn tiltak (blodtrykksbehandling, bedre blodsukkerregulering), noe som har ført til at utviklingen i dag kan stanses opp og at tilstanden til og med kan bli normal igjen. Senere ble det vist ved nyrebiopsier, bl.a. av vår gruppe, at mikroalbuminuri ikke bare er en markør for se-

ner diabetisk nefropati, det er i seg selv uttrykk for tidlig diabetisk nefropati.

Carl Erik Mogensen viste at tidlig diabetisk nefropati er karakterisert ved nyrehypertrofi og økt glomerulær filtrasjonsrate, som normaliseres ved meget god blodglukosekontroll. Svært sentralt er hans arbeider som viste at antihypertensiv behandling er meget viktig for å forhindre progrediering av diabetisk nefropati og minske albuminutskillingen. Dette er kunnskap som utnyttes daglig ved diabetespoliklinikker verden over. Han har også i en serie arbeider vist at mikroalbuminuri predikerer død, særlig av hjerte- og karsykdommer, både ved type 1- og ved type 2-diabetes. Mogensen har i de senere år særlig arbeidet med diabetesnefropati ved type 2-diabetes, som kommer til å bli et kolossal problem også i Norge pga. en dramatisk økning i forekomsten av denne sykdommen. Han bidrar fremdeles med originale studier, som for eksempel har vist at mikroalbuminuri også hos ikke-diabetikere predikerer død av hjerte- og karsykdommer.

Carl Erik Mogensen er født i 1938. Han er utdannet lege ved Århus universitet og har arbeidet ved Medicinsk afdeling M, Århus kommunehospital (Diabetes & Endocrinology), hele tiden senere.

Mogensen er en meget tiltalende person. Han er rolig, veloverveid og ikke selvpromoverende i sitt vesen, og når frem med sitt budskap i kraft av overbevisende studier og en evne til ikke å slippe problemstillingen før den er belyst fra alle synsvinkler. I mange år trodde ikke amerikanske forskere at mikroalbuminuri hadde en slik sentral betydning ved diabetisk nefropati. Det betydde at skandinaviske pasienter med diabetes fikk bedre behandling tidligere enn pasienter i USA. Men i dag har Carl Erik Mogensen overbevist selv de siste skeptikere i USA.

Carl Erik Mogensen har publisert nesten 400 artikler, og han blir meget flittig sitert over hele verden. Mogensen er en av verdens fremste forskere på sitt område. Det er spesielt hyggelig og viktig at god klinisk forskning fremdeles kan konkurrere i denne molekylærbiologiske tid!

I 1980 overtok Mogensen professoratet til Knud Lundbæk i Århus, og miljøet blomstrer fremdeles. Han er i sannhet en verdig mottaker av Anders Jahres store medisinske pris 2002! – *Kristian F. Hanssen, Endokrinologisk avdeling, Aker universitetssykehus, 0514 Oslo, og Diabetesforskningscenteret Aker/Ullevål universitetssykehus*

Anders Jahres medisinske pris for yngre forskere går i år til Kalle Saksela ved universitetet i Tampere, Finland, og Kjetil Taskén ved Institutt for medisinsk biokjemi, Universitetet i Oslo.

Kalle Saksela



Kalle Saksela er født i Philadelphia, USA, i 1962, og tok medisinsk embetseksamen ved universitetet i Helsinki i 1989. Han hadde da siden 1984, samtidig med studiene, vært doktorgradstipendiat hos Kari Alitalo ved avdeling

for virologi ved universitetet i Helsinki, og disputerte for doktorgraden (PhD) allerede i 1989. Doktorgradsprosjektet var fokusert på Myc-familien av oncoproteiner, med særlig vekt på L-Myc-proteinet, som han kunne vise var oppregulert ved visse former av lungekreft. I 1989–90 fortsatte han arbeidet med L-Myc som postdoktorstipendiat i samme miljø.

I 1991 reiste Saksela til USA, der han begynte som postdoktorstipendiat i David Baltimores laboratorium ved Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA, og fulgte Baltimore samme år videre til Rockefeller University, New York.

