



Från gatubarn till Nobelpristagare

Mario Capecchis liv – en askungesaga

Arets Nobelpris i fysiologi eller medicin har gått till tre forskare, vars arbeten är början på en ny era inom genetik och medicin. Knockoutmössens århundrade tjuvstartade redan 1989, när det först blev möjligt att godtyckligt förändra arvsmassan hos möss och låta förändringen gå i arv till senare generationer.

En av forskarna som utvecklade den genteknologiska revolutionens verktyg är italienskamerikanen Mario R Capecchi, som behövde en hel del ingripanden från försynen för att nå dit han har nått. Resan för hans del hade mycket väl kunnat sluta på en landsväg i södra Italien 1944, då han som kringströvande gatubarn och döende i tyfus hjälptes till sjukhus av en vänlig själ.

Tidningar över hela världen har ägnat stort utrymme åt Capecchis fascinerande livsöde sedan beskedet från Stockholm förkunnade att den stillsamme, ödmjuka professorn vid University of Utah i Salt Lake City snart skulle höljjas i ära och berömmelse och dessutom bli ett par miljoner kronor rikare. Glädjebudet kom som en överraskning knappt två dagar efter festen som firade professors 70-årsdag.

Mario Capecchi delar Nobelpriset med britten Martin J Evans från Cardiff University och brittamerikanen Oliver Smithies från University of North Carolina i Chapel Hill för en forskning som anses ha revolutionerat den medicinska vetenskapen med upptäckter som redan nu är vägledande i all genetisk forskning. Forskarnas arbete har utrett »principer

för att introducera specifika förändringar av gener i möss med användning av embryonala stamceller«, en metod som ger oöverskådligt många tillämpningar i laboratorier och klinik.

Mario Capecchi, känd för sitt ihärdiga och strängt metodiska sätt att arbeta, har ofta fått frågan vilken betydelse han anser att hans dramatiska upplevelser i barndomen kan ha haft för det han åstadkom senare i livet. Hans svar är typiskt för en vetenskapsman av yrket: »Det är inte utrett huruvida de där barndomsupplevelserna kan ha bidragit till vad det nu är för framgångar jag kan ha haft – eller om jag har uppnått det jag har gjort trots de där upplevelserna«, berättade han i ett tal 1996 när han hämtade Kyoto Prize in Basic Science. »När det handlar om människors liv kan man inte göra de kontrollerade provningar som behövs för att vara säker.«

Hans väg till Salt Lake City från italienska Verona, där han föddes den 6 oktober 1937, var lång och alldeles ovanligt krokig. Familjebakgrunden är kosmopolitiskt brokig, med amerikanska, italienska och tyska inslag. Där finns hans farmor, Lucy Dodd, som struntade i alla konventioner i början av förra seklet och kom till Italien ensam, hela vägen från Portland, Oregon, för att förverkliga sin dröm om att bli målare. På plats träffade hon den tyske arkeologen Walter Ramberg och fick tre barn med honom innan familjen skingrades i första

MARIO R CAPECCHI, född 1937 i Italien, amerikansk medborgare, PhD i biofysik 1967 vid Harvard University, Cambridge, MA, USA. Howard Hughes Medical Institute Investigator och professor i humangenetik och biologi vid University of Utah, Salt Lake City, UT, USA.

Foto: IBL Bildbyrå

■ Forskningen som blev starten på knockout-mössens århundrade

Mario Capecchis intresseområde, som gav honom del i ett Nobelpris, är »riktad genmodifiering genom homolog rekombination«. Metoden går ut på att spruta in DNA i cellkärnan och därigenom försöka förändra arvsmassans sammansättning.

Årets tre Nobelpristagare, Mario Capecchi, Oliver Smithies och Martin Evans, har var och en genom sin forskning lagt grunden för en omvälvande utveckling inom genetiken. De tre männens upptäckter tillsammans ledde till skapandet av »knockoutmöss«, försöksdjur med genförändrad arvsmassa. Metoden används numera inom så gott som alla biomedicinska forskningsområden, både inom ren grundforskning och vid försök att utveckla nya terapier mot vanliga sjukdomar.

