
Anders Jahres medisinske pris for yngre forskere

PRISUTDELINGER

Anders Jahres medisinske pris for yngre forskere deles i år mellom to fremragende finske forskere fra Haartmann-instituttet, universitetet i Helsinki: Lauri Antti Aaltonen fra avdeling for medisinsk genetikk og Tomi Mäkelä fra Biocentrum.

Lauri A. Aaltonen



Lauri Antti Aaltonen ble født i Espoo i Finland i 1963. Han tok sin medisinske embetseksamen i 1989 ved universitetet i Helsinki. I 1991 startet han sin forskningskarriere i det meget aktive og produktive miljøet rundt professor Albert de la Chapelle ved avdeling for medisinsk genetikk ved universitetet i Helsinki, og han avla sin doktorgrad (med utmerkelse) allerede i 1994. Han har hele tiden siden vært knyttet til avdelingen, først som postdoc-stipendiat og fra 1997 som seniorforsker med egen gruppe. I 1996 fikk han dosenttittel, og fra 1.1. 2000 ble han utnevnt til viseadministrerende direktør for det nyetablerte Center of Excellency for Genetic Diseases i Finland.

Aaltonens forskning fikk en raketstart med kartleggingen av det første colonkreftgenet. Her arbeidet han nær sammen med Paivi Peltomäki, og i to artikler i *Science* i 1993 kunne de vise lokaliseringen av genet til et lite område på kromosomarm 2p, samtidig som de oppdaget at tumorer fra pasienter med arvelig colonkreft viste en bestemt type genetisk ustabilitet, en såkalt mikrosatellittustabilitet. Kloningen av det første genet som gav denne bestemte fenotypen når det var mutert, fulgte like etter fra to uavhengige grupper i USA. Aaltonen var medforfatter på arbeidet som kom fra Vogelsteins gruppe. Genet viste seg å kode for et mismatch-reparasjonsenzym. Han gikk videre med sine analyser og kunne vise at dette genet oppførte seg som et tumorsuppressorgen som fulgte Knudsens totrinnshypotese ved at begge genutgavene (allelene) måtte være inaktivert før en malign transformasjon kunne finne sted. Videre analyser av mikrosatellittustabilitet ledet Aaltonen inn på en hypotese om at disse kunne benyttes som en «molekylær klokke» som gjenspeiler tumorutviklingen, og dermed brukes til å rekonstruere evolusjonen i en tumor. Samtidig kunne han presentere holdepunkter for mitotisk aktivitet i såkalte sovende tumorceller. Disse arbeidene vakte oppsikt og ble diskutert og kommentert redaksjonelt i flere tidsskrifter.

I 1996 begynte Aaltonen å bygge opp sin egen forskningsgruppe, og han initierte et nytt forskningsprosjekt fokusert på den molekulære bakgrunn for hamartomer. Flere sjeldne arvelige syndromer med hamartomer som det dominante trekk var kjent, men det molekulære grunnlaget var ikke klarlagt. Gener som når de er skadet, gir opphav til disse syndromer, antas å kunne spille en viktig rolle i kreftutviklingen. Aaltonen og hans gruppes arbeider innen dette feltet har vært fremragende. Ved å benytte en ny og original innfallsvinkel, nemlig å studere mange forskjellige benigne tumorer fra en og samme pasient med Peutz-Jeghers syndrom, et syndrom karakterisert av benigne og maligne tumorer i en rekke organer, kunne de allerede i 1997 publisere lokaliseringen av genet *LKB1* til kromosomarm 19p. Når dette genet er defekt, gir det Peutz-Jeghers syndrom. Allerede året etter kunne de publisere en vellykket kloning av genet, som viste seg å kode for en serin-/treoninkinase. Dette gjennombruddet førte til nye og interessante studier av kinasen og dens generelle betydning i kreftutviklingen. Et spennende samarbeid startet med den andre av årets prismottakere, Tomi Mäkelä, og viktige arbeider vedrørende funksjonen til dette proteinet og dets rolle i cellesyklus er nylig publisert, og mer er sikkert i vente.

