

Aaron Ciechanover föddes 1947 i Israel och fick 1981 sin doktorsgrad i medicin vid Israel Institute of Technology i Haifa.

Avram Hershko är född 1937 i Ungern och fick sin doktorsgrad i medicin 1969 vid Hadassah Medical School of the Hebrew University i Jerusalem. Ciechanover och Hershko är idag professorer vid Israel Institute of Technology.

Irwin Rose föddes 1926 i USA och fick sin doktorsgrad 1952 vid University of Chicago. Rose arbetar idag som specialist vid avdelningen för fysiologi och biofysik vid University of California i Irvine i USA.

genreglering till degradering, dels mer direkt. Eftersom DNA normalt ligger hopringlat till så kallat kromatin måste det innan det kan börja avläsas av det polymeras som katalyserar tillverkningen av RNA först friläggas så att polymeraset får plats att binda till DNA.

Man har funnit att ubikvitin spelar en avgörande roll för denna process. Allt tyder hittills på att ubikvitin kan slå av såväl som slå på transkriptionen. En av nyckelmolekylerna vid reparation av DNA är p53, ett så kallat tumorsuppressorsprotein, som skyddar cellen från cancer. Ubikvitinets roll i denna mekanism är att hålla halterna av p53 i cellen på rätt nivå genom att reglera nedbrytningen av proteinet. Om inte ubikvitinmaskineriet fungerar som det ska kan det resultera i utveckling av allvarliga sjukdomar som cancer eller cystisk fibros.

Har viktig roll i immunförsvaret

Ubikvitin spelar också en viktig roll i immunförsvaret, och flera virus, exempelvis ebola och HIV, attackerar sina målceller genom att utnyttja det ubikvitinstyrd maskineri som finns i cellerna.

En av de funktioner som ubikvitinet har i immunförsvaret är att bryta ned de proteiner som normalt är bundna till vissa transkriptionsfaktorer, såsom NF- κ B. Så länge transkriptionsfaktorn har ett sådant hämmarprotein bundet till sig stannar det kvar i cytoplasman och har ingen effekt. Om cellen infekteras av en bakterie eller någonting annat fosforyleras hämmarprotein varvid en signal skickas till ubikvitinet, som genast bryter ned proteinet. Detta leder till att transkriptionsfaktorn frisätts och kan gå in i kärnan och binda till DNA och reglera genuttrycket.

Ubikvitin-proteasomsystemet bryter även ned proteiner hos de attackerande

virusen till mindre peptider av lämplig storlek. Dessa peptider kan sedan presenteras för T-cellerna av de MHC-proteiner som finns på ytan hos virusinfekterade celler, ett viktigt led i vårt försvar mot virusinfektioner.

Hamnar på olika håll

Det ska nämnas att inte alla proteiner som märks in med ubikvitin hamnar i proteasomerna. Vissa av dem, bland annat många receptorer, forslas i stället till avknoppade membransäckar i cellerna som kallas endosomer. Från endosomerna töms sedan proteinerna antingen ut i en annan typ av intracellulära vakuoler som kallas lysosomer, där de bryts ned, eller så skickas de till cellmembranet för återanvändning.

I försök med en ubikvitinberoende jästcellsreceptor som kallas Ste2p har man lyckats kartlägga det sätt på vilket ubikvitin märker in proteiner och på så vis talar om för cellen vad den ska göra av dem. Att döma av dessa försök verkar det som om proteiner som är märkta med åtminstone fyra ubikvitinmolekyler skickas till proteasomerna för nedbrytning. Proteiner som bara har en ubikvitinmolekyl på sig, å andra sidan, hamnar i lysosomerna.

Medicinskt genombrott

De upptäckter som Ciechanover, Hershko och Rose får sitt Nobelpris för är inte enbart en milstolpe inom proteinkemin utan bör även ses som ett medicinskt genombrott. Mer forskning kring de intracellulära mekanismer som ubikvitin är involverat i kan förhoppningsvis leda till utveckling av nya terapimetoder och läkemedel mot sjukdomar som cancer och olika virussjukdomar eller immunsjukdomar, för vilka det idag inte finns någon effektiv behandling.

Dessa preparat kan antingen vara riktade mot komponenterna i ubikvitinmaskineriet i syfte att förhindra den ubikvitinmedierade nedbrytningen av proteiner eller ha som syfte att stimulera maskineriet till att öka nedbrytningen av vissa specifika proteiner.