Knockoutmössens stora användbarhet bygger på att enskilda, i förväg utvalda gener i mössens arvsmassa kan blockeras och sättas ur funktion (»gene knockout«). Frånvaron av genens påverkan kan avslöja dess eventuella betydelse för uppkomsten och utvecklingen av enstaka fysiska eller psykiska sjukdomar, eller inverkan på fysiologiska fenomen som till exempel åldrande.

Möjligheten att skraddarsy mössens arvsmassa finns tack vare Nobelpristagarnas utveckling av en ny teknik kallad riktad genmodifiering. Tekniken går ut på att få kroppens DNA att ta upp vissa skraddarsydd DNA-strängar som kan bakas in i kromosomerna i en cellkärna och förändra arvsmassans genetiska sammansättning.

Mario Capecchi och Oliver Smithies baserade sitt arbete på ett särskilt genetiskt fenomen i cellen kallad homolog rekombination, en process som tillåter utbyte av kortare DNA-sekvenser mellan olika kromosompar. Fenomenet har setts som ett »knepp« av evolutionen för att öka chanserna till genetisk variation inom en population.

Mario Capecchi visade först att homolog rekombination fungerade även i de fall då strängar av DNA fördes in i cellen utifrån. Sådana DNA-sekvenser, med förutbestämt geninnehåll, kunde således bakas in i cellkärnans kromosomer genom en naturlig process. Capecchi lyckades så småningom visa att det var fullt möjligt att med denna metod reparera (byta ut) defekta gener i kromosomerna.

Också Oliver Smithies arbetade på sitt håll med att försöka reparera skadade gener bland annat i benmärgens stamceller som blivit sjukdomsalstrande och bidrog till ärftliga blodsjukdomar. Smithies såg också att gener kunde förändras med hjälp av homolog rekombination,

men hans stora upptäckt är insikten att alla gener i arvsmassan är tillgängliga för riktad genmodifiering.

Capecchis och Smithies' forskning resulterade i utvecklingen av en fungerande metod för att åstadkomma riktad genmodifiering genom homolog rekombination. Därmed var principen klarlagd och fältet öppet för praktiskt taget vilka genmodifieringar som helst. Problemet som kvarstod var att de genförändringar man lyckades åstadkomma inte kunde göras beständiga genom nedärvning. Den vars forskning ledde till en metod att få de modifierade generna att gå i arv till nästa generation är årets tredje medicinpristagare, Martin Evans.

Evans arbetade med cellkulturer från tidiga musembryon, så kallade embryonala stamceller eller ES-celler. Hans studier ledde först till insikten att ES-celler kunde utvecklas även till könsceller och således föra sin arvsmassa vidare till nästa generation. Av detta följde logiskt att ES-celler vars arvsmassa förändrats genom homolog rekombination kunde föra det förändrade genetiska materialet vidare.

Från och med 1989 började homolog rekombination i ES-celler användas på bred front för att framställa möss med riktade genmodifieringar i arvsmassan: Knockout-mössens era hade börjat.

Tack vare riktad genmodifiering hos möss kan man i dag framställa praktiskt taget vilken typ av DNA-modifiering som helst i musens arvsmassa. Det innebär i sin tur att man kan bestämma betydelsen av enskilda gener för hälsa och sjukdom. Det finns redan hundratals djurmodeller för enskilda geners roll i samband med mänskliga sjukdomar, till exempel hjärt-kärlsjukdom, diabetes, cancer och neurodegenerativa sjukdomar.

Fram till i dag har ungefär hälften av genbeståndet i däggdjursgenomet – mer än tiotusen gener – slagits ut i möss. Det pågår internationella projekt just nu vars målsättning är att inom kort förse forskare och läkemedelsutvecklare med knockoutmöss för vilka gener som helst i hela arvsmassan.

Den explosionsartade utvecklingen av biomedicinsk forskning som använder riktad genmodifiering är svår att överblicka.

Mario Capecchi, för sin del, har tillämpat metoden som han själv varit med att utveckla till att studera bland annat geners funktion under fosterutvecklingen. Han har beskrivit hur generna samverkar för att styra utvecklingen av organ och bestämma kroppens anatomi. Han har också avslöjat vissa genetiska mekanismer bakom medfödda missbildningar hos människor.

världskrigets katastrof. Walter tjänstgjorde som officer vid fronten och blev skjuten av sina egna män.

