
Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2022 till Svante Pääbo – pionjär inom paleogenomiken

ANTTI SAJANTILA

Mottagaren av 2022 års Nobelpris i fysiologi eller medicin, svensken Svante Pääbo, är chef för Max Planck-institutet i Leipzig, Tyskland. Han fick priset för sina banbrytande upptäckter rörande utdöda homininers arvs massa och människans evolution. Pääbo har med sin forskning varit en pionjär inom det nya vetenskapsområdet paleogenomik. Metoderna är moderna, men forskningsobjekten är urgamla. Paleogenomik använder den nya generationens DNA-sekvenseringsmetoder i kombination med avancerad bioinformatik. Proverna består av ben eller mjukvävnader från länge döda individer eller utdöda arter. Ett problem för forskarna är risken för kontaminering och kemiska förändringar i DNA-strukturen i gamla prover. Tolkning av resultaten i ett evolutionärt sammanhang kräver samarbete i ett multidisciplinärt team av forskare. I det avseendet är Pääbo, som är född i Sverige 1955, tack vare sin bakgrund ett utmärkt föredöme för det forskningsområde han har skapat: förutom medicin och molekylärbiologi har han studerat arkeologi och egyptologi.

De viktigaste forskningsresultaten

I linje med sina intressen fokuserade Pääbo sin tidiga forskning på 1980-talet på hur DNA bevaras i egyptiska mumier (1). Pääbo blev känd för den stora allmänheten när hans forskningsgrupp publicerade DNA-resultaten från ismannen Ötzi som hittades i Alperna (2). Mitokondrie-DNA (mtDNA) valdes som material för att studera genomet, eftersom det finns hundratals eller tusentals gånger fler kopior av mtDNA än av kärn-DNA. Det är därför mer troligt att det som har bevarats och kan undersökas i gamla prover är mtDNA. Numera är denna mumie, som dog för mer än 5 000 år sedan på mer än 3 000 meters höjd och hittades 1991 i Ötztal i de italienska Alperna nära den österrikiska gränsen, en av Europas mest kända och mest vetenskapligt studerade mänskliga mumier. Ett museum

har inrättats för mumien i Bolzano (www.iceman.it/en/paaboeng/) för att bevara den för framtida forskare och turister.

DNA-studierna på Ötzi var bara ett förspel till vad som komma skulle. En vattendelare för Pääbo – och kanske för hela forskningsområdet – var året 1997, när han och hans grupp publicerade DNA-sekvensen för den första utdöda människoliknande arten, neandertalaren (3). Efter långa förhandlingar hade Svante Pääbo lyckats få en 3,5 gram stor bit av högra överarmsbenet av den första neandertalaren, som hittades i Neandertalen 1856, för att undersöka med sin grupp. Liksom som i fallet Ötzi lyckades Pääbo och hans grupp amplifiera och klona totalt 360 baser av mtDNA. Denna mtDNA-sekvens jämfördes med liknande sekvenser från olika mänskliga populationer och schimpanser. Resultatet var högst häpnadsväckande: skillnaderna i neandertal-DNA var något som aldrig tidigare setts. När DNA-sekvensskillnaderna mellan människor och schimpanser jämfördes i par var det som förväntat en tydlig skillnad i deras fördelning, men det fanns också en skillnad mellan neandertalare och moderna människor. Neandertalarnas mtDNA verkade ligga mellan moderna människor och schimpanser, dock närmare moderna människor. En försiktig slutsats

SKRIBENTEN

Antti Sajantila, MD, professor, Institutionen för rättsmedicin, Helsingfors universitet
Överläkare, Enheten för rättsmedicin,
Institutet för hälsa och välfärd

från studien var att neandertalarna inte hade beblandat sig med moderna människor. Att slutsatsen var försiktig berodde på att resultatet erhöles från endast en individ och endast från mtDNA som representerar moderslinjen, och även då bara från en liten del.

