

**INTERVJU.** Bioteknikprofessorn Mathias Uhlén vid KTH leder arbetet med att kartlägga alla människans proteiner. Han hoppas att arbetet ska bidra till att behandlingen av cancer blir mer specifik och individbaserad.

TEXT: ULLA-KARIN HÖYNÄ, FRILANSJOURNALIST

# Kungen av protein

**H**PR, The Swedish human proteome resource, vid Kungliga Tekniska högskolan (KTH) brukar beskrivas som Sveriges största forskningsprojekt. Syftet är att kartlägga alla människans drygt 22 000 proteiner. Med kartläggning menas att lokalisera var proteinerna finns i kroppen, både normalt och vid sjukdom. Resultatet, inklusive hundratusentals bilder, presenteras i en proteinatlas, fritt tillgänglig på Internet <www.proteinatlas.org>.

**Att försöka förstå** sjukdomar – särskilt cancer – är ett grundläggande intresse hos Mathias Uhlén, professor vid KTH Bioteknologi och mannen som leder den stora kartläggningen. Han är civilingenjör, med inriktning kemi, och doktorerade i medicinsk genetik vid KTH i mitten av 1980-talet. Från början hade han ingen tanke på att bli forskare. Under sina doktorandstudier tänkte han hoppa av flera gånger, »för det var så jobbigt«.

– Det har varit lite av ett bananskal. Jag har halkat in på olika banor och bytt område flera gånger. Under 1980-talet arbetade jag mycket med mikrobiologi, under 1990-talet med trädforskning. Nu under 2000-talet är det proteiner. Det är ju ett ganska stort steg från trädens kemi till människan och cancer. När man arbetar inom ett område måste man gå på djupet. Det är vik-

tigt att man inte bara krattar.

– Jag har först grävt en grop på ett ställe, sedan gått vidare och grävt en ny grop på nästa ställe, menar Mathias Uhlén.

Hans arbetssätt är något av entreprenörens. Han har kommit fram till idéer som varit kommersiellt gångbara, och han har startat sex nya företag baserade på teknisk forskning. Hans grupp har lämnat in omkring 70 patentansökningar.

2005 fick han Akzo Nobelpriset, som är en donation av Akzo Nobel och delas ut av Ingenjörsvetenskapsakademien, IVA. Förra året fick han KTHs stora pris och i år tilldelas han Apotekar societetens Scheelepris för sitt banbrytande arbete med kartläggningen av människans proteiner. Det är första gången som priset delas ut till en svensk.

– Det är jätteroligt. Med åren blir man ännu gladare över priserna. Det är ganska häftigt att bli belönad av kollegor, säger han.

**Idag är HPR** Mathias Uhléns fokus. Inom HPR, som startade 2003, kartläggs kroppens 22 810 proteiner. Siffran byg-



Mathias Uhlén genomför sitt drömprojekt: Proteinatlasen, där över 22 000 proteiner kartläggs.

ger på senaste data om antalet gener i människans arvsmapsa som kodar för något protein.

– Det som är unikt för HPR är att vi försöker göra en karta över alla människans proteiner. Tidigare har man arbetat med proteiner ett och ett. Kartläggningen ger svar på när och var proteiner finns i kroppen i normala fall, men också vid sjukdomar. Men HPR ger inte svar på varför de finns. Därför blir atlasen en bas för vidare medicinsk

forskning på många ställen i världen, förklarar Mathias Uhlén.

Förenklat lokaliseras proteinerna på följande sätt. Man utgår från genen, och framställer proteinet på konstgjord väg, genom så kallad rekombinant teknik. En svårighet är att tillverka en korrekt struktur, eftersom det är långa och komplicerade molekyler. Proteinstrukturen förs sedan in i en biologisk vävnad för att antikroppar ska bildas. Dessa renas med en avancerad teknik, affinitetsrening, och tillsätts därefter till vävnadsprov från friska och sjuka människor. Där antikropparna binder till det eftersökta proteinet sker en infärgning av vävnaden som kan ses i mikroskop, och fotograferas.