Den dotter som skulle bli Mario Capecchis mor hette också Lucy. Hon var poet, intellektuell och politiskt medveten, reste mycket, bland annat till Paris och Sorbonne där hon studerade och undervisade från och till. Lucy Ramberg var också medlem i en antifascistisk grupp av konstnärer, som kallade sig Bohemerna och visade i ord och handling vad de ansåg om politiken i fascistledaren och statschefen Benito Mussolinis Italien.

Lucy hade ett passionerat förhållande med Luciano Capecchi, en italiensk flygare. De gifte sig aldrig men fick sonen Mario. Familjen fick uppleva nästan fyra normala år innan det var dags för nästa krig och

katastrof. Mario var knappt fyra år när hans pappa blev inkallad till flygvapnet i Mussolinis krigsmaskin och försvann i striderna vid den nordafrikanska fronten. Hans mamma gjorde sig till högljudd kritiker av raslagarna mot judar som antogs i Italien. »De gällde inte henne men hon protesterade genom att skriva och sprida antifascistiska och antityska pamfletter«, har Mario Capecchi berättat i en intervju i den italienska tidningen La Repubblica.

Det slutade med att modern blev häktad av Gestapo 1941 och skickad till koncentrationslägret Dachau i Tyskland. Hennes 4-åriga son blev ensam kvar i Italien.

»Innan min pappa reste till fronten kontaktade han en familj på landet söder om Bolzano«, berättar Capecchi i en intervju. »Han gav dem pengar och bad

dem ta hand om mig i händelse av att han blev dödad och min mor häktad. Det senare trodde han inte var helt uteslutet med tanke på hennes rebelliska karaktär.»

Mario bodde hos familjen på landet i ungefär ett år. Men sedan jagades han plötsligt bort, oklart än i dag varför. Det var bara för 5-åringen att ge sig av och klara sig bäst han kunde.

Först strövade han omkring längs vägarna kring Bolzano och Verona. Ibland träffade han barngång i samma situation som han, utan vuxna, och de hjälptes åt att leta efter någonting åt- och drickbart på bondgårdar och i samhällen de passerade på sin väg söderut. Att betala för sig var inte att tänka på, det var bara stöld som gällde. »Om någon tog upp jakten gömde vi oss i tomma tunnor eller i lador innan vi fortsatte vandringen«, minns Capecchi.

Luffarlivet varade i tre år. Resans sista etapp kommer han inte ihåg så bra för han insjuknade i tyfus. Han var förmodligen döende på landsvägen när någon okänd samarit hittade honom och såg till att han kom till sjukhus. Det var i Reggio Emilia i södra Italien år 1945, samma år som kriget tog slut.

Han blev kvar på sjukhuset i ett helt år, på en avdelning full med övergivna barn som fick en kopp kaffe och en brödkant som dagsranson. Enligt den brittiska tidningen *The Independent* drömde han om att fly i början men var ansatt av feber och alldeles för svag. Dessutom saknade han kläder att ta på sig när han skulle ta sig ut genom dörren.

Vem vet vad som hade hänt om inte pojken mor på ett mirakulöst sätt hade överlevt koncentrationslägret. Så fort de allierade hade befriat Dachau på våren 1945 började hon leta efter sin son. Det tog ett år att spåra honom till sjukhuset i Reggio Emilia, men en vacker dag – just unge Capecchis 9-årsdag – stod mamma vid hans sjukhussäng. Hon hade köpt en tyrolerdräkt till honom, komplett med svinborst i hatten och allt.

Där var det slut på de svåra åren. Mor och son skyndade sig att lämna Europa i en flyktbåt från Neapels hamn. Efter passage över Atlanten och genom slussarna för hälsokontroll och avlusning på Ellis Island i New York väntade morbror Henry, universitetslektor i fysik vid Princeton. De tog tåget dit bara några timmar efter att de blivit insläppta i landet och fick mat och husrum i kväkarkollektivet där onkeln bodde tillsammans med 65 familjer och massor av barn att välja vänner bland.