I 1994–96 var han «assistant professor» ved Rockefeller University, inntil han i 1996 ble utnevnt til professor i molekylær medisin ved det nyopprettede Institute for Medical Technology ved universitetet i Tampere, Finland. Samtidig var han i perioden 1996–2000 tilknyttet professor ved Rockefeller University, assosiert med laboratoriet til James Darnell jr.

Den første tiden i Baltimores laboratorium arbeidet Saksela med regulering av ekspresjon av immunglobulingener. Han valgte imidlertid å reorientere sin forskningsaktivitet mot studier av molekylære mekanismer i patogenesen ved HIV-infeksjon, og det er for sitt arbeid på dette feltet at han nå er tildelt Anders Jahres medisinske pris for yngre forskere.

Fra midten av 1990-årene skjedde hva man nærmest kan kalle et paradigmeskifte i synet på patogenesen ved HIV-infeksjon,

idet en rekke nye forskningsresultater i økende grad viste at virusets replikasjonsaktivitet er av fundamental betydning for dets evne til å bryte ned pasientens immunsystem og dermed fremkalle AIDS og andre alvorlige sykdomsbilder. I dag er det rutine ved klinisk oppfølging av pasienter å følge HIV-virusets replikasjonsaktivitet reflektert i mengden HIV-RNA i plasma. Slike undersøkelser brukes både prognostisk og til monitorering av behandlingseffekt ved antiretroviral terapi. Gjennom flere viktige arbeider i 1994–95 bidrog Saksela i betydelig grad til det nye synet på HIV-virusets dynamikk og de sykdomsmessige implikasjonene av dette. I sjimpansstudier viste han at den kliniske latensperioden, som hos mennesker kan vare i mange år, er kjennetegnet ved høygradig virusreplikasjon. Dette er senere bekreftet hos menneske. Videre fant han ved studier av mRNA i perifere T-celler at virusets replikasjonsaktivitet er en prognostisk viktig markør for alvorlig sykdomsutvikling og AIDS. I samarbeid med forskere ved New York Blood Center studerte han såkalte «long time non-progressors» (LTNP), dvs. en gruppe HIV-pasienter som holder seg klinisk friske uten immunsviktutvikling i år etter år. Saksela viste at disse pasientene er karakterisert ved stabil kontroll av virusreplikasjonen og at de trolig representerer en distinkt subgruppe, selv om bakgrunnen for dette fortsatt ikke er klarlagt hos alle. I samarbeid med David Ho og hans gruppe ved Aaron Diamond AIDS Research Center i New York utførte Saksela videre flere interessante studier av virusdynamikken, bl.a. under antiretroviral terapi.

Fra midten av 1990-årene har Saksela interessert seg for HIV-virusets interferens med intracellulære signaloverføringsmekanismer og i særlig grad for betydningen av HIV-Nef-proteinet. I tillegg til gener som styrer syntesen av strukturelle og regulatoriske proteiner, har HIV også gener for såkalte aksessoriske proteiner som, selv om de ikke synes å være essensielle for virusets overlevelse, trolig har betydning for patogenesen ved HIV-infeksjon. Fra begynnelsen av 1990-årene var det kjent at Nef, som er et av disse aksessoriske proteinene, er viktig for graden av HIV-virusets replikasjon og evnen til alvorlig sykdomsutvikling, men mekanismene bak dette var svært lite kjent og er heller ikke i dag endelig klarlagt. Andre forskergrupper hadde vist at Nef synes å påvirke intracellulære signalveier. I en rekke viktige studier bidrog Saksela sterkt til å klarlegge de molekylære mekanismene ved Nef-proteinets effekter. I et meget sitert arbeid kunne han vise at Nef er ligand for visse signaloverføringsproteiners SH3-domener, dvs. små (55–70 aminosyrer) proteinstrukturer som formidler viktige inter- og intramolekulære proteininteraksjoner ved å binde seg til spesielle ligandstrukturer. Saksela demonstrerte at Nef binder seg til visse proteinkinaser som deltar i signaloverføring,

og at denne interaksjonen er nødvendig for den replikasjonsstimulerende effekten av Nef. I samarbeid med John Kuriyans laboratorium ved Rockefeller University kunne Saksela klarlegge krystallstrukturen for Nef i kompleks med SH3-domenet.