Mikroskopbilderna samlas i en stor publik databas, en gigantisk bildatlas. När man skriver in namnet på ett protein får man veta på vilka ställen i kroppen det finns – det vill säga i vilka organ, i vilken typ av vävnad, i vilken celltyp och var i cellerna – och i vilken omfattning.

**Inom HPR** arbetar 50 personer på Bioteknik vid KTH och 25 personer på Rudbecklaboratoriet i Uppsala. Varje år på hösten kommer en större release av primärdata. Hittills är 1,2 miljoner bilder framtagna och publikt tillgängliga. 1 500 proteiner är kartlagda. I slutet av år 2009 hoppas forskarna kunna släppa 8 000 proteiner, drygt en tredjedel

## ■ Proteinatlasen

I proteinatlasen finns bilder av vävnader från människa, såväl frisk vävnad som cancervävnad, där brunfärgade områden markerar var det aktuella proteinet finns. I korthet går det till så här att lokalisera ett protein: Man utgår från genen, skapar proteinet med hjälp av så kallad rekombinant teknik, för in det bildade proteinet i biologisk vävnad, där antikroppar bildas, och tillsätter slutligen de renade antikropparna till olika vävnader, som färgas där antikropparna binder till det eftersökta proteinet.



»När man arbetar med människokroppens byggestenar – proteiner – får man antingen en mekanisk syn på människan, eller så blir man nästan religiös. Det är så otroligt snillrikt, när man tänker på interaktionen och komplexiteten«, säger Mathias Uhlén, professor i mikrobiologi KTH Bioteknik, här med ett av 15 konstverk som baseras på vävnadsbilder.

Foto: Stefan Blach

av människans proteiner.

Databasen har 40 000 klickar per dag. Över 95 procent är från utlandet. 80 procent av användarna kommer från den akademiska världen,

resten från läkemedelsindustrin. Varje dag får Mathias Uhlén cirka 100 mejl från intresserade forskare.

Ett av HPRs senaste tillskott är ett nybildat kliniskt

forskarnätverk vid landets universitetssjukhus inom sex cancerområden: bröstcancer, koloncancer, lymfom, prostatacancer, hjärntumör och angiogenes. Forskarna har valts

ut av Kenneth Nilsson – tidigare ordförande för Cancerfonden – som också samordnar arbetet. Nätverket får gratis tillgång till särskilt intressant information, ett år innan

INTERVJU

den släpps till den stora databasen.

**Vilken klinisk nytta kan HPR bidra med?**

– Ett kortsiktigt mål är att hitta markörer för cancer och hitta proteiner som det är lämpligt att göra läkemedel som riktar sig mot. Att förstå proteinerna är att förstå framtidens läkemedel. 98 procent av alla läkemedel är riktade mot proteiner som antingen aktiveras eller inaktiveras. Idag finns det läkemedel som riktar sig mot 500 proteiner och diagnostik för 200 proteiner, men människan har ju drygt 22 000, svarar Mathias Uhlén.

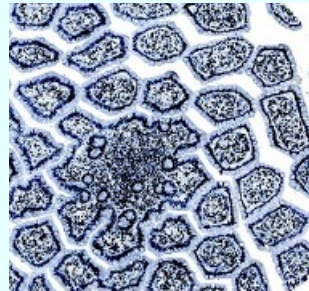
Genom HPR kan läkare förses med skarp prognosinformation. Mathias Uhlén förklarar:

– Varje cancer är individuell. Vi vill försöka få fram bättre verktyg så att man kan karakterisera cancer, vilket medför att behandlingen kan ske på ett optimalt sätt för patienten. Vi vill hitta proteiner vars nivå i en specifik cancer har prognostisk information för patientens överlevnad och bästa terapi. Det gäller att hitta markörer för cancer, som Her2-receptorn, som finns hos cirka 20 procent av patienter med bröstcancer och som gör att dessa lämpar sig för den nya behandlingen Herceptin.