När Mario Capecchi bodde hos morbrorn i Princeton var Einstein fortfarande verksam där, och Capecchi erinrar sig ha sett skymtar av honom. »Men vad visste jag om Einstein på den tiden«, tillägger han.

Faktum är att han knappt kunde läsa ordentligt, maskrosbarn som han var. Men redan dagen efter att ha lämnat Ellis Island med sin mor sattes han i grundskola, där han i början inte förstod ett ord.

Med tiden klarade han sig dock utmärkt och blev en duktig elev, inspirerad framför allt av sin morbrors arbete vid Princeton. Denne var inblandad i utvecklingen av elektronmikroskopet.

Den första tiden i USA klarade sig mor och son tack vare morbror Henry, och därefter på den lön som modern fick för arbete som översättare på sjukhus i New Jersey och New York. Capecchis mor var svårt märkt



MARIO R CAPECCHI OCH OLIVER SMITHIES
två av de tre forskare som fick delat Nobelpris i genetik och medicin i år.
Foto: Scanpix

av sina erfarenheter i koncentrationslägret och blev aldrig som förr, enligt sonen: »Hon levde i stort sett helt och hållet i en fantasivärld.«

Den blivande Nobelpristagaren tog sin grundexamen vid universitetet Antioch College i Ohio och fortsatte med forskarutbildning i fysik och matematik vid Massachusetts Institute of Technology (MIT). Vid det laget visste han redan att han ville arbeta med genetik,

men också att han skulle bli tvungen att hitta ett sätt att komplettera, för han hade aldrig läst biologi i hela sitt liv.

Nära till MIT, men kanske inte nära till hands, låg Harvard, och där arbetade James Watson, den moderna genetikens fader, han som »avslöjade livets hemlighet« genom att först beskriva DNA-molekylens dubbelspiralförm. Capecchi sökte upp honom, och Watson var glad över att ta den unge forskaren under sina vingar. Detta var vid en tid innan genetisk forskning var ett populärt område och långt innan alla insåg genetikens fantastiska möjligheter på snart sagt alla områden som berör levande organismer.

Capecchi stannade i sex år vid Harvard, men insåg mer och mer att den ständiga pressen på att åstadkomma snabba forskningsresultat inte passade hans kynne. Därför sökte han sig till University of Utah, som erbjöd en mer avspänd miljö. Det kändes frestande att få arbeta med projekt vars resultat kunde dröja i kanske ett decennium.

När Capecchi först ansökte om stipendium för sina projekt från National Institutes of Health (NIH) – det största federala organet för medicinsk forskning i USA – blev han tillsagd att hans experiment var »meningslösa att fortsätta«. Det var 1980. Han gav dock inte upp och hade möjlighet att fortsätta sitt arbete i den avspända miljön på sitt universitet. Efter fyra år av fruktlösa försök kom genombrottet: Han lyckades visa att hans metod att åstadkomma riktade genmutationer med hjälp av homolog rekombination fungerar.

När han på nytt sökte finansiering hos NIH fick hans ansökan entusiastiskt stöd. »Vi är glada att du inte lydde vårt råd«, hette det i brevet som åtföljde beskedet om beviljade medel. Därefter har det gått som på räls. Framåt 1987 hade Capecchi utvecklat sin metod tillräckligt mycket för att kunna testa den på möss. Och framåt 1989 hade han producerat sin första mus med riktade genmutationer i arvsmassan – just det genombrott för vilket kommittén i Stockholm belönade honom med Nobelpriset.

Man kan bara gissa vilka tankar som rör sig i huvudet på en Nobelpristagare under prisutdelningen, just i det ögonblick han får ta emot diplom och medalj ur den svenske kungens hand. För Mario Capecchi är det kanske naturligt att minnas den där dagen för många år sedan då han gick till James Watson på Harvard och frågade om han kunde få komma till den store forskarens laboratorium och arbeta med molekylärbiologi. Svaret Capecchi fick förtjänar att huggas i marmor: »You'd be fucking crazy to go anywhere else.«

Gabor Hont
frilansjournalist