I andre studier har Lauri Aaltonen og hans gruppe kastet lys over den molekulære mekanismen for juvenil polypose. De har vist at genet *SMAD4/DPC4* ofte er mutert i kimbanen hos disse pasientene. At et SMAD-protein (proteiner involvert i signaloverføring) var involvert i en arvelig kreftform, satte søkelyset på disse proteiners rolle i kreftutviklingen. *SMAD4* -genet er lokalisert til 18q, et område som man lenge hadde visst måtte inneholde gener som er involvert i utviklingen av mange forskjellige kreftformer. Arbeidet som ble publisert i *Science* i 1998, ble fulgt av en kommentar fra Kinzler & Vogelstein som understreket viktigheten av dette arbeidet, og at SMAD4 antakelig er et viktig «target» for de 18q forandringene man tidligere hadde sett.

Aaltonens seneste arbeider viser hans fortsatte viktige vitenskapelige innsats innen identifiseringen av gener og gendefekter av betydning for kreftutviklingen, f.eks. påvisningen av somatiske mutasjoner i *PPAR-g* og *MED1* .

Lauri Aaltonens forskning har hele tiden vært klinisk orientert, men med bruk av molekylære verktøy. Han har hele tiden forsøkt å forflytte de molekylærgenetiske funn over til klinikken. Et godt eksempel på dette er hans seneste publikasjon, der han beskriver tiltak for å screene alle colonkreftpasienter for arvelige defekter med molekylære metoder og hvilke forbyggende virkninger dette vil kunne ha. Denne studien setter ikke bare standard for klinisk bruk av molekylære markører for å identifisere arvelig colonkreft, den gir også de første estimater av insidensen av denne sykdommen, basert på molekylære metoder.

Lauri Aaltonens forskningsinnsats er imponerende. Sin unge alder til tross har han rukket å publisere mer enn 53 originalartikler, og mer enn 20 % av dem er publisert i tidsskrifter av topp kvalitet som *Science* , *Nature* , *Cell* og *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* . I tillegg har han skrevet en rekke bokkapitler og oversiktsartikler og er en etterspurt foredragsholder verden over. Det er all grunn til å tro at han fortsatt vil komme med vesentlige bidrag til vår forståelse av kreftprosessen.

– Anne-Lise Børresen-Dale, Avdeling for genetikk, Institutt for kreftforskning, Det Norske Radiumhospital, 0310 Oslo

Tomi Mäkelä



Tomi Mäkelä ble født i 1963 i England, og tok sin utdanning ved universitetet i Helsinki. Han tok først en bachelor of science-grad i 1982, fortsatte deretter med medisinstudier og avla sin embetseksamen i 1989. Forskningskarrieren startet han i laboratoriet til Kari Alitalo, en av Finlands fremste genforskere gjennom mange år. Mäkelä viste tidlig hvilken dyktig eksperimentator han var, og kombinert med hans innovative ideer og intellektuelle kapasitet bidrog han straks til meget viktige og banebrytende arbeider. I sitt doktorgradsarbeid

beskrev han et helt nytt onkogen, *RFL*, som viste seg å være involvert i utviklingen av lungekreft. Han kunne vise at dette ble aktivert gjennom en fusjon til *LMYC*-genet. Han beskrev også at *LMYC*-genet er amplifisert i lungesvulster, og karakteriserte både strukturen og posttransjonelle modifikasjoner av MYC-onkoproteiner. I en fremragende artikkel i *Science* i 1992, hvor Mäkelä er førsteforfatter, påviser han at alternative former av MAX-proteinet, et protein som i likhet med MYC er involvert tidlig i signaleringen av cellevekst, kan fungere både ved å forsterke og ved å undertrykke myc-ras-indusert malign transformasjon. Hans opponent, tidligere nobelprisvinner og NCI-direktør Harald Varmus, berømmet hans arbeider og betegnet dem som banebrytende.

