



# Biomedicinsk grundforskning – igår, idag och imorgon

KAI SIMONS

Vi lever en tid då medicinen går framåt med stormsteg. Varje år stiger medellivslängden nästan överallt i världen. Den medicinska terapeutiska vardagen har transformerats av framsteg inom alla medicinska områden. De kanske allra största framstegen har gjorts i behandlingen av hjärt- och kärlsjukdomar, där dödligheten har sjunkit med över 50 procent under de senaste trettio åren (1). Tydligast åskådliggör utvecklingen av medellivslängden i Europas socialistiska stater hur medicinska framsteg påverkar sjukvården. Redan på 1970-talet började medellivslängden förkortas i hela Comeconblocket. När muren föll i Tyskland var medellivslängden 2–3 år lägre i DDR än i Förbundsrepubliken (2). Nu är den lika hög i östra och västra Tyskland. På grund av bristfälliga resurser och avsaknad av modern forskning stagnerade utvecklingen av sjukvården under socialismen med ödesdigra följder.

## SKRIBENTEN

**Kai Simons** är professor och direktor emeritus för Max Planck-Institutet för molekylär cellbiologi och genetik i Dresden, Tyskland. Tidigare var han chef för cellbiologiprogrammet på EMBL (Europeiska laboratoriet för molekylär biologi) i Heidelberg. Idag är Kai Simons vd för Lipotype GmbH.

## DNA-revolutionen

De senaste femtio åren har den biomedicinska grundforskningen genomgått en revolution. Det var framför allt uppgången av molekylärbiologin som ledde till en omvälvning av våra möjligheter att utforska livsprocesserna. Kulmen nåddes med kartläggandet av vårt mänskliga genom år 2000. Kostnaderna för att sekvensera det första mänskliga genomet uppgick till 2,7 miljarder dollar. Idag kostar sekvensering av ett genom bara 1 000 dollar (3). Denna enorma utveckling var en följd av DNA-revolutionen, som kom igång med Cricks och Watsons dubbelhelixmodell för DNA-strukturen. I ett enda genidrag ledde modellen till en hypotes för hur DNA fungerar som bärare av vår arvsinformation. Därmed var vägen öppnad för dechiffring av den genetiska koden. Den ledde till den gigantiska upptäckten att det genetiska språket är universellt och att det är identiskt från bakterier till Homo sapiens!

Denna banbrytande forskning inledde en helt ny era i den experimentella biologin. Från och med 1980-talet blev det möjligt att klona och sekvensera gener och därmed identifiera gener som styr olika livsprocesser. Först var det koderande DNA (cDNA) för hormoner som insulin och tillväxthormon eller regulatoriska proteiner som interferon som klonades. Nästa steg var att uttrycka dessa cDNA i celler och producera rekombinanta proteiner. Proteinerna kunde antingen användas för forskningsändamål eller framställas för terapeutiskt bruk. Idag är produktionen av rekombinanta proteiner rutin. Antalet proteiner som används för terapeutiska ändamål idag överstiger hundra, och hundratals nya terapeutiska proteiner är under utveckling (4).

Den rekombinanta DNA-tekniken blev en Sesam öppna dig-metod för att identifiera och karakterisera gener som styr olika cellulära processer (5). Småningom lades grunden för att kartlägga alla gener i vårt genom. Vem skulle ha trott att det var möjligt när jag började min forskarbana! Med hjälp av mutagenes kunde man producera mutanter och med snillrika molekylärbiologiska tricks känna igen den gen som orsakade förändringen. Fenotyp blev genotyp och vice versa. Forskningen kunde addera gen efter gen till katalogen som karakteriserade processen. Hjärtkatalogen innehöll till exempel de gener som behövs för att hjärtat ska bildas under den embryonala utvecklingen och de gener som behövs för att upprätthålla den adulta hjärtverksamheten. Senare blev det också

---

möjligt att hämma specifika gener med inhiberande RNA-sekvenser (6). Katalogerna kompletterades steg för steg och blev bara längre och längre. För tillfället håller vi på att förlora överblicken i den tilltagande komplexiteten. Denna dechifferingsaktivitet har sysselsatt forskarna inom biologin de senaste 35 åren och den har helt dominerat forskningsverksamheten. Innehållsförteckningarna är ännu inte fullständiga men vi är på god väg.

Det otroliga faktum att alla organismer på denna planet härstammar från en enda urcell förenklar den gigantiska kartläggningssprocessen. Inte bara den genetiska koden är universell, utan också många av de molekylära moduler som styr cellens olika funktioner är i stort sett identiska i alla mikrober och organismer. Naturligtvis är bakterier enklare byggda än däggdjursceller. Men vi som forskare kan välja ut en passande organism (en jästcell, en mask, en bananfluga eller en mus) för våra experiment. Det är denna likhet på molekylär nivå som gör biologin så informativ. Det är bara att hitta den bäst möjliga modellen för det problem som vi som forskare vill lösa. Det låter enkelt men i verkligheten kräver det förstås en hel del påhittighet.

### **Den medicinska genetikens frammarsch**

Utredningen av humana monogena sjukdomar har varit till stor hjälp för att förstå genfunktioner. Identifikationen av den gen som är defekt i en monogen sjukdom ger omedelbart en beskrivning av den fenotyp som karakteriserar den defekta genen och dess proteinaktör. När det gäller fenotypisering är människan oslagbar. Men vem vet, kanske har vi en dag en talande mus till vårt förfogande.

