

# Nobelprisen i fysiologi eller medisin 2002

Årets nobelpris i fysiologi eller medisin ble tildelt Sydney Brenner, H. Robert Horvitz og John E. Sulston for deres oppdagelser innen genetisk regulering av organogenese og programmert celledød. Alle tre er høyt meritterte forskere med en rekke internasjonale utmerkelser. Best kjent er utvilsomt Sydney Brenner, som med vitenskapelig klarsyn, skarpt vidd og elegant penn representerer et av de store intellekter i moderne biomedisin.

Sydney Brenner (f. 1927) er opprinnelig fra Sør-Afrika og har PhD fra Oxford (1). Med hjelp av Francis Crick etablerte han seg i Cambridge, hvor han raskt ble en av de sentrale figurene i et uvanlig fruktbart vitenskapelig miljø. Ifølge Crick var det «en vel-signet tid, fordi problemene var viktige, få arbeidet med dem, og takket være generøs støtte fra *Medical Research Council*, behøvde vi ikke skrive prosjektsøknader, men kunne studere hva vi selv ville» (1). DNA-strukturen var nettopp oppdaget og replikasjonens gåte avslørt.

Den neste store utfordringen var å finne sammenhengen mellom DNA og protein, og Brenner kastet seg inn i dette arbeidet. Han beviste bl.a. teoretisk at den genetiske koden ikke kunne være overlappende, identifiserte to av de tre stoppkodonene, introduserte betegnelsen kodon og oppdaget budbringer-mRNA. Alene den siste oppdagelsen var en nobelpris verdig. Årets tildeling er imidlertid ikke bare kompensasjon for tidligere unnlatesynd, men like mye fortjent for senere banebrytende innsats vedrørende rundormen *Caenorhabditis elegans* som modellorganisme.

I 1960-årene forlot Brenner molekylærbiologien for å gå løs på en annen av biomedisinens store utfordringer: organogenesen eller utvikling av differensierte celler, vev og organer fra den befruktede eggcelle. Hans utgangspunkt var at enkle modellsystemer er nødvendig for å få tak i fundamentale prinsipper. Valget falt på rundormen *C. elegans*, som er liten (1 mm lang) og derfor lett å holde i store mengder i laboratoriet, deler seg raskt, og derfor er velegnet for genetiske studier, og gjennomsluktig, slik at celledelingene kan følges i mikroskopet i det levende dyret. Gjennom kjemisk induksjon av mutasjoner klarte Brenner å vise sammenheng mellom spesifikke gener og effekter på organutvikling. Prosjektet startet med tre personer, Brenner, en tekniker og en elektronmikroskopør. I dag, 35 år senere, arbeider over 400 laboratorier full tid med denne rundormen, som er blitt en sentral modell for studier av celledifferensiering og

var den første flercellede organisme hvis genom ble fullsekvensert for fire år siden.

Senere forlot Brenner England til fordel for California. Hans sans for å søke det enkle for å finne svar på det kompliserte ledet ham til å foreslå satsing på studier av den japanske pufferfisken, som blant vertebrater har det minste genomet. I år ble genomsekvensene til to pufferfiskarter, saltvannsarten *Fugu rubripes* og ferskvannsarten *Tetraodon nigroviridis*, offentliggjort. Denne satsingen var ikke først og fremst motivert av kortsiktige næringsinteresser (konferer norsk satsing på laksegenomet), men valgt fordi pufferfisken regnes som særdeles velegnet for identifisering av gener i kompliserte genomer, og dermed kan hjelpe til med slik identifisering i det åtte ganger så store humane genomet (2).