Ett preparat som nämns i den vetenskapliga rapport som Kungliga Vetenskapsakademien gett ut i samband med utmärkelsen är proteashämmaren Velcade. Velcade släpptes 2003 i USA och 2004 i Europa och används mot multipelt myelom, en cancersjukdom som berör kroppens antigenproducerande celler. Velcade befinner sig också i första och andra prövningsstadiet för en rad andra cancersjukdomar, som prostatacancer, lungcancer och leukemi.

Ulrika Kahl
frilansskribent

Självutvärdering av Läkarprogrammet på KI:

Tidsbrist hindrar läkar- lärare göra bättre jobb

Öka meritvärdet för att vara läkarlärare och frigör läkarkraft för undervisning. Då skulle läkarutbildningen vid Karolinska institutet kunna bli bättre. Det är ett par förslag från den självutvärdering av läkarutbildningen som gjorts vid KI.

■ Läkarlärarnas arbete var i fokus för den självutvärdering av Läkarprogrammet som gjordes förra året och som nyligen presenterades vid en hearing. Deltagare var framför allt personer engagerade i läkarutbildningen vid Karolinska institutet, KI, såväl lärare som studenter.

– Det här kan man se som en slags generalrepetition inför den utvärdering som Högskoleverket ska göra år 2006, berättar Åsa Nilssonne, som hade uppdraget att leda utvärderingen i sin dåvarande egenskap av programdirektör för Läkarprogrammet.

Till sin hjälp hade hon docent Agneta Bergqvist och avdelningsdirektör Eva Ljungquist vid KI.

Anledningen till att man valde att göra utvärderingen via lärarna var att på så sätt kunna belysa läkarutbildningens specifika förutsättningar, men också för att kunna skapa ett kontaktnät inför programrådets framtida arbete.

Saknar självklar KI-identitet

En viktig del i utvärderingen var en enkät till samtliga studierektorer på KI som är engagerade i läkarutbildning samt en enkät till ett urval av läkarlärarna.

Ett första steg var att identifiera dessa personer. Man hittade 67 personer – med olika beteckningar – som gjorde vad som bedömdes som studierektorsjobb. 54 av dessa, 80 procent, svarade.

Efter en generös tolkning av begreppet lärare (att på något sätt vara delaktig i undervisning för blivande läkare) identifierades så många som 2 800 personer som lärare. Ett litet urval av dessa, 73 personer (varav 64 läkare), intervjuades.

– Merparten av lärarna har inte någon självklar KI-identitet, och det var verkli-

gen överraskande att de var så många, säger Åsa Nilsson.

– De flesta är inte heller anställda för att undervisa i första hand, och därmed är det svårt att ställa krav på dem, konstaterar hon.

Mycket att förbättra

Svaren från både studierektorer och lärare visar att det finns mycket att förbättra när det gäller deras arbetssituation.

Studierektorerna anser att organisationen, inom vilken de verkar, är oklar. 21 av de 54 anser att de helt saknar stöd för sitt arbete i organisationen. Mer än hälften, 35 personer, anser att arbetsbördan ökat de senaste fem åren. Ett ökande problem är bristen på läkare på de prekliniska institutionerna som kan fungera som lärare.

Utvärderarnas förslag för att förbättra detta är att tydliggöra studierektorernas mandat, att tydliggöra de landstingsanställda kliniska handledarnas uppdrag och att tydliggöra KIs inflytande över den kliniska utbildningen.

När det gäller undersökningen bland lärarna är tidsbrist ett genomgående tema i svaren. Knappt en fjärdedel av lärarna kunde förbereda sin undervisning på arbetstid. Ännu färre tycker att de har tillräcklig tid för reflektion för sitt uppdrag. Drygt två tredjedelar anser att det största hindret för att vara bättre lärare är tidsbrist.

– Det är helt klart att lärartiden måste synliggöras och att meritvärdet för att vara lärare måste öka. De pedagogiska meriterna bör väga tungt, säger Åsa Nilsson.

Kompetenta lärare

Att tydliggöra verksamhetschefernas ansvar för läkarutbildningen på deras enheter skulle också vara ett sätt att ge läkarlärarna bättre stöd. Frågan om vem lärarna anser är deras uppdragsgivare får vitt skilda svar. Det, bland annat, visar att Karolinska institutets organisation behöver bli mer tydlig för lärarna och att kontakten lärare och KI emellan borde öka.