Den genetiska forskningen i Finland med Albert de la Chapelle och Leena Peltonen-Palotie i spetsen har varit synnerligen framgångsrik (7). Finländarna har ett unikt genetiskt arv genom att befolkningen härstammar från en folkspilla som invaderade Finland för cirka 4 000 år sedan. Isoleringen av deras avkomma i denna norra avkrok av världen har lett till att finländarna idag är bärare av genmutationer, som orsakar runt 40 monogena sjukdomar. Identifikationen av de sjukdomsalstrande generna har producerat en guldgruva av information. På grund av detta speciella genetiska arv och tack vare tillgången till information om stamträd och medicinska data förblir Finlands befolkning en attraktiv informationskälla för genetiska

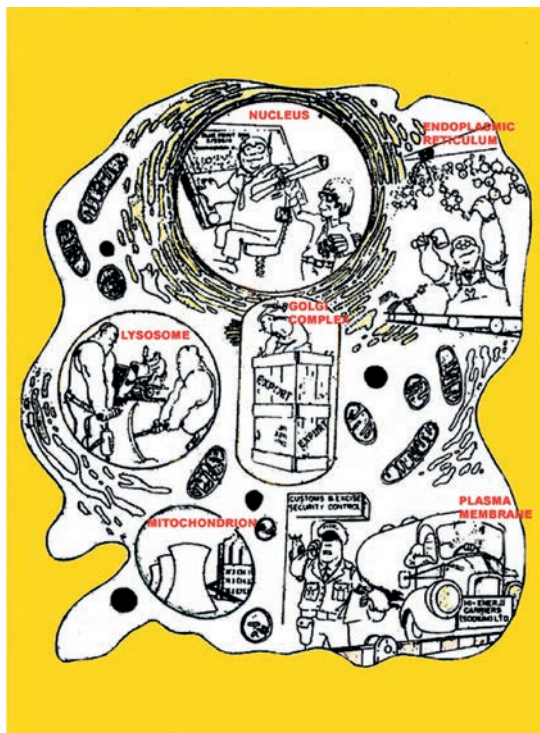
studier, speciellt nu när DNA-sekvensering har blivit möjlig till överkomligt pris. Genetiskt sett är Finlands befolkning redan nu den bäst studerade i världen.

Medan utredningen av monogena sjukdomar har producerat ett flöde av information för medicinsk forskning, har studiet av polygena folksjukdomar såsom diabetes, hjärtinfarkt, astma och hypertoni varit mindre informativt. Med hjälp av geniala genomiska tricks – genome wide association (GWAS) – har forskarna kunnat jämföra friska individer med individer som har en kronisk sjukdom för att identifiera gener som bidrar till patogenesen av sjukdomen (8). Tekniken fungerar perfekt, men resultatet har inte gett den genväg till information om patogenesen man hoppades på. Listorna av GWAS-gener är för långa och svåra att tyda. Varje enskild gen har en mycket liten effekt på sjukdomsförloppet. Det naturliga urvalet tycks ha eliminerat sjukdomsalstrande mutationer så att de inte kunde spridas i befolkningen. Generna i GWAS-pusslen går inte att sammanfoga till helheter. Det oaktat har en hel del nya insikter resulterat ur GWAS-dataflödet, och när vi har fått större inblick i dessa sjukdomars patogenes, blir det säkert möjligt att i framtiden dra mera nytta av GWAS-informationen.

### **Molekylärbiologisk forskning idag**

Den molekylärbiologiska forskningen har drag som påminner om den kartläggning av växter, djur och mineraler som inleddes på 1700-talet under Carl von Linnés ledning. Den forskningen lade grundvalen för den moderna biologin och den var en förutsättning för Darwins revolutionerande evolutionsteori. Systematiseringen utgjorde ett väsentligt fundament för mera djupgående studier. Den framgångsrika systematiseringen av våra gener och deras funktioner har utgjort en fortsättning på denna banbrytande forskning och har lett till en ny epok i den biologiska grundforskningen.

Nu står vi inför ett paradigmskifte (Figur 1). När jag började som forskare kunde man göra karriär på studiet av ett enda protein. Idag konfronteras vi med hundratals olika proteiner vilken livsprocess vi än vill studera. Komplexiteten har ökat exponentiellt. Lyckligtvis har också våra experimentella verktyg och hjälpmedel undergått en total förnyelse. Med nya mikroskop kan vi följa livsprocesserna i levande celler med en upplösning i tid och rum som är helt förbluffande (9, 10). Vi kan

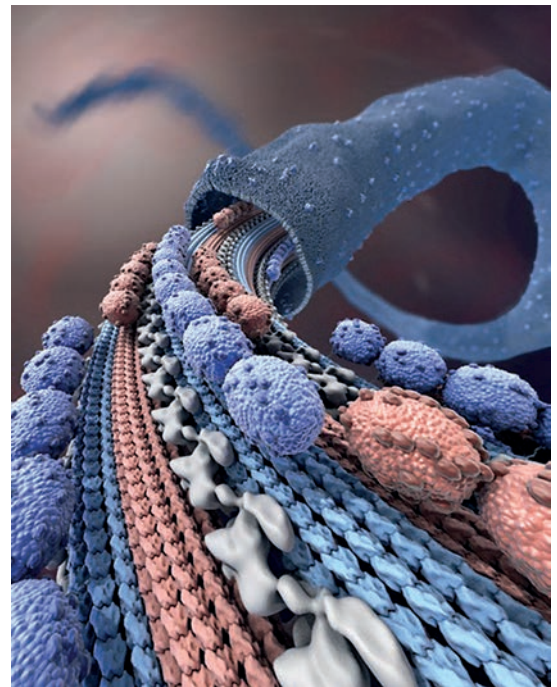


Figur 1. Cellen, livets grundenhet, är organiserad på samma sätt i stort sett alla organismer. Organisationen kan liknas vid en stad med cellkärnan som rådhus, endoplasmatiska retiklet som proteinfabrik, Golgi-apparaten som postanstalt, lysosomerna som återvinningsstation och mitokondrierna som cellens kraftverk.

märka cellens proteiner med olika färger och på en bildskärm följa vad som försiggår på molekylnivå inne i cellen (11). Vi kan med olika metoder införa mutationer eller knocka ut gener och proteiner och observera vad som sker. Det är med andra ord otroligt spännande att vara forskare idag!

Också strukturforskningen har genomgått en revolution (Figur 2). Längre var det omöjligt att utreda strukturer på atomnivå av större makromolekylkomplex som ribosomer, proteasomer och virus. Nu kan vi analysera proteiner nedfrysta utan att makromolekylerna skadas av iskristaller. Med kryoelektronmikroskop kan vi analysera proteiner i cellmembraner omgivna av lipider eller studera hur organisationen i cytoplasma ser ut med atomär upplösning. Vad som saknas är helt nya metoder för att upplösa molekyler i rörelse(12). Tillsvärdare är alla atomära strukturer av makromolekyler statiska.