Etter avlagt doktorgrad tilbrakte Tomi Mäkelä tre år i Robert Weinbergs laboratorium ved Whitehead-instituttet ved MIT i Boston. Hans interesse for cellebiologisk forskning og for å øke vår forståelse av kontroll av cellevekst og dens betydning for kreftutvikling fortsatte. Fra å ha arbeidet med gener involvert i de tidligste stadier av cellevekstkontroll gikk han nå over til å studere reguleringen av hele det maskineriet som er ansvarlig for at en celle drives gjennom cellesyklus, gjennom de forskjellige vekstfaser og til den deler seg i mitosen. Han lyktes i å identifisere et nytt syklin, syklin H, som viste seg å være en regulatorisk enhet av syklinavhengigkinase(CDK)-aktiverende kinase CAK. Han kunne dermed foreta en nærmere karakterisering av hele dette komplekset, og det ledet til uventede funn som viste at hele CAK-komplekset ikke bare er en kritisk aktivator av forskjellige CDK-er, men også er en del av det basale transkripsjonsfaktorkomplekset TFIIH. Disse arbeidene, som ble publisert i *Nature* og *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, viste for første gang at det er en direkte kobling mellom cellesyklusregulering og transkripsjon.

Etter sin postdoc-periode i USA vendte Mäkelä tilbake til Helsinki og Haartmann-instituttet, hvor han ble utnevnt til dosent og seniorforsker i 1996. Her startet han å bygge opp sin egen forskergruppe. Han har fortsatt å konsentrere sin forskning om cellesyklusregulering og kreft og betydningen av CAK, men har utvidet arbeidet betraktelig, ikke minst metodologisk. Hans forskning de seneste årene har spent fra bruk av gjær som modell i studiene av cellesykluskontroll til funksjonelle studier ved bruk av tohybridsystemer og til generering av transgene mus (knockoutmus). Han og hans medarbeidere har isolert en CAK-homolog i *S. pombe*, samt en ny aktiverende kinase. Disse funnene åpner opp for nye spennende arbeider innen forståelsen av CAKs betydning i cellesyklusregulering og transkripsjon. I tillegg har de generert «conditional» knockoutmus for en av subenhetene i CAK-komplekset. Han og hans medarbeidere har også gjort viktige funksjonelle studier av et syklin som kodes fra det Kaposi sarkom-assosierte herpesvirus, i tillegg til karakteriseringen av flere nye CDK-relaterte kinaser i mammalske celler.

I et samarbeid med den andre prismottakeren Lauri A. Aaltonen har han generert «conditional» knockoutmus for genet *LKB1*. Dette genet koder for en serin-/treoninkinase, og, som når det er mutert, er ansvarlig for det arvelige kreftpolyposesyndromet Peutz-Jeghers syndrom. Disse musene har muliggjort viktige funksjonelle studier, og Mäkelä og Aaltonen har allerede kunnet demonstrere at LKB1-proteinet kan mediere G1-arrest i cellesyklus. Disse

studiene viser klart sammenhengen mellom cellesyklusregulering og kreftutvikling, noe som hele tiden synes å ha vært drivkraften bak Mäkeläs forskning.

Tomi Mäkelä har vært instrumentell i oppbyggingen av en rekke «core facilities» ved Biocentrum, og for oss som strever med å få til slike i Norge er det beundringsverdig at han samtidig har greid å holde en så høy forskningsprofil. Hans arbeider er dyptpløyende og penetrerende, samtidig som de reiser en rekke interessante og nye problemstillinger. Hans forskning har allerede gitt svært viktige bidrag til vår forståelse av fundamentale prosesser i cellesyklusregulering og transkripsjonsaktivering.

Tomi Mäkelä har allerede mange rekrutter i sin gruppe, og han får et uvanlig godt skussmål fra alle sine medarbeidere på alle plan. Han synes å være en meget viktig drivkraft i miljøet, og hans enorme interesse for forskning smitter over og inspirerer og er et trekkplaster for nye lovende forskere. Vi kan vente oss mye fra Tomi Mäkeläs gruppe i årene som kommer.

– Anne-Lise Børresen-Dale, Avdeling for genetikk, Institutt for kreftforskning, Det Norske Radiumhospital, 0310 Oslo

Publisert: 30. september 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 14. januar 2026.