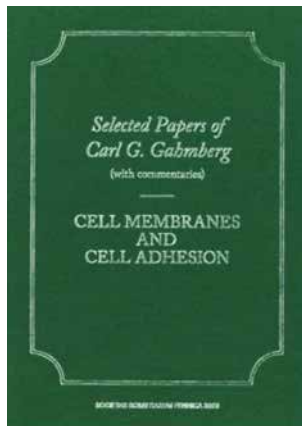

Bokrecension

Från struktur till funktion. Membranforskning under sex årtionden

Cell Membranes and Cell Adhesion. Selected Papers of Carl G. Gahmberg (with commentaries)
Red. Mats Gyllenberg, Finska Vetenskaps-Societeten 2023



Hedersledamoten i Finska Läkaresällskapet professor i biokemi vid Helsingfors universitet 1981–2010 Carl G. Gahmberg har i bokform sammanställt 55 av sina mest betydelsefulla vetenskapliga artiklar, publicerade 1972–2022. Boken, som utgavs av Finska Vetenskaps-Societeten 2023, är en imponerande volym, som spänner över mer än fem decennier av framgångsrikt vetenskapligt arbete. Samtliga originalartiklar återges i faksimil och författaren har som vägledning för läsaren försett de enskilda avsnitten med kommentarer och förklaringar samt placerat in sina arbeten i ett större naturvetenskapligt sammanhang.

Carl Gahmberg har hela sitt yrkesverksamma liv ägnat sig åt forskning i cellmembraner och celladhesion. Efter avlagd medicine licentiatexamen vid Helsingfors universitet 1968 utförde han sitt avhandlingsarbete i Kai Simons forskningsgrupp vid Serobakteriologiska institutionen och doktorerade 1971 med en avhandling om plasmamembranet och dess molekylära komponenter i fibroblaster, som användes som värdceller för Semliki forest-viruset, forskargruppens modellvirus. Under arbetet med doktorsavhandlingen väcktes hans intresse att vidareutveckla metoder för att identifiera molekyler på cellers yta.

Som postdoktoral forskare sökte sig Carl Gahmberg till Sen-itiroh Hakomoris laboratorium vid University of Washington i Seattle på USA:s västkust. Han fick en flygande start när han snabbt insåg att en metod, som använts för att radioaktivt märka glykoproteiner i serum, kunde lämpa sig för att märka molekyler på intakta cellers yta. Med den metoden var det möjligt att studera plasmamembraner utan att först vara tvungen att isolera dem. Metoden tillämpades först på röda blodkroppar och glykoforin A, ett klassiskt membranprotein. När Gahmberg studerade fibroblaster med samma metod upptäckte han och karakteriserade ett högmolekylärt membranprotein, som senare fick namnet fibronektin och var det första adhesionsprotein som har beskrivits. Samma protein upptäcktes samtidigt av två andra forskningsgrupper, Richard Hynes grupp i England och Erkki Ruoslahtis och Antti Vaheris grupp i Helsingfors.

Efter hemkomsten till Helsingfors 1974 fortsatte Carl Gahmberg sina studier av röda blodkroppars cellmembran och upptäckte ett flertal proteiner som inte hade beskrivits tidigare. Vid samma tid inledde han sitt långvariga och fortfarande nära samarbete med Leif Andersson vid Patologiska institutionen. Leif Anderssons kunskaper i immunologi i kombination med Carl Gahmbergs insikter i biokemi banade vägen för en synnerligen fruktbar kolaboration. Tillsammans upptäckte och karakteriserade de ett flertal för vetenskapen dittills okända glykoproteiner på de vita blodkropparnas yta. En upptäckt som väckte stor uppmärksamhet gällde cellinjen K562. Den hade beskrivits som myeloid men visade sig uttrycka glykoforin A, vilket utom all tvekan bevisade att cellinjen i själva verket var erytroid till sitt ursprung. De upptäckte också att K562-cellerna under vissa förhållanden började syntetisera hemoglobin och vi-

sade att glykoforin A var en användbar markör för erytroleukemi. Biosyntesen av glykoforin A i K562-celler studerades i detalj. Ett annat tyngdpunktsområde för Carl Gahmberg under 1970–1980-talen var de proteiner på röda blodkroppars yta som är blodgruppsaktiva. Efter att ha karakteriserat blodgruppernas A- och B-antigener identifierade och karakteriserade han RhD-antigenet, om vars molekylära natur det dittills hade rätt delade meningar. Det kan nämnas att Peter Agre i USA fortsatte RhD-studierna, men isolerade i misstag ett liknande protein, som han visade vara ett transportprotein för vatten genom cellmembranet. Agre fick senare Nobelpriset för denna upptäckt.