– En annan markör är PSA, som finns i förhöjd mängd hos män med prostatacancer. PSA-test är inte speciellt bra, och ett av målen med projektet är att hitta mycket bättre markörer. Särskilt nu när vi lever i en tid då behandlingen är väldigt dyrbar, och hälsoekonomiska överväganden måste göras, fortsätter han.

**På Karolinska institutet** arbetar Tomas Hökfelt, professor vid institutionen för neurovetenskap, med en »Brainatlas«, där man färgar in rätt hjärnor och deras olika delar med hjälp av antikropparna som har tagits fram inom HPR. Den första versionen kommer att släppas i början av nästa år. Bilderna ingår i

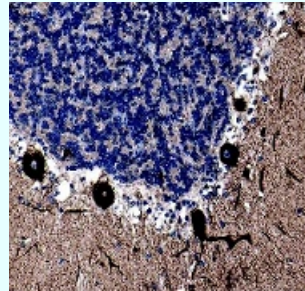
■ Bilderna nedan ingår i en konstutställning på KTHs bibliotek och är baserade på bilderna i proteinatlasen. De visar vävnadssnitt från olika organ färgade med hematoxylin, som ger alla strukturer en blå färg. Den immunhistokemiska färgningen ger den bruna färgen som specifikt färgar ett visst protein.



»Transcription factor in human jejunum«

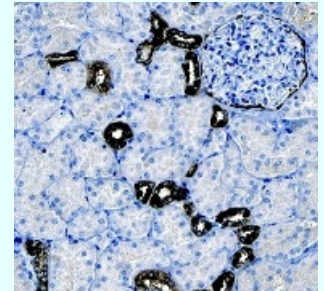
Vävnad från mänsklig tunntarm med tvärsnittade utskott (villi) från tarmens yta. På tarmytan finns slemproducerande körtelceller. I utskotten finns vita blodkroppar, framför allt lymfocyter, och små blodkärl.

I det här fallet visar den bruna färgen transkriptionsfaktorn, framför allt i lymfocyternas kärnor.



»PRA 1 protein in human cerebellum«

Mänsklig hjärna, där snittet visar olika lager i lillhjärnan. Det granulära cellagret syns ovanför det molekyllära lagret. Mellan dessa två lager syns stora nervceller, Purkinjeceller. Delar av nervcellernas utskott (dendriter) syns i det molekyllära lagret. Här visar den bruna färgen PRA 1-protein i Purkinjecellerna. Proteinets finns också i substansen mellan cellerna i hjärnan. PRA 1-protein tillhör en grupp proteiner som spelar roll för reglering av intracellulär proteintransport.



»Rap 1 protein in human renal tissue«

Vävnadssnitt från mänsklig njure som visar ett kärlnystan (glomerulus) i övre högra hörnet och rörsystemet (tubuli) som varje glomerulus är kopplat till. Den del av rörsystemet som ligger längst bort från glomerulus (distala tubuli) syns mellan delarna som ligger närmare glomerulus (proximala tubuli).

Brun färg anger här Rap 1-proteinet, ett litet GTPas, i cellerna som bygger upp distala tubuli. Proteinets finns också i den tunna kapsel (Bowmans kapsel), som omger glomeruli.

den stora proteinatlasen.

– Man ska kunna zooma in olika delar av hjärnan på samma sätt som med Google Earth. Vi täcker in de olika organen ganska bra idag, men hjärnan är så pass mycket mer komplex, säger Mathias Uhlén.

Mathias Uhlén beskriver HPR som sitt drömpröj, som blev möjligt att starta 2003 genom ett anslag från Wallenbergstiftelsen på 240

miljoner kronor. 2006 bidrog stiftelsen med ytterligare 165 miljoner, och har totalt satsat 450 miljoner kronor på projektet.

Wallenbergstiftelsen ställde från början kravet att Mathias Uhlén måste avsluta sina andra uppdrag.