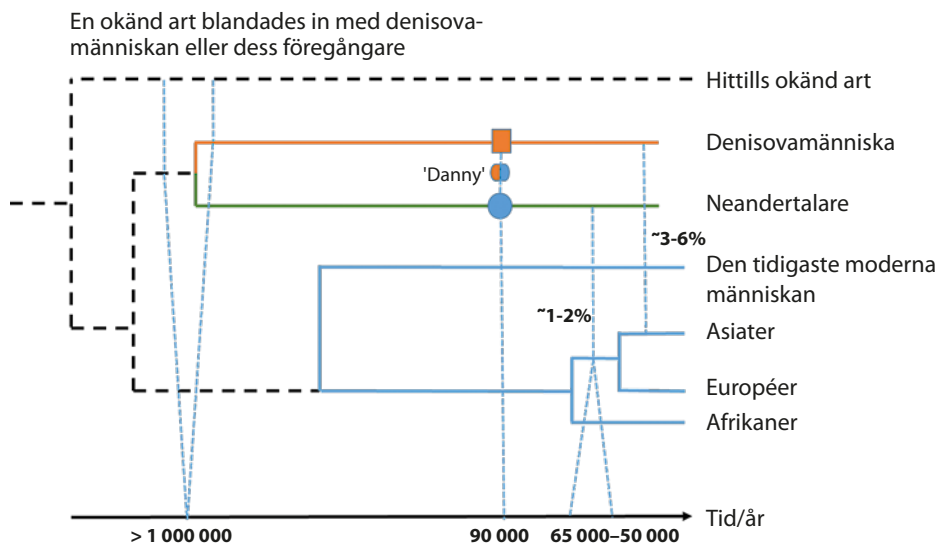
Redan Pääbos tidiga pionjärarbeten hade visat på ett grundläggande problem med paleogenomet: efter organismens död bryts nukleinsyror och andra molekyler ned av enzymatiska, kemiska och strålningsrelaterade processer (4, 5). Den diagenetiska processen börjar med att celler och DNA bryts ned av endogena enzymer (nukleaser). Om provet inte förbehandlas, till exempel genom frysning, torkning eller isolering av DNA, fortsätter processen som oxidation och hydrolys, vilket orsakar deaminering och depurinering av basstrukturerna. Dessutom kan bakgrundsstrålningen förändra glukos-fosfatstommen i DNA. Som ett resultat av nedbrytningsprocessen består DNA-sekvenserna i forntida prover vanligtvis av fragment med ungefär 20–60 baspar. Pääbo och andra forskare i forntida DNA har utvecklat metoder där exempelvis deaminering kan användas för att verifiera att de erhållna DNA-sekvenserna är ursprungliga (6, 7). Dessutom inför Pääbo begreppet ”jumping PCR” (8) i samband med PCR-amplifiering, enligt vilket skador på DNA-sekvensen kan göra att söndrigt, enkelsträngat DNA fungerar som en PCR-primer när sekvensen ”hoppas” från en sträng till en annan. Ett problem vid PCR-amplifiering på i synnerhet arkeologiska prover är, förutom kontaminering, att de representerar chimärer av det ursprungliga DNA:t och produkter av jumping PCR. Pääbo och hans forskningsgrupp har i flera av sina artiklar lyft fram problemen med PCR-tekniken inom forskning på forntida DNA (9) och kritiserat de sensationella resultat som erhållits med tekniken (10).

Före 2000-talet baserades nästan alla studier av forntida DNA på PCR-amplifiering, kloning av korta PCR-produkter och sekvensering av klonerna (2, 3, 11). På grund av dessa problem har Pääbo tillsammans med sin grupp i flera år fokuserat på att utveckla laboratoriemetoder för forntida DNA. Han har varit intresserad av hur DNA bevaras under varierande förhållanden och i olika organismer och vävnader. Hans grupp har också försökt klarlägga hur problemen med den ofrånkomliga nedbrytningen och den kemiska förändringen av DNA kan lösas, antingen genom att systematisera (9) och förbättra laboratoriemetoderna (7, 12) eller genom att kritiskt utvärdera de data som erhålls (6, 10,13).