Briten John Sulston (f. 1942) var en av dem som tidlig sluttet seg til Brenners gruppe i Cambridge. Hans beskrivelser av celledelingens skjebnekart (3) fra den befruktede eggcellen frem til den fullvoksne rundormen, med posisjon og tidspunkt for hver celledeling og differensieringsretningene for dattercellene, er i dag klassisk lærebokstoff i celle- og utviklingsbiologi. *C. elegans* har to kjønn: selvbefruktende tvekjønn (hermafrodit) og hannkjønn. De samlede celledelingene hos en hermafrodit gir opphav til 1 090 kroppsceller (og ca. 2 000 kjønns-celler), mens den voksne hermafroditten har 959 kroppsceller. Dette betyr at 131 celler har dødd på veien. At celler er programmert til å dø, var allerede kjent fra utviklingsbiologien, der man bl.a. hadde observert død av celler mellom fingrer og tær under danningen av disse. Sulston gav begrepet programmert celledød, eller apoptose, presist innhold ved å vise hvor og når celledød var preprogrammert til å skje i rundormens utvikling og ved å identifisere et gen involvert i celledøden.

Amerikaneren Robert Horvitz (f. 1947) var imidlertid den som først identifiserte de to første genene direkte ansvarlig for å utløse programmert celledød. Han viste at inaktivering av disse genene, *ced-3* og *ced-4* (for cell death abnormal), hindret normal celledød og at overuttrykk utløste mer celledød enn normalt. Videre viste han at også menneske har et *ced-3*-liknende gen. Vi vet i dag at alle celler i flercellede dyreorganismer er utstyrt med komponenter av det samme celledøds-maskineriet (4), med signalveier som starter med membranreseptorer med cytoplasmatiske «dødsdomener», som ved binding av dødssignaler aktiverer kaskader av proteolytiske enzymer kalt caspaser (*ced-3* er en slik

caspase). Horvitz identifiserte også et gen, *ced-9* (pattedyrhomologen kalles *Bcl-2*), som virker motsatt av *ced-3* og *ced-4* og beskytter mot programmert celledød.

Kunnskap om programmert celledød har medisinsk betydning langt utover utviklingsbiologien. Komponenter i dødssignalveiene er på ulike måter involvert i transformasjonen av normale celler til kreftceller, der de «pro-apoptotiske» dødsgenene i en slik sammenheng faller inn under gruppen tumorsuppressorgener og de «antiapoptotiske» beskyttelsesgenene under gruppen proto-onkogener. Vi vet også at utløsning av programmert celledød utover det den primære skadelige påvirkningen tilsier, har stor betydning for hjerteinfarkt, hjerneslag, neurodegenerative sykdommer og AIDS, og at svikten-de regulering av immunceller gjennom mangelfull celledød kan medvirke til utløsning av autoimmunsykdom. T-drepeceller og naturlige drepeceller beordrer celler infisert med intracellulære patogener til å begå programmert celledød, og ulike virus og bakterier har utviklet motstrategier ved å undertrykke ledd i dødsmaskineriets signalveier.

I dag foregår det intens forskning på programmert celledød på mange felter, ikke minst innen kreft og autoimmunitet, der behandlingsstrategier går ut på å utløse selvmordsprogrammene, og innen kardiologi, nevrobiologi og AIDS, der strategiene går ut på å hindre dem. Sydney Brenner hadde i dagens forskningsklima neppe fått forskningsmidler for studier av en liten rundorm tilsynelatende totalt uten betydning for human sykdom. Han hadde i hvert fall ikke fått det i Norge. Så får vi heller være takknemlig over at han ikke var norsk.

Sigbjørn Fossum

[sigbjorn.fossum@basalmed.uio.no](mailto:sigbjorn.fossum@basalmed.uio.no)

Anatomisk institutt

Universitetet i Oslo

Postboks 1105 Blindern

0317 Oslo

*Sigbjørn Fossum (f. 1945) er professor dr.med. Hans forskningsområde er molekylærbiologiske studier av regulatoriske leukocytreseptorer.*

## Litteratur

1. Judson HF, Tobias P, Orgel L, Crick F, Berg P, Karn J et al. Going strong at 75. *Scientist* 2002; 16: 16–21.
2. Lewis R. Pufferfish genomes probe human genes. *Scientist* 2002; 16: 22–3.
3. Sulston JE, Horvitz HR. Post-embryonic cell lineages of the nematode, *Caenorhabditis elegans*. *Dev Biol* 1977; 56: 110–56.
4. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. *Molecular biology of the cell*. New York: Garland Science, 2002.