Samtidigt som komplexiteten i biologisk forskning har ökat, har också antalet forskare och publikationer åkt i höjden. Det har lett till en osund konkurrens, som inte bara gör livet surt för forskarna utan också har medfört



Figur 2. Cellens cilie är en makromolekylär maskin som behövs för cellmotilitet, signalering och perception. Med kryoelektronmikroskopi har det visats att mikrotubuli bildar en tvåspårig järnväg för ciliär transport (Stepanek och Pigino, Science 352, 721, 2016). Illustration by C.Bickel/Science from the cover of Science Vol. 352, no. 6286, 6 May 2016. Publicerad med tillstånd av AAAS.

slöseri med resurserna. Samma forsknings-tema bearbetas av tusentals forskare som varje morgon knäpper på sin dator för att se om någon annan forskargrupp har publicerat den forskning som de håller på med.

Den största satsningen i biomedicinsk forskning görs på cancerområdet. Jag har kontrollerat hur många vetenskapliga cancerartiklar det har publicerats de tre (!) senaste månaderna och resultatet blev över 50 000. Trots denna enorma satsning når resultaten från cancerforskningen inte upp till förväntningarna. Vad vi har lärt oss är inte uppmuntrande. Solida tumörer är ytterst heterogena. DNA-sekvensering har visat att tumörcellerna inte bara har hundratals olika mutationer som potentiellt kan påverka otaliga cellulära processer, utan tumörerna består också av olika cellkloner som alla kan utvecklas i olika riktningar genom nya mutationer (13). Denna heterogenitet förklarar varför terapi med kemoterapeutika oftast inte leder till önskat resultat. En ytterligare komplikation är att cancercellerna är programmerade till att ändra sina genom och därigenom förorsakar ständigt nya mutationer. Vi vet åtminstone idag varför cancer

---

som sjukdom är så svår att betvinga. Återigen är det komplexiteten som utgör stötestenen. Dagens cancerforskning går ut på att utreda hur hierarkin för de olika mutationerna är uppbyggd för att identifiera angreppspunkter, som får kemoterapi att bita.

En strategi som hittills har underskattats i cancerforskningen är att stärka immunsvaret. Våra immunceller är ständigt på utkik efter främmande celler i kroppen och de eliminerar också nya cancerceller effektivt. Inom immunologin är forskningen redan på god väg att utveckla proteinläkemedel som stimulerar immunsvaret så att existerande tumörer dödas (14).

Grundforskningen inom bakteriologin och virologin har betytt mycket för uppsvinget inom den experimentella biologin. Förståelsen för hur bakterier och virus förökar sig utgjorde grundvalen för DNA-revolutionen. Det senaste beviset för hur viktig mikrobiologin är för medicinska framsteg är den nya metodologin för "genome editing", CRISPR/Cas 9 (15). Den är härledd ur forskning kring hur bakterier kan försvara sig mot invasion av främmande DNA – en forskningsnisch som tidigare ansågs vara av perifert allmänt intresse. Med denna teknik kan vi införa mutationer i kromosom-DNA eller utbyta gener med enorm precision och effektivitet.

Dessa banbrytande upptäckter är bara ett exempel på hur svårt det är att förutspå inom vilka forskningsområden nya genombrott kan ske. Det är nästan omöjligt att styra grundforskningen på politisk nivå. Även framstående forskare har svårt att göra tillförlitliga framtidsprognoser. Därför är det viktigt att grundforskningen bibehåller sin frihet och att de – relativt sett – fåtal forskare som håller på med forskning på högsta nivå ges möjlighet att fullfölja sina idéer, som kan lägga grunden för nya banbrytande upptäckter. Det är denna frihet på forskningsnivå som har bidragit till det enorma uppsvinget i livskvaliteten i västvärlden. Ett belysande exempel på hur det går om man stryper forskningspotentialen som man gjorde t.ex. i DDR och i andra socialistiska stater; hela samhällen drevs mot konkursens brant.

Precis som cancerceller muterar, gör bakterier det också och ger upphov till terapiproblem. Den farmaceutiska industrin trodde sig ha löst problemet hur bakteriesjukdomar ska behandlas och stoppade utvecklingen av nya antibiotika. Nu har vi ett nytt problem att lösa: antibiotikaresistens. Idag dör över 50 000 människor årligen i USA och Europa

på grund av resistens mot antibiotikabehandling (16). Om utvecklingen fortsätter, kommer miljoner att dö världen över. Vi behöver nya antibiotika. DNA i bakterier, virus och parasiter ändras ständigt under evolutionen. Trycket på förändring ökar med den medicamentella insatsen. Också influensa, aids och malaria visar hur våra försök att med antibiotika, kemoterapi och vacciner hämma infektionssjukdomar leder till uppkomsten av nya varianter som är resistenta mot våra botemedel. Vi kommer att uppleva nya epidemier med jämna mellanrum. Den mikrobiologiska forskningen måste ständigt förnya sig så att läkemedelsindustrin får möjligheter att utveckla nya läkemedel.

Finländaren Ari Helenius har stått i spetsen internationellt med sina banbrytande studier av hur virus tränger in i värdcellen och vilka mekanismer de använder för att sätta igång infektionen. Virus har få gener och är därför beroende av värdcellens egna mekanismer för att fortplanta sig (17). Därmed kan virusforskningen inte bara ge en inblick i virusinfektionens mekanismer utan också i cellens egna processer enligt molekylärbiologins kända mönster. Forskningen kring Semliki Forestvirus, som inleddes på Haartman-institutet i Mejlans på 1970-talet är ett typexempel på hur framgångsrik denna forskningsstrategi kan vara. Viruset blev känt långt utanför landets gränser.