Det har sällan skett så stora vetenskapliga genombrott inom studiet av människans evolution som de som Svante Pääbos grupp och deras samarbetspartner har uppnått i sitt forskningsarbete. Pääbo och hans grupp meddelade 2006 att de skulle inleda projektet Neandertal Genome (<https://www.mpg.de/13894984/neandertal-genome-project>). Projektet hade inte bara tillgång till laboratorieförhållanden på toppnivå utan grundade sig också på den då fortfarande rätt nya NGS-metoden, på bioinformatik som fördjupade sig i särdragen hos forntida DNA och på de senaste analyserna från evolutionsbiologi och populationsgenetik. Neandertalarens hela genom publicerades första gången den 12 februari 2009 för att hedra Charles Darwins 200-årsdag, och en referentgranskad artikel publicerades i maj 2010 i tidskriften Science (14).

Något kanske ännu mer omvälvande var på väg: år 2000 hade en kindtand från vänster överkäke tillhörande en ung vuxen hittats i grottan Denisova i Altajbergen i södra Sibirien. Morfologiskt sett var den större än kindtänderna hos moderna människor och neandertalare och skiljde sig från dem också i andra hänseenden. Medan projektet Neandertal Genome pågick, gjordes 2008 en ny upptäckt i Denisovagrottan, nämligen ett fingerben som tillhörde en ung individ. Benet hittades i en del av grottan som har daterats till mellan 50 000 och 30 000 år. DNA-studier av proverna inleddes som ett omfattande internationellt samarbete, vilket resulterade i upptäckten av en möjlig ny art som liknar människor och neandertalare, denisovamänniskan (15). Senare har man hittat rester av denisovamänniskor på andra ställen, till exempel nästan 3 000 kilometer från Denisovagrottan på mer än 3 000 meters höjd i grottan Baishiya Karst i Tibet (16) och i Annamitebergen i norra Laos (17).

Jämförelse mellan hela genomet från både neandertalare och denisovamänniskor med moderna människor har gett ett häpnadsväckande resultat. Neandertalare och denisovamänniskor spred sig över ett mycket större geografiskt område än tidigare känt, och dessa tre arter som tillhör släktet homini blandades under hela sin gemensamma existens. Arvsmassa från neandertalare finns över hela Europa och Asien. Totalt har ungefär 20 procent av deras genetiska material bevarats hos moderna människor och hos en individ kommer cirka 1–2 procent av arvsmassan från neandertalare. Enligt vad vi vet i dag



Figur 1. Moderna människor har, beroende på population, olika andel arv från neandertalare respektive denisovamänniskor i sin arvs massa. För ungefär en miljon år sedan blandades en hittills okänd art in med denisovamänniskorna eller deras föregångare. Icke-afrikanska moderna människor blandades in med neandertalare för 65 000–50 000 år sedan, och som ett resultat av det kommer fortfarande 1–2 procent av genomet hos moderna människors utanför Afrika från neandertalarna. Dessutom har enstaka urbefolkningar i Asien och Australien befunnits ha 3–6 procent inblandning av denisovamänniskor. Ett konkret exempel på inblandning är en flicka kallad Danny, som beräknas ha dött vid ungefär 13 års ålder som barn till en neandertalmoder och denisovafar.

finns arvs massa från denisovamänniskor mest hos melanesiska individer (cirka 4–6 procent) och australiensiska aboriginer (cirka 3–5 procent).

Ett konkret exempel på en enstaka inblandning är dottern ”Danny” till en denisovafar och en neandertalmoder, som levde för cirka 90 000 år sedan (18). Vi är alltså alla i varierande grad genetiska mosaiker som producerats av vår evolution, och vi tillhör en ständigt mer preciserad metapopulation av familjen homini (figur 1).