– Jag funderade en hel del innan jag bestämde mig, och kom fram till att detta ville jag verkligen göra. Sedan gick jag ur en massa styrelser.

**»Ett kortsiktigt mål är att hitta markörer för cancer och hitta proteiner som det är lämpligt att göra läkemedel som riktar sig mot. Att förstå proteinerna är att förstå framtidens läkemedel.«**

■ **Utställning uppmärksammar forskning**

När Läkartidningen träffade Mathias Uhlén i våras hade han just haft vernissage på utställningen »Små tavlor från ett stort projekt« på KTHs bibliotek. De 15 konstverken baseras på vävnadsbilder, där bindningen mellan antikroppar och proteiner syns genom infärgning.

Den grafiska formgivaren Marianne Pettersson-Sood har, i samarbete med Mathias Uhlén, valt utsnitt från kroppens olika organ. Resultatet har blivit fantasifulla konstverk, som tryckts i 1 500 exemplar och ska delas ut vid särskilda tillfällen.

Mathias Uhlén ser utställningen som ett sätt att uppmärksamma Tekniska högskolans medicinska forskning.

Det var lockande för Mathias Uhlén att projektet är multidisciplinärt. Det behövs såväl tekniska kunskaper som kunskap inom molekyllärobiologi.

– Tekniskt sett är det ett extremt svårt projekt. Vi blev tvungna att utveckla en egen mjukvara och anställde en programmerare. Nu har vi fem personer på heltid som skriver mjukvara för den information vi producerar. En miljon prov är i svang hela tiden.

**Hela arbetet** bygger på en långtgående automatisering. Det innefattar den senaste tekniska utvecklingen och är robotiserat. Varje dag tillverkas 10 000 bilder. Detta görs alla dagar i veckan – dag och natt.

– Projektet är också ovanligt på grund av den fabriksmässiga produktionen, förklarar Mathias Uhlén, som uppskattar att han hållit mer än 100 föredrag om HPR runt om i världen.

Han är tacksam över Wallenbergstiftelsens mod, för det fanns många tekniska frågetecken. Under många år skickade han in ansökningar om projektet till olika forskningsråd och fick nej varje gång. De trodde inte att projektet skulle gå att genomföra. Han och hans kollegor arbetade vidare.

**Till slut lyckades** de – genom ett pilotförsök – visa hur man skulle gå tillväga.

Projektet har 13 gruppledare och 36 kommittéer med egna budgetar. Mathias Uhlén har ett finger med överallt.

– Alla vill ha mer resurser hela tiden. Vi har väldigt mycket pengar, men det är hela tiden brist på pengar. Före jul hade jag ett möte med vårt vetenskapliga råd, vars ordförande är Hans Wigzell. Jag insåg att vi skulle behöva vara 500 personer om vi skulle göra allt de föreslog, säger Mathias Uhlén och skratrar.

Den stora produktionen av bilder fordrar mycket resurser. En »flaskhals« i systemet är analysen av bilderna.

– Vi startar nu ett samarbete med 20 patologer i Mumbai i Indien för detta. Vi har också ett team i Kina, förutom ett 20-tal svenska patologer, berättar han.

**Hur gör du för att hålla allt på en hanterbar nivå?**

– Ja, det gäller att hålla sig lugn. Det är ett svårt prioriteringsproblem. Jag är fokuserad på att prioritera, och anser att det man påbörjar ska man avsluta. Möten är beslutande forum – inte discussionsforum. Det är alltför vanligt med två förslag till lösningar. Men jag vill ha ett förslag som personen ifråga kan motivera. Man får inte flumma för mycket, förtydligar han.

För några år sedan, när han var vice rektor och samtidigt startade sex bolag – då var han »klart utmattad«. Numera arbetar han normalt inte på helger.