Mikrobiomforskningen är ett nytt spännande område inom bakteriologin. Vi har 100 miljarder bakterier i vår tarm och de väger 2 kilo tillsammans. Denis Burkitt höll ett föredrag på Finska Läkaresällskapet på 1960-talet som fascinerade oss alla. Han var inte bara upptäckaren av Burkitts lymfom, han var också en pionjär när det gäller tarmfunktioner. Han kallades "The Fiber Man" för att han propagerade för fiber i kosten. I Afrika hade han kommit fram till den slutsatsen att västerländsk mat leder till konstipation (18). En av hans sloganer var "The less stools, the bigger the hospitals". Han förstod att tarmbakterierna spelar en viktig roll för vår hälsa. Precis som den kända mikrobiologen Ilja Metjnikoff som redan 1906 lanserade bulgarisk joghurt gjord på *Lactobacillus bulgaricus* som ett medel mot åldrande. Bulgarerna levde längst i Europa för hundra år sedan och enligt Metjnikoff berodde det på deras joghurt.

Nu är tarmbakterierna tillbaka igen på forskningsrepertoaren. Med DNA-sekvensering har man kartlagt de olika bakterier som fyller vår tarm och analyserat hur tarmfloran

---

påverkar vår hälsa. Fecestransplantation från adiposa möss till normala möss har påvisats leda till fetma. Vi lever i symbios med våra tarmbakterier, som sänder signaler till tarmepitelet för att styra vårt välbefinnande (19). Det finns idag kommersiella biobanker som samlar feces från friska individer för att användas som terapi för clostridiuminfektioner, men i framtiden hoppas man att fecestransplantation också ska kunna användas vid andra tarmsjukdomar.

### Systembiologi

Molekylärbiologins frammarch ledde till att viktiga medicinska områden som fysiologi och metabolism kom i skymundan. Jag erinrar mig världskongresser i fysiologi på 1980- och 1990-talet, där programmet i stort sett var detsamma som på kongresser för cellbiologi. Situationen håller på att förändras nu. Molekylärbiologins framgångar berodde på en brutalt reduktionistisk strategi. För att utreda hur våra arvsanlag är konstruerade på molekylär nivå, fokuserades forskningen på tarmbakterien *Escherichia coli* och dess bakteriofager. Det var det enklaste experimentella system man kunde tänka sig. Egentligen är det ofattbart att strategin lyckades!

Nu måste vi komplettera detta reduktionistiska tillvägagångssätt med forskning som vidgar perspektivet från molekyler till celler, vävnader och multicellulära organismer som möss och naturligtvis också till *Homo sapiens*. Denna forskningsinriktning kallas systembiologi och karaktäriseras av multidisciplinärt samarbete. Biologer, medicinare, fysiker och matematiker arbetar tillsammans för att få grepp om den komplexitet som vi dagligen konfronteras med.

Metabolismen i cellen var tyngdpunkten i den fysiologiska kemin när jag studerade medicin, men också den försvann under DNA revolutionen. Nu är den tillbaka igen. Nya inflytelserika tidskrifter som *Cell Metabolism*, *Metabolism*, *Nutrition and Metabolism* ger belägg för tyngdpunktsförskjutningen inom den biomedicinska forskningen. För att förstå våra kroppsfunktioner måste också dessa aspekter inkluderas i forskningsrepertoaren och studeras med alla de tekniker som står till förfogande idag.

En annan orsak till det förnyade intresset för metabolisk forskning är ökningen av adipositas världen över. Vi upplever en epidemi av oanade proportioner (20). Adipositas kan leda till det komplexa metabola syndromet,

där ändrad glukosmetabolism och rubbade blodlipider står i centrum. Dessa faktorer leder ofta till diabetes typ 2 som breder ut sig som en löpeld över hela världen. Det finns över 400 miljoner diabetiker globalt och de utgör redan nu en enorm belastning för sjukvården.

Orsaken till epidemin ligger långt tillbaka i tiden och avspeglar fenomen som är värda att uppmärksammas (21, 22). På 1970-talet pågick en vetenskaplig strid mellan två läger, bestående av fett- och sockerforskare. Engelsen John Yudkin hade genom sin forskning kommit fram till slutsatsen att raffinerat socker är en hälsorisk. Ledaren för fettforskarna var amerikanen Ancel Keys, som påvisade att för mycket djurfett i maten var boven till den ökande frekvensen av hjärt- och kärlsjukdomar. Fettforskarna utgick som segrare och tog över kommandot. År 1977 ledde senator George McGovern en senatskommitté i USA som kom med rekommendationen att sänka fetthalten i våra livsmedel. Resultatet ser vi än idag. Snabbköpen vimlar av produkter som mjölk, yoghurt, fil, och ost med låg fetthalt. Trots minskningen av konsumtionen av animaliska fetter var det från och med 1980-talet som fetmaepidemin verkligen tog fart med alla dess ödesdigra konsekvenser. Det oväntade resultatet av McGovern's rekommendationer blev att vi inte bara använder mer växtlipider, utan att porten också öppnades för majssirap (fruktos) som nu finns överallt i snabbköpsmat och läskedrycker. Majssirap kostar bara en spottstyver och har därför blivit så populär inom livsmedelsindustrin. Fettfri mat är oaptitlig och ersätts av kolhydrater (fruktos). Den exakta mekanismen för fetmans segertåg är fortfarande oklar. Men klart är att vår kompetens att mäta effekten av hur vår kost påverkar vår fysiologi och homeostas är bristfällig. Nutritionsforskningen blir allt viktigare och behöver nya verktyg för att kunna öka förståelsen för hur vår föda påverkar humanfysiologi och patofysiologi.