Taxonomiskt är det intressant att de möjliga nya människoarterna har namngetts efter upptäcktsplatsen utan det traditionella Homo-prefixet (jämför *Homo heidelbergensis* eller *Homo floresiensis*). Namnet *Homo altaiensis* har föreslagits för denisovamänniskan och det används i vissa sammanhang. Ur genetisk synvinkel kan användningen av artnamn ifrågasättas eftersom denisovamänniskans och neandertalarens ställning som egna arter är kontroversiell, särskilt mot bakgrund av de senaste forskningsresultaten som visar att korsavel är möjlig mellan dem alla.

Jämförelse mellan DNA från moderna människor och från neandertalare har visat att neandertalarna hade inflytande på elasticiteten i huden, hår- och hudfärgen, längden och många andra egenskaper hos moderna européer (19).

Baserat på variationen i neandertalargenomet för dessa egenskaper är det också uppenbart att det förekom variation hos neandertalarna till exempel med avseende på hårets och hudens färg. Det är också uppenbart att solljuset inverkade på dem, precis som hos moderna människor. Utöver detta har studier på forntida DNA gett ny information om neandertalarnas sociala organisation (20) och om i vilken mån arvs massa nedärvd från dem inverkar på exempelvis moderna människors infektionsbenägenhet (21) och smärttolerans (22).

Det finns liknande fynd om inverkan av denisovamänniskans arv på moderna människors fysiologiska egenskaper, såsom anpassning till hög höjd hos tibetaner (23). De gener som reglerar hemoglobinproduktionen hos tibetaner som lever i tunn luft på hög höjd skiljer sig från andra moderna människors gener, men liknar denisovamänniskornas. Forskningsresultat med liknande fynd publiceras just nu i stora mängder, och deras verkliga betydelse för till exempel medicinska framsteg kommer troligen att preciseras under de närmaste åren.

Svante Pääbo och Finland

Finland har funnits som ett element i Svante Pääbos liv. Pääbos intresse för egyptologi och



Figur 2. Svante Pääbos vetenskapliga besök i Finland började redan på 1980-talet. Svante Pääbo (andra från vänster) och Rostislav Holthoer (tredje från vänster) vid invigningen av utställningen Mumien vaknar 1986. ©Egyptologiska Sällskapet i Finland.

studier inom området gjorde att finländaren Rostislav Holthoer, docent i egyptologi vid Helsingfors universitet och professor på området vid Uppsala universitet, kom in i hans närmaste krets. Pääbo kom redan på 1980-talet till Helsingfors på inbjudan av Egyptologiska sällskapet i Finland, där han höll ett föredrag om DNA-studier av mumier och anordnade en utställning om mumier (figur 2). Pääbo kallades till hedersdoktor vid Helsingfors universitet 2000 och till utländsk medlem av Finska Vetenskaps-Societeten 2002. Han har också tillsammans med finländska forskare publicerat sig om finsk populationsgenetik (24–27) och om forskning i forntida DNA (28–30).

En andra generationens Nobelpristagare

Svante Pääbos far var svensken Sune K. Bergström (1916–2004), som tillsammans med sin landsman Bengt Samuelsson och engelsmannen John R. Vane exakt 40 år före sin son delade Nobelpriset i fysiologi eller medicin för sina upptäckter kring karakteriseringen av prostaglandiner och deras fysiologi. Sune K. Bergström hade dock en annan, officiell familj på annat håll. Pääbo har offentligt berättat att hans mor Karin Pääbo (1925–2013), som flyttade till Sverige som flykting från Estland under andra världskriget 1944, spelade en större roll för hans intresse för den

vetenskapliga världen och i hans utveckling till forskare.