För att närma sig patofysiologiska och kliniska frågeställningar beslöt sig Gahmberg på 1980-talet att från karakterisering av cellmembraners struktur övergå till studiet av deras funktion. Tillsammans med Manuel Patarroyo utvecklade han en metod att aktivera leukocyters adhesion genom att använda forbolestrar i låg koncentration. När de dessutom fann att en antikropp kunde inhibera adhesionen blev det möjligt att bestämma det antigen på cellernas yta som antikroppen reagerade emot. Därmed öppnades ett vidsträckt fält för ingående studier av de vita blodkropparnas egenskaper och funktion. Antigenet, som var involverat i cellernas adhesion, fick namnet leukocyte function associated antigen -1 (LFA-1) och hörde till den stora grupp av proteiner som senare kom att kallas integriner. Integriner är en grupp av cellyteproteiner som förmedlar kontakt mellan celler och mellan celler och deras omgivning, den så kallade extracellulära matrisen. De har betydelse för ett stort antal fysiologiska och patofysiologiska skeenden såsom embryonal utveckling, intracellulär signalering, sårläkning, migration av leukocyter, immunologiska försvarsmekanismer,

blodkoagulation och onkogen omvandling. Sedan 1980-talet har Gahmberg och hans forskningsgrupp fokuserat på att i detalj studera integrinerna och deras funktion, och har också varit med om att identifiera en naturlig inhibitor av leukocytadhesion.

För integrinernas funktion är deras ligander viktiga. Gahmberg var 1987 med om att beskriva den första liganden för LFA-1, intercellular adhesion molecule -1 (ICAM-1). Liganderna samverkar med integrinerna i cellernas kommunikation med varandra. Efter ICAM-1 har ytterligare fyra ligander för integrinerna beskrivits och Gahmberg och hans grupp har varit med om att karakterisera tre av dem. Här må nämnas ICAM-5, som har påträffats endast i neuroner i hjärnan, och som med sina immunsuppressiva effekter kan ha betydelse vid inflammatoriska tillstånd i centrala nervsystemet.

Carl Gahmbergs bokverk bär vittne om att författaren under hela sin långa bana som grundforskare har lyckats kombinera vetenskaplig nyfikenhet med systematisk metodutveckling och en förmåga att följa de nya vägar han har varit med om att staka ut. Hans pionjärarbete har resulterat i exceptionellt många originalupptäckter, vilka väsentligt har bidragit till nytänkande inom biokemisk och cellbiologisk forskning. Lika uppenbart som att han tidigt insåg att vetenskaplig verksamhet främjas bäst av ett gott samarbete forskare emellan och att man ska välja sina samarbetspartner med största omsorg är att han har kunnat agera som ett föredöme och en god handledare för yngre kolleger. Hans vetenskapliga artiklar har bestått tidens prövningar och många av också de tidiga arbetena känns fräscha ännu 50 år efter att de publicerades.

Framtiden kommer att utvisa vilken den kliniska betydelsen av Carl Gahmbergs arbeten blir. Men det är uppenbart att kännedom om strukturen och funk-

tionen hos de proteiner som förmedlar kontakten mellan celler och celler och mellan celler och deras omgivning har en grundläggande betydelse för vår förståelse av hälsa och sjukdom. Inte minst inom läkemedelsutvecklingen kan stora framsteg förväntas. Redan nu används integrinhämmare vid akuta koronarsyndrom och trombotiska kardiovaskulära händelser, multipel skleros och inflammatorisk tarmsjukdom. Övriga potentiella användningsområden är andra immunmedierade sjukdomar, fibrossjukdomar och många former av cancer.

Carl Gahmberg och hans forskning har belönats med många utmärkelser och priser, bland dem Anders Jahres pris, Finska Läkaresällskapets 150-års pris, Matti Äyräpää-priset, J.W. Runebergs pris och Föreningen Liv och Hälsas stora pris. Han är hedersmedlem i Finska Läkaresällskapet, Nylands nation, Värmlands nation i Uppsala och Finska Vetenskaps-Societeten, som vars ständiga sekreterare han fungerade under 26 år. Ytterligare är han medlem av European Molecular Biology Organization, Finska Vetenskapsakademien, World Cultural Council, Academia Europaea, Kungliga Vetenskapsakademien och Kungliga Vetenskaps- och Vitterhets-Samhället i Göteborg. År 2014 utsågs han till en av Finlands hundra mest prominenta forskare genom tiderna. Sedan 2020 innehar han kanslersämbetet vid Åbo Akademi.

Carl Gahmbergs samlade arbeten kan rekommenderas för alla dem som vill fördjupa sig i de grundläggande mekanismerna för cellernas kommunikation och signalering och som önskar ta del av en ovanligt gedigen och fullständig forskarinsats av en medlem av Finska Läkaresällskapet. Boken kan inhandlas via Vetenskapsbokhandeln, Snellmansgatan 13, 00170 Helsingfors.

Tom Pettersson