Med sin aktive forskningsgruppe i Tampere har Saksela videre vist at Nef-proteinet trolig har en positiv effekt på viktige kalsiumavhengige signalmekanismer involvert i T-celleaktivisering, som jo begunstiger HIV-replikasjonen. Han har videre lyktes i å fremstille «kunstige» SH3-domener som binder seg til Nef-proteinet med høy affinitet og dermed fører til en potent hemming av SH3-avhengige Nef-effekter. Dette kan muligens representere et helt nytt angrepspunkt for HIV-terapi, medikamentelt eller i en form for genterapi. Saksela er for øvrig koordinator for et større EU-finansiert konsortium involvert i medikamentscreening basert på Nef-effekter.

Kalle Sakselas forskning både i USA-perioden, da han samarbeidet med meget kjente forskergrupper, og etter hjemkomsten til Finland befinner seg i den internasjonale frontlinje på de aktuelle feltene. Hans arbeider representerer ypperlig basalforskning som også har et betydelig potensial for videre utnyttelse i mer klinisk orientert forskning, først og fremst innen HIV-feltet. Saksela er uten tvil en verdig mottaker av Anders Jahres medisinske pris for yngre forskere.

– Stig S. Frøland, Seksjon for klinisk immunologi og infeksjonsmedisin, Rikshospitalet

Kjetil Taskén



Kjetil Taskén er født i 1965 og kommer fra Gjøvik. Allerede som ung medisinstudent ved Universitetet i Oslo kom han i kontakt med det aktive forskningsmiljøet ved Institutt for medisinsk biokjemi, og det er her han siden har hatt sitt vitenskapelige virke. Taskén avla medisinsk embetseksamen i 1991 og fullførte sin medisinske doktorgrad i 1994 under veiledning av to tidligere prispinnere, Tore Jahnsen og Vidar Hansson. Turnustjenesten ble gjennomført ved Østfold Sentralsykehus (1994) og i Tranøy kommune (1998). Taskén er i dag professor og leder for den tematiske satsingen på «signalformidling» ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo.

Gjennom hele sin forskerkarriere har Taskén vært opptatt av signalmolekylet syklisk adenosinmonofosfat (cAMP). Mange hormoner og legemidler har det til felles at de fører til forhøyede intracellulære nivåer av

cAMP når de bindes til sine reseptorer på celleoverflaten. Den økte konsentrasjonen av cAMP leder i sin tur til en rekke cellulære responser, f.eks. endringer i metabolisme og genekspresjon. De aller fleste cellulære responser på cAMP skjer via et enzym, proteinkinase A (PKA), som blir aktivert når cAMP-nivået øker. Det aktive enzymet katalyserer en fosforylering av en mengde forskjellige intracellulære proteiner, slik at disse endrer sin aktivitet. En av utfordringene i feltet har vært å forklare hvordan proteinkinase A kan fungere som en spesifikk regulator av cellulære prosesser til tross for at enzymet har mange substrater og at det er mange agonister som forårsaker forhøyet cAMP-nivå. Det har vist seg at spesifisiteten i PKA-signalregulering skyldes minst to forhold: For det første finnes det flere isoformer av proteinkinase A med ulike egenskaper, for det andre finnes det tallrike forankringsproteiner for proteinkinase A som rekrutterer enzymet til spesifikke intracellulære seter. Som stipendiat var Taskén sentral i å påvise og klonere nye PKA-isoformer, og som leder av egen forskningsgruppe har han identifisert og karakterisert flere nye og viktige forankringsproteiner. Ett av disse, som finnes på centrosomet, har den interessante egenskapen at det ikke bare binder proteinkinase A, men også et enzym som bryter ned cAMP. Ved å påvise en slik «selvregulerende» signaleinheit har Taskén lansert et nytt konsept for kontroll av cAMP-aktiverte cellulære prosesser.