HPR beräknas vara avslutat år 2015. ■

# Multiresistenta bakterier växande hot i hela Europa

**Vårdrelaterade infektioner, särskilt de som orsakas av multiresistenta bakterier, är det största problemet för EU vad gäller smittsamma sjukdomar, enligt den europeiska smittskyddsmyndigheten ECDC.**

Myndigheten, med säte i Solna, etablerades 2005 för att angripa bland annat just detta problem.

Förra veckan publicerades myndighetens första epidemiologiska årsrapport. Enligt den drabbas varje år omkring 3 miljoner människor inom EU av vårdrelaterade infektioner och för omkring 50 000 leder infektionen också till döden.

– Det är för mig oacceptabelt att en av tio patienter som läggs in på sjukhus i EU får en vårdrelaterad infektion. Stödåtgärder för att möta det problemet kommer att vara en prioriterad fråga för kommissionen och ECDC det närmaste året, kommenterar Markus Kyprianou, EUs kommissionär för hälsa.

**I rapporten** är ländernas rapportering av 49 infektionssjukdomar under de senaste tio åren sammanställd. För de flesta infektioner är trenden stabil eller nedåtgående. Goda resultat märks främst för sjukdomar som det finns vaccin mot. Till exempel har inget fall av polio konstaterats inom EU sedan 1992.

Men det finns några stora infektionshot. Ett av de mest allvarliga, såväl globalt som inom EU, är spridningen av läkemedelsresistenta mikroorganismer. Det vanligaste problemet är MRSA (meticillinresistenta Staphylococcus aureus), och problemet växer inom i princip alla medlemsländer. Två, Slovenien och Frankrike, har dock lyckats vända trenden, vilket ECDC



Europeiska smittskyddsmyndigheten huserar i före detta Tomtebodaskolan i Solna utanför Stockholm.

Foto: Claus Gertsen/Scanpix

ser som ett bevis för att detta är möjligt.

Antibiotikakonsumtionen måste minska, enligt ECDC, och denna, liksom förekomsten av MRSA, varierar kraftigt inom EU. Konsumtionen är tre gånger så hög i södra Europa som i norra. Bredspektrumantibiotika är också vanligare i södra Europa. Som högst är resistensen hos Staphylococcus aureus i Rumänien, drygt 60 procent. Portugal, Malta, Cypern och Grekland ligger runt 40–50 procent, medan de nordiska länderna och Nederländerna rör sig runt ett par procent.

Som stora infektionshot betraktas också hiv, tuberkulos, influensa och pneumokocker (se ruta).

**Andra sjukdomar** som oroar ECDC är klamydia, fägelinfluensa, legionella, campylobacter, E coli och listerios.

Rapporten täcker de 25 länder som var medlemmar 2005 samt Island, Liechtenstein och Norge.

På basis av rapporten ska EU ta fram strategier tillsammans med medlemsländerna och WHO. Även om det stora arbetet måste utföras i medlemsländerna kan ECDC bidra genom att sprida kunskap

om evidensbaserad »best practice«. Jämförbarheten och kvaliteten på data behöver också bli bättre, påpekar ECDC. EU behöver också ett bättre system för »early warning«.

Hela rapporten:

<<http://www.ecdc.europa.eu>>

Elisabet Ohlin

## FAKTA Hot enligt ECDC

- Antibiotikaresistens och vårdrelaterade infektioner.
- Hiv. Det finns omkring 700 000 hiv-smittade inom EU. En tredjedel uppskattas vara omedvetna om sin infektion.
- Tbc. Tuberkulos ökar inom utsatta grupper, bland annat hiv-smittade. Resistent tbc finns hos 18 procent av tbc-fallen i Baltikum. I övriga EU är nivån 0–6 procent. ECDC arbetar med en handlingsplan mot tbc på uppdrag av kommissionen.
- Influensa. Flera hundra tusen drabbas varje vinter. Tusentals dör trots att vaccin i riskgrupper hade kunnat förhindra detta.
- Pneumokocker orsakar tusentals dödsfall varje år, trots att vaccin kan skydda.