Neuroforskningen har genomgått en total omvälvning under de senaste årtiondena. Det var först neurofysiologin som tog ett jätteskutt framåt med utvecklingen av patch clamp-metodologin. Med den kunde man mäta hur enskilda jonkanaler i neuronerna öppnades och slöts. Mätningarna gav en mängd information om hur nervimpulser överförs genom synapser från en neuron till en annan. Neurocellbiologin beskrev hur neuronerna är organiserade och hur de sluts till signalerande enheter. Utvecklingsbiologin utredde hur det

---

centrala och perifera nervsystemet bildas under den embryonala utvecklingen. De molekylära innehållsförteckningarna som beskrev processerna fylldes med långa listor av gener och proteiner. Också i denna forskning spelade utredningen av monogena sjukdomar en viktig roll. Värdefull information inhämtades genom att identifiera gener som orsakade Alzheimer, Parkinson och andra genetiska neurologiska sjukdomar. För Alzheimer har en kaskad av proteolytiska spjälkningar identifierats. De leder till produktion av ett amyloidogent proteinfragment, betaamyloid. Fragmentet klumpar ihop sig efter att ha stötts ut från cellerna och bildar plack som startar neurodegenerationen. Trots att den molekylära patogenesen är så väl utredd, saknas det fortfarande en terapi. Men allt tyder på att nya läkemedel baserade på antikroppar som löser upp amyloidklumparna är på väg (23).

Både Europa och USA har gjort stora satsningar på neuroforskning. EU har sparkat igång ett miljardprojekt, "The Brain", för att utforska hjärnan (24). Projektet går ut på att bygga datormodeller av hjärnan baserad på forskning om hjärnans biologi och fysiologi. I USA tar man sig an det gigantiska arbetet att kartlägga hjärnans nystan av neuroner, "The human connectome project". Vår hjärna innehåller ungefär 100 miljarder nervceller. Var och en av dem bildar tusentals kontakter med andra celler och förbindelserna ändras ständigt. Det första konnektomprojektet inleddes av Sydney Brenner, en av molekylärbiologins pionjärer. Han introducerade masken *Caenorhabditis elegans* i biologin 1974. Masken har bara 302 neuroner. Brenner kartlade kopplingarna mellan neuronerna med elektronmikroskopi och ville utnyttja förändringar i konnektomet för att förstå hur maskens hjärna fungerar. Med hjälp av mutanter hos masken som påverkar dess beteende, ville Brenner identifiera en neuronal kod. Han fick Nobelpriset 2002 för sin forskning om *C. elegans*, men priset fick han inte för sin neuroforskning utan för hur masken utvecklades och hur den programmerar cellöd.

### Hybris bland forskarna

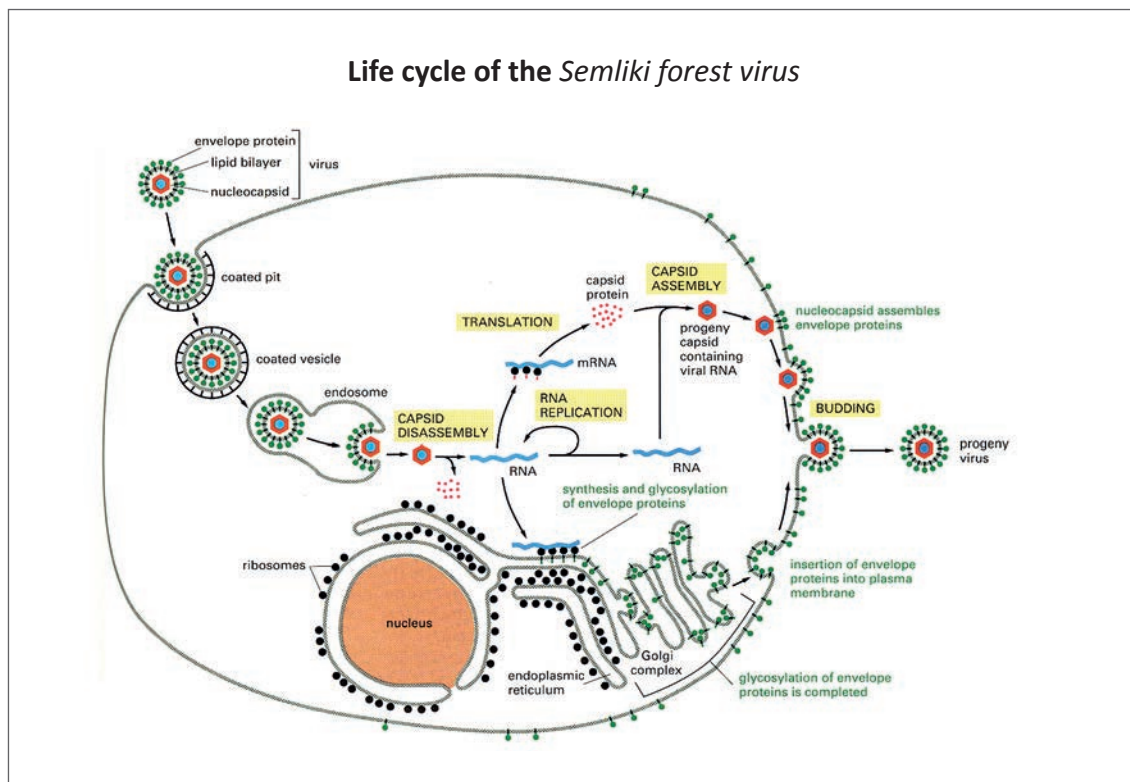
Från 302 neuroner till 100 miljarder neuroner är ett enormt skutt och det visar å ena sidan hur våra tekniska hjälpmedel har förbättrats. Idag har hjärnforskaren en uppsättning av olika snillrika avbildningssystem till sitt förfogande, såsom magnetisk resonans, 2-fotonmikroskopi och ljus-lagermikroskopi

kompletterade med optogenetiska metoder. Men å andra sidan är dagens gigantism också ett tecken på hybris och arrogans. Hur kan vi modellera komplexa hjärnfunktioner när vi inte ens har ett enda objektivet laboratorietest för att diagnostisera psykiatriska sjukdomar? Det oaktat innehåller bibeln för mentala sjukdomar (DSM) 450 olika sjukdomar och varje upplaga inför nya.

