

En pionerforsker

Ingebrigt Sylte og Georg Sager

Professor Svein Dahl ved Universitetet i Tromsø var en framtreddende og nyskapende legemiddelforsker. De metodene han benyttet, brukes den dag i dag av farmasøytisk industri og forskere over hele verden.

Svein G. Dahl var internasjonalt anerkjent som forsker og foredragsholder, og ble i 2006 inkludert i det prestisjetunge American College of Neuropsychopharmacologys beskrivelse av pionerer i psykofarmakologi. Han publiserte 147 artikler i internasjonale tidsskrift, holdt inviterte foredrag ved mer enn 125 internasjonale møter, og var med på flere patenter. Han var med på å arrangere mange internasjonale møter og symposier. I løpet av den tiden han var ansatt ved Universitetet i Tromsø, tok han på seg flere tunge verv internasjonalt, nasjonalt og lokalt.

På grunn av sin væremåte, kom Svein lett i kontakt med folk. Det hadde han stort faglig utbytte og personlig glede av. Han hadde samarbeidsprosjekter

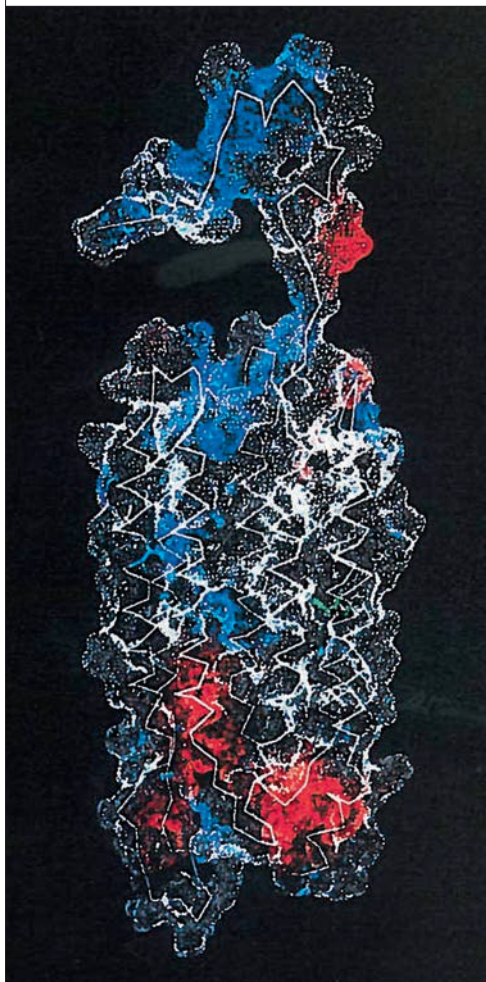
I 1989 kunne professor Svein G. Dahl og hans stab invitere til et splittet nytt computergrafisk laboratorium for studier av proteinstrukturer. – Vi er ei gruppe her som kan noe som ingen andre i Norge kan på dette området, sa Svein G. Dahl til lokalavisa den gang.

med forskningsgrupper i Europa og USA, og fikk venner over hele verden. Svein tilbrakte flere år av sin karriere i Frankrike, både på grunn av jobben som forskningsdirektør i farmasøytisk

industri, og på flere forskningsopphold i Paris og Montpellier. Frankrike ble hans andre hjemland. Svein var strukturert, klar og tydelig i sin fremtreden, og det var knapt en student eller medarbeider

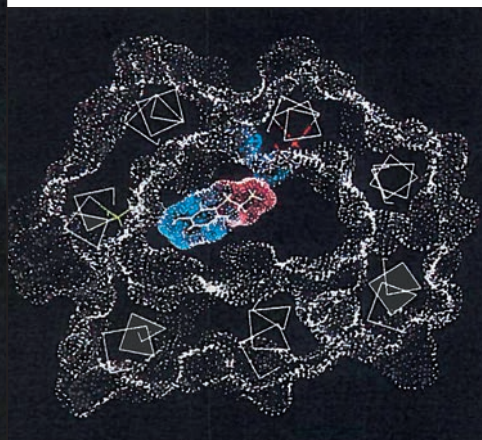


som etter en samtale med Svein lurte på hva han mente. Dette gjorde at det var lett å forholde seg til ham både som veileder og kollega. Svein var en sosial person med en lun humor, og vi har hatt gleden av å høre mange historier knyttet til turer i inn og utland i forbindelse med jobb, eller gjennom jazzmusikken som var hans store lidenskap i fritiden.