Taskéns arbeid med spesifisitet i cAMP-signalformidling er imponerende i seg selv, men det er for hans bidrag innen immunmodulering han mottar prisen. Sammen med Bjørn Skålhegg og medarbeidere viste han allerede i 1994 at forhøyede cAMP-nivåer i aktiverte T-celler fører til at en PKA-isoform (PKA-I) rekrutteres til T-cellereseptorkomplekset og hemmer dets evne til å fremme T-cellereplikasjon. I et meget elegant arbeid har Taskén nylig beskrevet hvordan PKA-I hemmer T-celleaktivitet. PKA-I fosforylerer en annen proteinkinase, Csk, som i sin tur fosforylerer en tredje proteinkinase, Lck. Fosforyleringen av Lck hemmer dette enzymets evne til å fosforylere (og aktivere) T-cellereseptoren. Han har videre vist at PKA-I og Lck finnes sammen med T-cellereseptoren i spesielle mikrodomener i T-cellemembranen, og han har identifisert to proteiner som forankrer PKA-I og Lck til mikrodomenene.

Resultatene fra disse cellebiologiske studiene inspirerte Taskén til å undersøke om en forhøyet PKA-I-aktivitet kan være forbundet med patologisk immunsuppresjon. I samarbeid med Stig Frøland ved Rikshospitalet viste han at T-celler fra HIV-pasienter har forhøyede cAMP-nivåer og en forhøyet aktivitet av PKA-I. Videre har Taskén i samarbeid med en gruppe i Belgia vist at mus med AIDS-liknende immunsvikt har forhøyede cAMP-verdier som følge av en over-

produksjon av prostaglandin E2. På grunnlag av disse studiene foreslo han at det kanskje kan være mulig å bedre HIV-pasienters T-cellefunksjon ved å administrere legemidler som enten senker det intracellulære cAMP-nivået eller hemmer PKA-I direkte. Kliniske studier er nå i gang for å undersøke om legemidler som hemmer danningen av prostaglandin E2 (COX-2-hemmere) kan brukes som immunstimulerende midler hos HIV-pasienter. Disse studiene har naturlig nok vakt betydelig interesse både i fagkretser og blant massemediene. De har også ført til flere patenter og et nytt firma.

Taskén regnes blant de fremste i verden innen PKA-feltet og er en meget etterspurt foredragsholder ved internasjonale forskerkonferanser. Han er medlem av Topp forskningsprogrammet og har utmerket seg gjennom flere prestisjetunge bevilgninger fra Norges forskningsråd. Taskén er involvert i mange samarbeidsprosjekter med ledende forskningsgrupper i Norge og i utlandet. Han har allerede rukket å publisere mer enn 110 artikler i internasjonale tidsskrifter, inkludert de aller fremste, som *Science*, *Cell*, *Journal of Experimental Medicine* og *Nature Cell Biology*. Taskén har i de siste 5–6 årene ledet en meget fremgangsrik forskningsgruppe på 15–20 personer, og det er i denne perioden hans viktigste oppdagelser er blitt gjort. Han har på beundringsverdig vis klart å bringe kunnskap fra grunnleggende cellebiologi via dyreeksperimentelle studier til klinisk forskning. Vi gratulerer med en velfortjent pris.

– Harald Stenmark, *Avdeling for biokjemi, Radiumhospitalet, 0310 Oslo*

Svært godt om type 1-diabetes

Hanås R

Type 1 diabetes hos barn, ungdom og unge voksne

2.utg. 280 s, tab, ill. Oslo: NKS-forlaget, 2002. Pris NOK 398
ISBN 82-508-2164-5

«Bli ekspert på din egen diabetes» står det på forsiden av denne store, heftede boken. Den er altså beregnet på dem som har diabetes, og også foreldrene deres. Forfatteren skriver: «Tradisjonelt har leger fastsatt insulin-doser og tidspunktene for å forskrive dem, og pasienten har satt insulin som forskrevet, verken mer eller mindre. Selv har jeg nå mer enn ti års erfaring i å gjøre det motsatte gjennom å undervise det grunnleggende om diabetes, og gradvis overlate mer og mer av det daglige ansvaret pasienten selv. Det tar vanligvis omtrent et år...»