Det är inte bara inom neuroforskningen som ledande forskare har en överdriven föreställning om vad som är möjligt. Också andra områden har liknande vanföreställningar. Den biomedicinska forskningen idag är "BIG SCIENCE". Tidigare var det bara fysikerna som gjorde av med stora summor. Den biomedicinska forskningen använder närmare 300 miljarder dollar globalt årligen. För att övertyga de politiska maktavarna om betydelsen av denna forskning går vi som forskare lätt till överdrifter och faller också offer för bedrägeri. Vi vill tro att spektakulära framsteg är sanna fastän vi borde veta bättre. Ett exempel är stamcellforskningen som har dragits med förfalskningar. Detta är ett nytt forskningsområde som utvecklas med stormsteg (25). Forskningen har lett till nya spektakulära metoder att omvandla adulta celler. Fibroblaster kan differentieras till pluripotenta celler, som i sin tur kan differentieras till nervceller eller till någon annan av kroppens många celltyper. Detta är ett viktigt forskningsområde med potentiella möjligheter att bota allvarliga sjukdomar. Stamceller kommer i framtiden att kunna användas till att producera nya organ inom transplantationskirurgin.

Helt naturligt har detta område attraherat mängder av forskare. Konkurrenten är benhård och då är frestelsen stor att briljera med kejsarens nya kläder. Ett exempel på bedrägeri var ett experiment som publicerades i *Nature* 2014. Resultatet var förbluffande enkelt. Bara genom att sänka pH i kulturmediet kunde Haruko Obokata producera stamceller från adulta celler. Vilken stamcellforskare som helst kunde testa om resultatet stämde men det oaktat blev experimentet publicerat. Senare visade det sig att resultatet inte kunde reproduceras (26).

Ett annat spektakulärt fall är kirurgen Paolo Macchiarinis transplantationsexperiment för att konstruera en konstgjord trakea. Han var ett stjärnskott på transplantationshimlen, men 2013 visade det sig att 6 av 8 patienter som han hade transplanterat med en ny trakea hade avlidit (27).



Figur 3. Semliki Forest-virusets livscykel i dess värdcell.

Det är inget tvivel om att stamcellsforskningen kommer att blomstra i framtiden men vi bör inse att högt uppskrivade förväntningar har negativa sidor. Som forskare bör vi vara försiktigare med att väcka förhoppningar som inte rimligtvis kan realiseras inom en nära framtid. Nu står vi inför en ny våg av hybris med CRISPR-Cas 9-tekniken. Den kommer att utlösa en revolution av tillämpningar inom den experimentella biologin och den biomedicinska forskningen. I framtiden kommer vi att kunna bota många monogena sjukdomar med gentransplantationer. Men vi borde ta det sakta i backarna och simma lungt när det gäller medicinska tillämpningar. Kinesiska forskare har redan försökt ersätta muterade gener med normala i humana embryonala stamceller. Forskare i USA har föreslagit ett moratorium för experiment för att förändra människans ärftlighet (28). Vi måste testa CRISPR-tekniken bättre innan vi gör någonting förhastat.

Den holländska filosofen Peter Sloterdijk diskuterar med största allvar möjligheten att med genteknik "domesticera" människan. Hans "dröm" är att lösa Homo sapiens problem genom att förbättra vårt genom (29). Sloterdijk förstår emellertid inte hur bristfälliga

våra kunskaper är. Vi har rent generellt ingen aning om hur alla våra gener samverkar. När vi inte ens vet hur gener samverkar för att orsaka polygena sjukdomar, är det omöjligt att tänka sig att vi ska kunna förbättra våra arvsanlag.

### Biokemi och biofysik: nödvändiga fundament

Till syvende och sist gör jag ett hopp tillbaka till DNA-revolutionen. Den var så överväldigande att den inte bara tog kål på forskningen inom fysiologi och metabolism utan också biokemin och fysikokemin strök med. Biokemins målsättning är att förstå hur cellens kemiska processer fungerar. Drömmen för biokemisten är att kunna ta isär det system som studeras och sedan sätta ihop det igen så att funktionen är rekonstruerad – precis som urmakare gör med en klocka för att reparera den. Med denna rekonstruktionsstrategi försöker biokemisten definiera vilka molekylära beståndsdelar som behövs för funktionen ifråga. Fysikokemin å sin sida är ett nödvändigt element för att kunna förstå biologiska funktioner. Det räcker inte med att veta vilka kemiska komponenter som är

---

mekanistiskt involverade. Vi måste också förstå deras samspel fysikaliskt.

Nu är dessa discipliner på återtåg, och det gäller också för urmakarstrategin. Den kallas nu syntetisk biologi. Här gäller det att rekonstruera biologiska processer utifrån sina kemiska beståndsdelar. Vissa fantaster har som sin målsättning att rekonstruera en hel cell. Men det kommer inte att fungera eftersom komplexiteten är för enorm.

Min egen forskning har varit fokuserad på cellmembranens struktur och på biokemi. Semliki Forst-viruset är ett membranvirus och det var det första membranet som jag studerade (Figur 3) (30). Biologiska membraner är tvådimensionella vätskor, fem nanometer tunna och består av ett dubbelskikt av lipider, där membranproteinerna flyter omkring. Det påfallande med cellmembranet är att vi, om vi löser upp den med hjälp av detergent i dess lipid och proteinbeståndsdelar, kan rekonstruera en ny membran igen. Denna egenskap är inbyggd i membranets molekyler. Cellmembraner är självbyggande system.

Självorganisation är utmärkande för många cellsystem. Det mest spektakulära exemplet på denna förmåga är upptäckten att stamceller kan stimuleras till att bilda organ. Dessa miniorgan, organoider, utnyttjas idag som experimentella modeller för storhjärnan, tarm, lever, njurar och lungor. Genom CRISPR/Cas9-tekniken kan organoider också tjäna som modeller för genetiska sjukdomar.

Naturligtvis är denna självbyggande förmåga inte så exakt att alla karakteristika rekonstrueras spontant. Rekonstruerade cellmembraner förblir symmetriska. Topologin i cellmembraner är asymmetrisk. Lipidsammansättningen i det inre och det yttre skiktet av dubbelskiktet av lipider är inte identisk, medan den i rekonstruerade membraner är i stort sett identisk. I cellen finns det enzymer som konsumerar energi för att upprätthålla lipidasymmetrin.

