

**NOBELPRISET I MEDICIN.** Årets Nobelpristagare i medicin eller fysiologi belönas för en serie upptäckter om embryonala stamceller och DNA-rekombination i däggdjur. Rönen har lagt grunden för en ny teknik – riktad genmodifiering på möss – som idag appliceras inom så gott som all biomedicinsk forskning.

TEXT: BJÖRN RAMEL

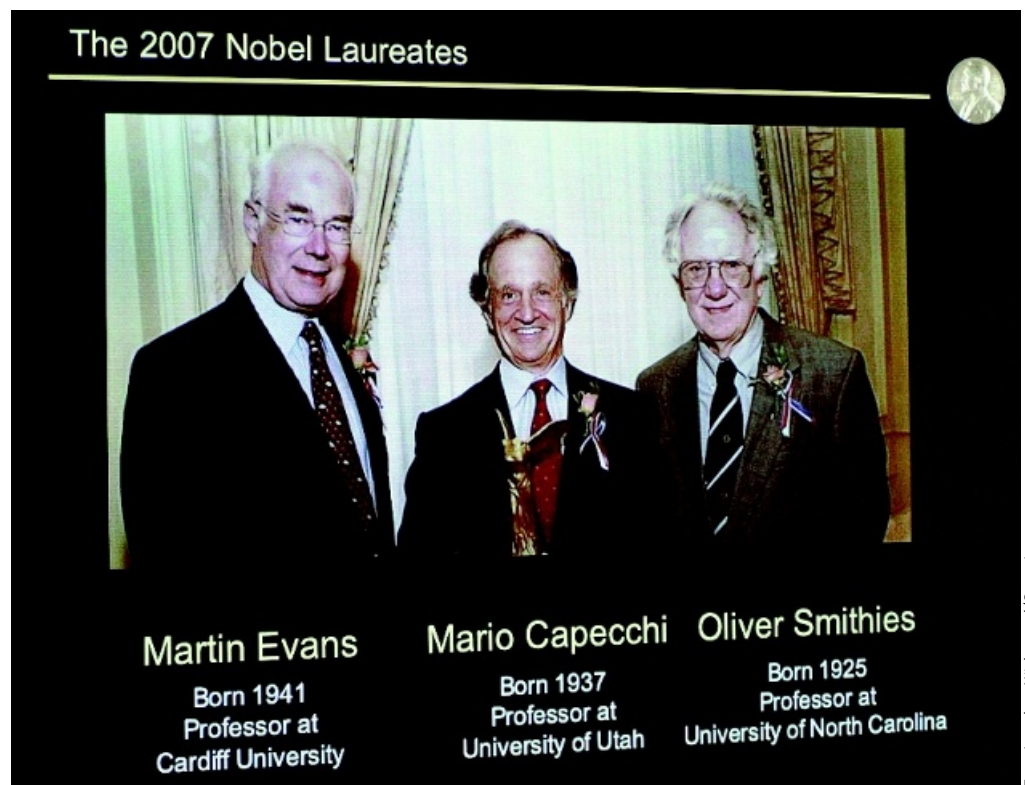
# Tre fick Nobelpris för genmodifieringsteknik

**N**obel församlingen sparade inte på berömmet när årets pristagare – Mario Capecchi, Martin Evans och Oliver Smithies – kungjordes i en bräddfyllad sal i Nobel Forum på måndagen.

Det talades om en »biomedicinsk revolution«, en »oerhörd betydelse för mänskligheten« och »ett paradigmskifte«.

**Riktad genmodifiering** används oftast för att inaktivera funktionen av enskilda gener, så kallad genutslagning (gene knockout). Hittills har över 10 000 gener slagits ut. Andra gånger kan gener tillfogas eller modifieras. Tekniken har gjort det möjligt att framställa i princip vilken typ av DNA som helst i musens arvsmassa. Forskningen har belyst funktionen av ett stort antal gener för hälsa, åldrande och sjukdomar, däribland hjärt-kärlsjukdomar, diabetes och cancer. Vidare har tekniken betydelse för att ta fram nya läkemedel. Idag finns genförändringar på möss som motsvarar 500 olika sjukdomar.