Lärarna är dock en mycket kompetent grupp. 85 procent av de 73 som intervjuades hade mer än fem års erfarenhet i sitt yrke. 46 procent hade disputerat. Lite sämre ställt var det med pedagogisk utbildning och ledarskapsutbildning bland lärarna. 26 procent av dem uppgav att de inte hade någon formell pedagogisk utbildning alls. Lika många saknade helt ledarskapsutbildning.

Anna Filipsson

anna.filipsson@lakartidningen.se

Otillräcklig kunskap om tidiga tecken på psykos

Patienter som insjuknar i schizofreni söker ofta hjälp på flera olika vårdcentraler när symtomen ännu är diffusa. Om primärvårdsläkarna fick bättre utbildning om dessa tidiga tecken skulle fler psykos upptäckas i ett tidigt skede.

II Det visar primärvårdsläkaren Gunvor Strömberg i Trehörningsjö i Västerbotten, i en ny avhandling vid Umeå universitet. Hon har som en del av sitt arbete granskat 152 journaler från primärvården och tittat på de anteckningar som gjordes 24 respektive 6 månader innan patienterna fick diagnosen psykos. Syftet var bland annat att kartlägga huruvida tidiga tecken på psykos hade upptäckts.

– Det visade sig att de patienter som sedan fick diagnosen schizofreni ofta tidigt upplevde att något var på gång, de hade många symtom som oro, apati och koncentrationsstörningar, men ibland också allvarigare störningar i hur de uppfattade sig själv och sin omvärld. 70 procent av distriktsläkarnas journalanteckningar innehöll uppgifter om tidiga tecken och symtom på psykos, säger Gunvor Strömberg.

Besöker fler vårdcentraler

Av de 152 patienterna hade 22 schizofreni/schizoaffektivt syndrom, 41 hade schizofreni som föregåtts av annan psykos och 89 annan psykos som inte hade ändrats under studietiden.

En intressant och statistiskt signifikant skillnad mellan gruppen med diagnosen schizofreni/schizoaffektivt syndrom och andra patientgrupper i studien var att den första gruppen besökte fler vårdcentraler än den egna.

– Dessa patienter känner en större oro och försöker verkligen få svar på orsakerna till det genom att besöka fler än en vårdcentral. Att patienten på det här sättet besöker ett flertal vårdcentraler kan därför förebåda ett insjuknande i psykos och kan därför vara något att ta fasta på, säger Gunvor Strömberg.

Utbildning behövs om tidiga symtom

För att kartlägga huruvida vårdpersonalen är uppmärksam på tidiga symtom på psykos, använde Gunvor Strömberg tre patientfall. Dessa presenterades för distriktsläkare, distriktssköterskor, kuratorer och psykologer inom primärvården samt för psykiatrer inom den psyki-



Foto: Privat

»Att patienten besöker ett flertal vårdcentraler för oro och ångest kan förebåda ett insjuknande i psykos«, säger primärvårdsläkaren Gunvor Strömberg, som skrivit en avhandling om primärvårdens möjligheter att tidigt upptäcka dessa patienter.

atriska vården. Totalt ingick 287 personer i denna delstudie, och uppgiften var att identifiera eventuella tecken eller symtom på psykos.

75 procent av dem som deltog i studien lyckades upptäcka dessa tidiga tecken, men i motsats till det förväntade lyckades psykiatrer inte upptäcka fler symtom än övriga personalkategorier.

– De som lyckades bäst var faktiskt distriktssköterskorna. Det kan kanske bero på att de var mer tränade att se dessa tecken. Generellt visar resultaten att det behövs utbildningsinsatser inom såväl primärvården som psykiatrin när det gäller tidiga tecken på psykos, säger Gunvor Strömberg.

Viktigt med tidiga åtgärder

Den första oktober försvarade Gunvor Strömberg sin avhandling, vars svenska titel är »De allvarligt psykiskt sjuka. Primärvårdens möjligheter till tidig upptäckt och tidiga åtgärder«. Därefter kan det bli en fortsättning inom samma forskningsområde.

– Kanske går jag vidare, och väljer ut en eller två vårdcentraler för att se vilka resultat det ger att utbilda personalen i att se dessa tidiga tecken och symtom på psykos. Det är viktigt att så tidigt som möjligt kunna sätta in rätt åtgärder för en patient som är på väg att insjukna, säger Gunvor Strömberg.

Peter Örn

peter.orn@lakartidningen.se