Konkurrensen om Nobelpriset är tuff och det finns många kandidater med exceptionella vetenskapliga meriter. Nomineringen av Svante Pääbo (figur 3) var dock ingen stor överraskning för dem som arbetade tillsammans med honom. Han går helt upp i sitt arbete, är hänsynslöst kritisk och är förutom forskare också en utmärkt historieberättare. Svante Pääbo är en innovativ visionär och den obestridda pionjären inom det nya vetenskapsområde som han med sin forskning själv har skapat.

Antti Sajantila
antti.sajantila@helsinki.fi

Referenser

1. Pääbo S. Molecular cloning of Ancient Egyptian mummy DNA. *Nature*. 1985;314(6012):644–5.
2. Handt O, Richards M, Trommsdorff M, Kilger C, Simanainen J, Georgiev O, et al. Molecular genetic analyses of the Tyrolean ice man. *Science* (80–). 1994;264(5166):1775–8.
3. Krings M, Stone A, Schmitz RW, Krainitzki H, Stoneking M, Pääbo S. Neandertal DNA sequences and the origin of modern humans. *Cell*. 1997 Jul 11;90(1):19–30.
4. Paabo S. Ancient DNA: Extraction, characterization, molecular cloning, and enzymatic amplification. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(6):1939–43.
5. Höss M, Jaruga P, Zastawny TH, Dizdaroğlu M, Pääbo S. DNA damage and DMA sequence retrieval from ancient tissues. *Nucleic Acids Res*. 1996;24(7):1304–7.
6. Briggs AW, Stenzel U, Johnson PLF, Green RE, Kelso J, Prüfer K, et al. Patterns of damage in genomic DNA sequences from a Neandertal. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(37):14616–21.
7. Briggs AW, Stenzel U, Meyer M, Krause J, Kircher M, Pääbo S. Removal of deaminated cytosines and detection of in vivo methylation in ancient DNA. *Nucleic Acids Res*. 2009;38(6):1–12.



Figur 3. Svante Pääbo, mottagare av 2022 års Nobelpris i fysiologi eller medicin. Pääbo är hedersdoktor vid Helsingfors universitet och utländsk medlem av Finska Vetenskaps-Societeten. Han är också hedersdoktor vid flera andra utländska universitet och medlem av bland andra Academia Europaea samt vetenskapsakademierna i USA, Sverige, Estland, Tyskland och flera andra länder. Dessutom har Pääbo fått tiotals priser för sitt vetenskapliga arbete. Time Magazine valde honom 2007 till en av de hundra mest inflytelserika personerna i världen. Han har mer än 350 vetenskapliga originalpublikationer. En komplett lista över Svante Pääbos meriter och publikationer finns på <https://www.eva.mpg.de/genetics/staff/paabo/> Publicerad med tillstånd av Max Planck-institutet ©Karsten Möbius.