Svein Dahls forskning

Farmakologi deles i farmakokinetikk og farmakodynamikk. Farmakokinetikk er læren om hva kroppen gjør med legemidlene, hvordan de tas opp, fordeles til vev og organer, hvordan de omdannes til ikke aktive substanser (metabolitter), og hvordan kroppen skiller ut legemidlene og metabolittene. Farmakodynamikk er læren om hvordan legemidlene virker i cellene og på kroppen som helhet. Svein var en evig student som hele tiden var nysgjerrig på trender og ideer i fronten av sitt felt. Dette i tillegg til en teft for framtidige løsninger og evnen til hardt arbeid, gjorde Svein Dahl til en forskningspioner både innen farmakokinetikk og farmakodynamikk.



Farmakokinetikk

I stipendiatperioden ved Universitetet i Oslo og de første årene ved Universitetet i Tromsø, jobbet Svein med klinisk farmakologi og farmakokinetikk av antipsykotiske legemidler. Han jobbet med konsentrasjonsmålinger og kartla omdanningsprodukter av slike legemidler i blodplasma og urin fra forsøksdyr og pasienter. Han ønsket å finne ut hvordan man kan bruke konsentrasjonsmålinger til å styre behandlingen med disse legemidlene (klinisk farmakologi).

Farmakokinetikk var et nytt fagfelt i Norge, og Svein måtte til utlandet for å skaffe seg kompetanse og samarbeidspartnere. Han ble også interessert i den tredimensjonale strukturen av antipsykotiske legemidler og deres omdanningsprodukter, og hvordan strukturen kunne relateres til

Modell av Dopamin D2-reseptoren som ble publisert i 1991 og som var den første av sitt slag i verden. Illustrasjonen til venstre viser reseptormodellen i membranplanet, mens den til høyre viser et tverrsnitt gjennom modellen med den naturlige stimulatoren dopamin i sitt bindingssete. Overflaten til modellen og dopaminmolekylet er fargekodet i henhold til elektrostatiske krefter i overflaten, med blått via hvitt til rødt når man går fra de mest negative til de mest positive elektrostatiske kreftene.

Svein G. Dahl

Svein G. Dahl (1942–2012) vokste opp i Tromsø, men flyttet til Oslo på begynnelsen av 1960-tallet for å studere realfag. Her tok han en cand.real.-grad med hovedfag i fysikalsk kjemi i 1970. Jobben som IT-konsulent hos Nyegaard & Co (senere Nycomed) gjorde at han fattet interesse for klinisk farmakologi og farmakokinetikk. Han begynte som stipendiat ved Institutt for farmakologi, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. Dette resulterte i en dr.philos.-grad i 1977 med avhandlingen «Clinical pharmacology of chlorpromazine and levomepromazine: Pharmacokinetics in man and effects of metabolites on isolated rat atria».

I 1976 flyttet han tilbake til Tromsø og tok fatt på en lang arbeidsdag ved daværende Farmakologisk faggruppe, Institutt for medisinsk biologi, Fagområdet medisin, Universitetet i Tromsø. Svein Dahl ble utnevnt til professor i farmakologi av kongen i statsråd i 1981, og var i stillingen helt til han fikk avskjed i nåde i forbindelse

Allerede fra tenårene var Svein aktiv i byen musikkmiljø og det var jazz som var hans store lidenskap. Han var i mange år aktiv i Tromsø storband, og var også med å starte storbandet 60 + hvor han var aktiv helt til de siste. Dette bildet er tatt rundt 1960 og musikerne er Svein på tenorsaks, Bjørn Henriksen (Little Henrik) på gitar og Steinar Østgård på bass.