Mina egna studier har lett till upptäckten av en annan självorganisationsprincip i våra cellmembraner (31). Den tvådimensionella lipidvätskan kan bilda plattformar som vi kallar flottor. Dessa nanoflottor är dynamiska; de uppstår och försvinner. Hundratals olika funktioner äger rum i nanoflottorna. Förmedlingen av olika signaler från yttervärlden till cellens cytoplasma sker över receptorer som stimuleras med ligander (hormoner eller regulatoriska proteiner) i olika flottor i yttermembranet, cellens plasmamembran. Nanoflottorna möjliggör parallell proces-

sering, en förunderligt oväntad egenskap i en vätskematrix som vi trodde var homogen. Denna ytterst flexibla organisation grundar sig på en enkel fysikalisk princip, nämligen fassetparation. De lipider och proteiner som bildar nanoflottorna associerar preferentiellt med varandra och bildar en vätskefas, där molekylerna är tätare packade än i den omgivande vätskan. En av kolesterolets viktigaste uppgifter i våra celler är att klistra ihop molekylerna i nanoflottorna.

Anthony Hyman, som forskar på samma Max Planck-institut som jag i Dresden, har upptäckt att många cellstrukturer i cytoplasma också genereras genom en fassetparering (32). Sådana strukturer är nukleoli i cellkärnan, centrosomer och stressgranula. Fassetpareringen leder till uppkomsten av tättpackade vätskedroppar som koncentrerar proteiner och ibland också RNA för olika uppgifter i cellen. Dessa upptäckter avslöjar hur basala fysikokemiska principer styr cellens organisation genom självbyggnad.

## Hur går det vidare?

Det är denna underbara blandning av komplex kemi och självklara fysikaliska principer som gör biologin så fascinerande. Vi är resultatet av miljarder år av evolution. När vi idag blickar tillbaka på vad vi har lärt oss om hur livet fungerar och om vi tar oss själva som exempel, kan vi inte undgå att förundras över vad evolutionen har fått till stånd. Organisationen av livsprocesserna blir ständigt mer komplex och samtidigt mer robust. Kombinationen av komplexitet och robusthet är frapperande. Hur har den uppstått? När kommer vi att förstå den? Tillsvidare måste vi nöja oss med genetikern Theodosius Dobzhansky's kända sats: "Nothing in biology makes sense except in the light of evolution".

För mig är det förundran och nyfikenhet som utgör drivfjädern för grundforskningen. Tillämpningarna – omsättningen av idéer i medicinsk vardag – är oerhört viktiga men de kan inte tvingas fram. Viktiga forskningsfält som alzheimer och cancer är typexempel på områden som på grund av sin medicinska betydelse attraherar många forskare, som får mycket pengar och producerar resultat som för det mesta åker i papperskorgen. Naturligtvis är detta ett problem som alltid har varit en plåga för forskningen, men idag är problemets omfång betydligt mer graverande när det finns över sju miljoner forskare globalt. Alla publicerar och alla vill få sin röst hörd.



Därtill kommer problemet med arrogans och hybris. För att dra uppmärksamheten till sig och fånga politikernas intresse, skyr det inga medel för att breda på och gå till överdrifter. Och det gäller inte bara "Biological Big Science". Varje grundforskningsansökan avslutas vanligen med ett stycke om möjliga medicinska tillämpningar, som ofta är så långt borta från realistisk omsättning att forskaren borde få minuspoäng för sin hybris och bristande fackkunskap.

Jag pläderar för sans och förnuft i forskningen. Det betyder att vi måste understödja kompetenta och innovativa forskare. Det gör ERC (European Research Council) och det är en synnerligen lyckad europeisk modell för forskningsfinansiering. Vi måste förbereda oss inför de nya utmaningar som den medicinska grundforskningen står inför (33). Det är på tiden att vi reformerar forskarutbildningen ef-

tersom de flesta som doktorerar inte kommer att bli forskare. Därför vore det trovärdigare att acceptera faktum och införa speciella elitdoktorandprogram för dem som inte bara har intresse och möjligheter att bli professionella forskare, utan också har den nödvändiga nypa besatthet som krävs för forskarbanan. Dessa forskare borde utbildas för samarbete och mångvetenskaplighet, vilket är en krävande kombination. Också deras karriärutsikter bör definieras så att det blir lika attraktivt att bli forskare som när jag studerade medicin. Vi behöver mera anslag för unga lovande forskare. Den medicinska grundforskningen är full av spännande problem som väntar på sin lösning – och sina förlössare!