8. Paabo S, Irwin DM, Wilson AC. DNA damage promotes jumping between templates during enzymatic amplification. *J Biol Chem.* 1990;265(8):4718–21.
9. Handt O, Höss M, Krings M, Pääbo S. Ancient DNA: methodological challenges. *Experientia.* 1994;50(6):524–9.
10. Zischler H, Höss M, Handt O, von Haeseler A, van der Kuyl AC, Goudsmit J, et al. Detecting dinosaur DNA. *Science* (80–). 1995;268(5214):1192–3.
11. Hagelberg E, Hofreiter M, Keyser C. Ancient DNA: the first three decades. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2015 Jan 19;370(1660):20130371.
12. Poinar HN, Hofreiter M, Spaulding WG, Martin PS, Stankiewicz BA, Bland H, et al. Molecular coproscopy: Dung and diet of the extinct ground sloth *Nothrotheriops shastensis*. *Science* (80–). 1998;281(5375):402–6.
13. Hofreiter M, Jaenicke V, Serre D, Von Haeseler A, Pääbo S. DNA sequences from multiple amplifications reveal artifacts induced by cytosine deamination in ancient DNA. *Nucleic Acids Res.* 2001;29(23):4793–9.
14. Green RE, Krause J, Briggs AW, Maricic T, Stenzel U, Kircher M, et al. A Draft Sequence of the Neandertal Genome. *Science* (80–). 2010;328(May):710–22.
15. Reich D, Green RE, Kircher M, Krause J, Patterson N, Durand EY, et al. Genetic history of an archaic hominin group from Denisova cave in Siberia. *Nature.* 2010;468(7327):1053–60.
16. Zhang D, Xia H, Chen F, Li B, Slon V, Cheng T, et al. Denisovan DNA in Late Pleistocene sediments from Baishiya Karst Cave on the Tibetan Plateau. *Science* (80–). 2022;370(6516):584–7.
17. Demeter F, Zanolli C, Westaway KE, Joannes-Boyau R, Düringer P, Morley MW, et al. A Middle Pleistocene Denisovan molar from the Annamite Chain of northern Laos. *Nat Commun.* 2022;13(1):1–17.
18. Slon V, Mafessoni F, Vernot B, de Filippo C, Grote S, Viola B, et al. The genome of the offspring of a Neanderthal mother and a Denisovan father. *Nature* [Internet]. 2018; 561(7721):113–6. Tillgänglig på: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-018-0455-x>.
19. Dannemann M, Kelso J. The Contribution of Neanderthals to Phenotypic Variation in Modern Humans. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2017;101(4):578–89. Tillgänglig på: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.09.010>.
20. Skov L, Peyrégne S, Popli D, Iasi LNM, Devièse T, Slon V, et al. Genetic insights into the social organization of Neanderthals. *Nature.* 2022;610(7932):519–25.
21. Zeberg H, Pääbo S. The major genetic risk factor for severe COVID-19 is inherited from Neanderthals. *Nature.* 2020;587(7835):610–2.
22. Zeberg H, Dannemann M, Sahlholm K, Tsuo K, Maricic T, Wiebe V, et al. A Neanderthal Sodium Channel Increases Pain Sensitivity in Present-Day Humans. *Curr Biol.* 2020;30(17):3465–3469.e4.
23. Huerta-Sánchez E, Jin X, Asan, Bianba Z, Peter BM, Vinckenbosch N, et al. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature.* 2014;512(7513):194–7.
24. Sajantila A, Pääbo S. Language replacement in Scandinavia. *Nat Genet.* 1995;11(4):359–60.
25. Sajantila A, Lahermo P, Anttinen T, Lukka M, Sistonen P, Savontaus M-L, et al. Genes and languages in Europe: An analysis of mitochondrial lineages. *Genome Res.* 1995;5(1):42–52.
26. Sajantila A, Salem A-H, Savolainen P, Bauer K, Gierig C, Pääbo S. Paternal and maternal DNA lineages reveal a bottleneck in the founding of the Finnish population. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93(21).
27. Mallick S, Li H, Lipson M, Mathieson I, Gymrek M, Racimo F, et al. The Simons Genome Diversity Project: 300 genomes from 142 diverse populations. *Nature.* 2016;538(7624).
28. Von Haeseler A, Sajantila A, Pääbo S. The genetical archaeology of the human genome. *Nat Genet.* 1996;14(2).
29. Lazaridis I, Patterson N, Mittnik A, Renaud G, Mallick S, Kirsanow K, et al. Ancient human genomes suggest three ancestral populations for present-day Europeans. *Nature.* 2014;513(7518):409–15.
30. Lamnidis TC, Majander K, Jeong C, Salmela E, Wessman A, Moiseyev V, et al. Ancient Fennoscandian genomes reveal origin and spread of Siberian ancestry in Europe. *Nat Commun* [Internet]. 2018 [hämtad 2019 Sep 3];9(1):5018. Tillgänglig på: www.nature.com/naturecommunications.