De prisbelönta upptäckterna gjordes i början av 1980-talet



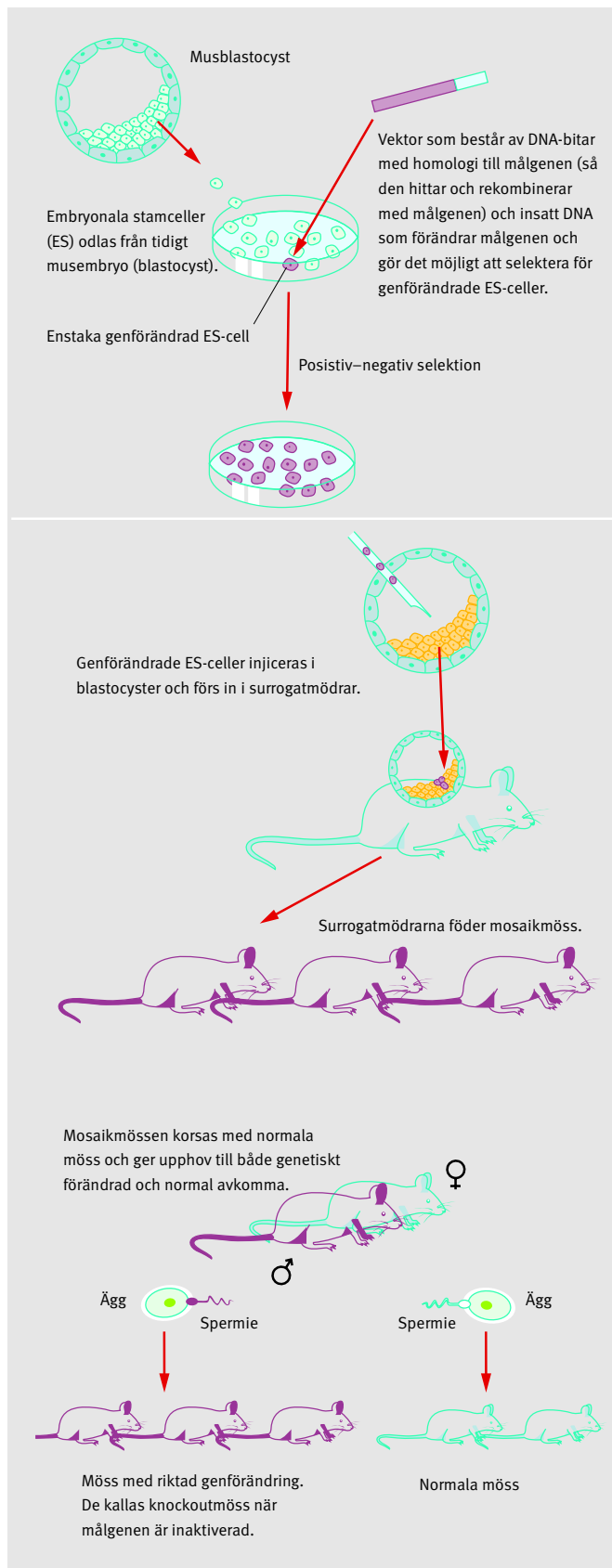
Nobelpristagare. Sir Martin Evans är professor i mammal genetik, Mario Capecchi är professor i human-genetik och biologi och Oliver Smithies är professor i patologi och laboratoriemedicin.

och består i grunden av två delar. Den första handlar om genmodifiering genom homolog rekombination, alltså utbyte av DNA-sekvenser mellan två par kromosomer. Capecchi visade att homolog

rekombination kunde ske mellan DNA som införts i däggdjursceller och cellernas kromosomer. Smithies lyckades med samma teknik modifiera gener i stamceller från benmärgen.

**Men hur få** dessa förändringar att nedärvas till nästa generation möss? Den bedriften, den andra delen, tillskrivs sir Martin Evans. Först etablerade han kromosomalt intakta cellkulturer

## Generell strategi för riktade genförändringar i möss:



från tidiga musembryon – embryonala stamceller (ES). Sådana celler från en musstam injicerades i embryot till en annan musstam. Därmed utvecklades mosaikembryon – uppbyggda av celler från två stammar – som framföddes av surrogatmodrar. Evans visade att generna i stamcellerna ärvdes vidare i kommande generationer enligt Mendels lagar. I nästa fas kunde Evans modifiera ES-cellernas gener med hjälp av retroviralt DNA och överföra dessa till könslinjen via mosaikmöss.

De första publikationerna där

### FAKTA Nobelpriset... ... som regel till män

Nobelpriset i fysiologi eller medicin har tilldelats 189 personer sedan år 1901. Av dessa har sju varit kvinnor:

- 1947 – Gerty Cori
- 1977 – Rosalyn Yalow
- 1983 – Barbara McClintock
- 1986 – Rita Levi-Montalcini
- 1988 – Gertrude B Elion
- 1995 – Christiane Nüsslein-Volhard
- 2004 – Linda B Buck

de två forskningslinjerna – homolog rekombination och embryonala stamceller – förenades kom 1989. Idag har genmodifiering utvecklats till en brett användbar metod, enligt Outi Hovatta, professor i obstetrik och gynekologi, särskilt assisterad befruktning, vid Karolinska institutet.

**Nobelprisvinnarna** själva har på senare år använt riktad genmodifiering för att exempelvis belysa orsakerna till medfödda missbildningar hos människor, studera sjukdomsmekanismerna vid cystisk fibros och ta fram musmodeller för sjukdomar som hypertoni och åderförkalkning.

– Det är ett bra val av Nobelprisvinnare, säger Outi Hovatta.

– **Forskarnas upptäckter** har varit en viktig grund för användningen av embryonala stamceller i sjukvården. Forskningen på differentiering av mänskliga embryonala stamceller till speciella celler går hela tiden framåt, men det finns mycket forskning kvar för att få fram kliniska behandlingar, säger Outi Hovatta.

Björn Ramel