**Kai Simons**  
simons@mpi-cbg.de

## Referenser

- van der Wall EE. Mortality decrease from cardiovascular disease in Europe: 50 % in 30 years! *Neth Heart J.* 2013;21:425-6. doi: 10.1007/s12471-013-0469-9. PubMed PMID: 24000118; PubMed Central PMCID: PMC3776076.
- Hohn C, Pollard J. Mortality in the two Germanies in 1986 and trends 1976-1986. *Eur J Popul.* 1991;7:1-28. PubMed PMID: 12284162.
- Hayden EC. Technology: The \$1,000 genome. *Nature.* 2014;507:294-295. doi: 10.1038/507294a. PubMed PMID: 24646979.
- Kimchi-Sarfaty C, Schiller T, Hamasaki-Katagiri N, Khan MA, Yanover C, Sauna ZE. Building better drugs: developing and regulating engineered therapeutic proteins. *Trends Pharmacol Sci.* 2013;34:534-548. doi: 10.1016/j.tips.2013.08.005. PubMed PMID: 24060103.
- Eggert US, Mitchison TJ, Field CM. Animal cytokinesis: from parts list to mechanisms. *Annu Rev Biochem.* 2006;75:543-566. doi: 10.1146/annurev.biochem.74.082803.133425. PubMed PMID: 16756502.
- Dykxhoorn DM, Lieberman J. The silent revolution: RNA interference as basic biology, research tool, and therapeutic. *Annu Rev Med.* 2005;56:401-423. doi: 10.1146/annurev.med.56.082103.104606. PubMed PMID: 15660519.
- Peltonen L, Jalanko A, Varilo T. Molecular genetics of the Finnish disease heritage. *Hum Mol Genet.* 1999;8:1913-1923. PubMed PMID: 10469845.
- Visscher PM, Brown MA, McCarthy MI, Yang J. Five years of GWAS discovery. *Am J Hum Genet.* 2012;90:7-24. doi: 10.1016/j.ajhg.2011.11.029. PubMed PMID: 22243964; PubMed Central PMCID: PMC3257326.
- Egner A, Hell SW. Fluorescence microscopy with super-resolved optical sections. *Trends Cell Biol.* 2005;15(4):207-215. doi: 10.1016/j.tcb.2005.02.003. PubMed PMID: 15817377.
- Li D, Shao L, Chen BC, Zhang X, Zhang M, Moses B, et al. ADVANCED IMAGING. Extended-resolution structured illumination imaging of endocytic and cytoskeletal dynamics. *Science.* 2015;349(6251):aab3500. doi: 10.1126/science.aab3500. PubMed PMID: 26315442; PubMed Central PMCID: PMC4659358.
- Giepmans BN, Adams SR, Ellisman MH, Tsien RY. The fluorescent toolbox for assessing protein location and function. *Science.* 2006;312:217-224. doi: 10.1126/science.1124618. PubMed PMID: 16614209.
- Callaway E. The revolution will not be crystallized: a new method sweeps through structural biology. *Nature.* 2015;525:172-4. doi: 10.1038/525172a. PubMed PMID: 26354465.
- De Sousa EMF, Vermeulen L, Fessler E, Medema JP. Cancer heterogeneity—a multifaceted view. *EMBO Rep.* 2013;14:686-695. doi: 10.1038/embor.2013.92. PubMed PMID: 23846313; PubMed Central PMCID: PMC3736134.
- Gravitz L. Cancer immunotherapy. *Nature.* 2013;504(7480):S1. doi: 10.1038/504S1a. PubMed PMID: 24352357.
- Riddihough G. CRISPR-Cas: A revolution in genome engineering. *Science.* 2014;346:1074.
- Ventola CL. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *P T.* 2015;40:277-283. PubMed PMID: 25859123; PubMed Central PMCID: PMC4378521.
- Mercer J, Schelhaas M, Helenius A. Virus entry by endocytosis. *Annual review of biochemistry.* 2010;79:803-33. doi: 10.1146/annurev-biochem-060208-104626. PubMed PMID: 20196649.
- Burkitt DP. Some diseases characteristic of modern Western civilization. *Br Med J.* 1973;1:274-278. PubMed PMID: 4568142; PubMed Central PMCID: PMC1588096.
- Kau AL, Ahern PP, Griffin NW, Goodman AL, Gordon JI. Human nutrition, the gut microbiome and the immune system. *Nature.* 2011;474:327-336. doi: 10.1038/nature10213. PubMed PMID: 21677749; PubMed Central PMCID: PMC3298082.
- James WP. WHO recognition of the global obesity epidemic. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 Suppl 7:S120-6. doi: 10.1038/ijo.2008.247. PubMed PMID: 19136980.
- Begley S. Records found in dusty basement undermine decades of dietary advice. *STATNewscom.* 2016;https://www.statnews.com/2016/04/12/uneearthed-data-challenge-dietary-advice/.
- Ramsden CE, Zamora D, Majchrzak-Hong S, Faurot KR, Broste SK, Frantz RP, et al. Re-evaluation of the traditional diet-heart hypothesis: analysis of recovered data from Minnesota Coronary Experiment (1968-73). *BMJ.* 2016;353:i1246. doi: 10.1136/bmj.i1246. PubMed PMID: 27071971; PubMed Central PMCID: PMC4836695.
- Reardon S. Antibody drugs for Alzheimer's show glimmers of promise. *Nature.* 2015;523(7562):509-10. doi: 10.1038/nature.2015.18031. PubMed PMID: 26223602.
- Abbott A. Troubled billion-euro Brain Project unlocks more funding. *Nature.* 2015. doi: 10.1038/nature.2015.18704.
- Scudellari M. How iPS cells changed the world. *Nature.* 2016;534:310-2. doi: 10.1038/534310a. PubMed PMID: 27306170.
- Cyranoski D. Stem-cell scientist found guilty of misconduct. *Nature.* 2014. doi: 10.1038/nature.2014.14974.

- 
27. Abbott A. Prestigious Karolinska Institute dismisses controversial trachea surgeon. *Nature*. 2016. doi: 10.1038/nature.2016.19629.
  28. Wade N. Scientists Seek Moratorium on Edits to Human Genome That Could Be Inherited. *The New York Times*. 2015. Epub Dec. 3, 2015.
  29. Brown E. The dilemmas of German bioethics. *The New Atlantis*. 2004. doi: 10.2307/43152100. PubMed PMID: 1594504134188312254related:boPct54qSN0J.
  30. Simons K, Garoff H, Helenius A. How an animal virus gets into and out of its host cell. *Sci Am*. 1982;246:58–66. doi: papers3://publication/uuid/4D1F2625-A36E-468D-93B0-8717B3B4E650.
  31. Simons K, Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. *Nature*. 1997;387:569–572. doi: 10.1038/42408. PubMed PMID:9177342.
  32. Hyman AA, Simons K. Cell biology. Beyond oil and water-phase transitions in cells. *Science*. 2012;337(6098):1047–9. doi: 10.1126/science.1223728. PubMed PMID: 22936764.
  33. Kosik KS, Sejnowski TJ, Raichle ME, Ciechanover A, Baltimore D. A path toward understanding neurodegeneration. *Science*. 2016;353:872.

---

## Summary

### ***Biomedical research – yesterday, today, and tomorrow***

*Since the Second World War, biomedical research has undergone a revolution. The discovery of DNA function set off a transformation of biological research practices that is still under way. Molecular biologists have identified the genes and proteins responsible for most cellular functions. The unraveling of disease mechanisms has been spectacular. The challenge now is to piece this information together to understand how cells and organs function as a system. Physiology will have a great impact on how we move from reductionism to systems solutions and translate these advances into understanding disease and finding new means of therapy.*