Før jeg satte meg ned for å lese boken, laget jeg en liste over emner jeg syntes det ville være viktig var godt behandlet. Og det var de alle, kanskje med unntak av kapitlet om spiseforstyrrelser. De er nok vanligere enn mange av oss har trodd, og grunnlaget legges ofte i barndommen og ungdommen. I en utgave fra 2002 savnet jeg også en bredere omtale av det siste årets nye insulinler, som Novorapid, men det forklares kanskje av at Lilly, som var først med de direkte virkende insulinene (Humalog), har bidratt til utgivelsen. De har i alle fall sin logo på baksiden.

To sitater: «Vi må være ydmyke i vårt forhold til at det vi ser på som etablert kunnskap i dag kan vise seg å være noe helt annet i morgen.» «Når et problem er for stort og synes uløselig, glem ikke at du kan spise en elefant hvis den bare er skåret i små stykker.»

Forfatterens tilnærming er grei og pragmatisk: «Noen ganger der det vanskelig å vite om et lite barn kommer til å spise opp et måltid. Det kan da være bedre å gi en liten dose insulin før maten for å unngå situasjonene hvor du har gitt full dose insulin og barnet nekter å spise. Et alternativ, spesielt dersom du bruker direktevirkende insulin (Humalog), er å gi injeksjonen etter måltidet.»

Boken kan med fordel leses av alle som har interesse for type 1-diabetes, enten fordi de har sykdommen selv, eller er glad i noen som har den, eller arbeider med diabetes i helsetjenesten. Formene er lett, innholdet er imidlertid omfattende og grundig, men en rekke svært praktiske og gode råd, aforismer og sitater, og figurer, mange med underholdningsverdi, men også mange svært informative. På grunn av omfanget bør den kanskje ikke brukes umiddelbart etter at diabetes er

diagnostisert, men heller etter noen måneder, etter at de største følelsesmessige reaksjonene er overstått. Disse er for øvrig svært godt beskrevet i boken. Boken er tilrettelagt for norske forhold av Tor Rabe Henriksen og Hans-Jakob Bangstad, og de har gjort en glimrende jobb.

Av og til kommer man over en bok som man gjerne skulle ha skrevet selv – dette er en slik bok.

Jak Jervell
Oslo

Snaut om ernæring

Arsky GH

Liten ernæringslære

102 s, tab, ill. Oslo: NKS forlaget, 2002.
Pris NOK 174
ISBN 82-508-2177-7

Riktig ernæring blir stadig viktigere, både i forebygging og behandling av sykdom. Dermed settes det økt krav til kunnskap, ikke bare hos helsearbeidere, men i høyeste grad hos folk flest. Således er det fortjenestfullt at forfatter Gunn Helene Arsky har laget en kortfattet og lettlest bok om dette viktige temaet.

Første tredel av boken omhandler enkelte næringsstoffer, hva de gjør og i hvilke matvarer de finnes. Arsky har lagt gjeldende norske anbefalinger til grunn, hvilket er prisverdig. Deretter følger en omtale av de enkelte matvaregruppene, før hun i siste del gir en oversikt over de vanligste kostrelaterte sykdommene. Det er ikke lett å skrive kortfattet om kompliserte emner slik som ernæring. Etter min mening har forfatteren kun delvis lyktes.

Det gis ikke praktiske råd. For eksempel er anbefalt inntak av kalsium 800 mg for voksne: Hvor mye av hvilke matvarer skal man spise for å oppnå dette? Det er heller ikke gjennomført noen klar prioritering under omtalen av de enkelte næringsstoffene: Skal man være like påpasselig med inntaket av krom som med vitamin D? Omtalen av de enkelte sykdommene blir for overfladisk og kan med fordel tas ut. Jeg tror dessuten man vil øke appetitten på boken dersom man legger til flere farger, spesielt i figurer og tabeller.

Boken vil kunne være til nytte for personer helt uten helsefaglig utdanning. Men prisen er noe høy, og det meste av innholdet vil man kunne plukke opp i brosjyrer på en allmennpraktikers venterom.

Per Ole Iversen
Institutt for ernæringsforskning
Universitetet i Oslo