med sin 70-årsdag i november 2012. Han var dermed en av våre siste embetsmenn i vitenskapelig stilling. I en periode (1994–1997) jobbet han også som forskningsdirektør for det franske legemiddelfirmaet Institute de Research Jouveinal, og var da tilknyttet Universitetet i Tromsø i 20 % stilling. Svein døde like etter sin 70-årsdag

høsten 2012. Han ble rammet av en kreftsykdom som han døde av 1½ år etter at han fikk diagnosen. Til tross for den alvorlige sykdommen var han nysgjerrig og entusiastisk til det siste. I denne tunge tiden jobbet han videre med både forskning og undervisning. Svein Dahl ble en rollemodell både som forsker og menneske.



farmakologiske egenskaper og bivirkninger. Det ble derfor naturlig for ham å samarbeide med kjemikere ved Universitetet Tromsø. Hans forskning, som kombinerte et fokus på tredimensjonal struktur med farmakokinetikk og klinisk farmakologi, var den gangen unik i Norge.

Svein deltok på mange kurs og møter og fikk et tett samarbeid med kliniske farmakologer og psykiatere i Europa og USA, og oppnådde internasjonal anerkjennelse. Dette førte til at Svein ble med på å arrangere flere møter. Blant annet ble han involvert i «International meeting on Clinical Pharmacology in Psychiatry», med i alt åtte møter. To av disse møtene ble lagt til Tromsø (1980 og 1988) med Svein som leder av arrangementskomiteen. Han fikk da vist frem Tromsø med omland til venner og forskere fra mange land.

Farmakodynamikk

Allerede for over 100 år siden foreslo den britiske fysiologen John Newport Langley (1852–1925) at et legemiddel må binde til en mottakersubstans i målorganet for å gi en effekt. Dette var opphavet til det som senere er kalt reseptorbegrepet i farmakologi. Reseptorbegrepet ble først formulert av den britiske farmakologen Alfred Josef Clark

(1885–1941), og er basert på at et legemiddel virker ved å binde seg til en reseptor, slik at det dannes et legemiddelreseptorkompleks som gir den farmakologiske effekten. Lenge var reseptorer som virkesteder for legemidler et teoretisk begrep, som bidro til å forklare kvantitative sammenhenger mellom dose og effekt av legemidler. I løpet av 1980-årene ble man i stand til å klonere og uttrykke proteiner ved hjelp av molekylærbiologiske metoder. Dette førte til at aminosyrekjeden av forskjellige typer



legemiddelreseptorer ble identifisert, og at kunnskapen om reseptorer forandret seg fra noe som var rent teoretisk til proteiner bestående av en aminosyrekjede.

I dag vet man at de fleste legemidler gir effekt ved å binde seg til proteinmolekyler som er involvert i kroppens naturlige regulering. Proteiner har en unik folding (tredimensjonal struktur), som bestemmer deres funksjon og egenskaper. Dette gjelder også reseptorproteinene som er virkesteder for legemidler. Kjenner man den tredimensjonale strukturen, kan man få en molekylær forståelse av hvordan legemidler binder seg til sine virkesteder og gir effekt, og man kan lettere foreslå hvordan strukturen til nye legemidler bør være for å få mer effektive legemidler eller for å minske bivirkningene. Den tredimensjonale strukturen av proteiner bestemmes vanligvis ved hjelp av en metode som kalles røntgenkristallografi.

En hypotese er at schizofreni og andre psykotiske lidelser skyldes overstimulering av dopaminreseptorer i områder av hjernen. Dette er hovedsakelig

Svein var invitert foredragsholder på mange internasjonale møter. Dette bildet viser Svein og kona Janet på et møte i Romania i 2010.

Foto: Privat.

basert på at legemidler som hindrer stimulering av en bestemt type dopaminreseptorer har vist seg å ha gunstig effekt hos enkelte pasienter. Dopaminreseptorene tilhører en stor familie av legemiddelreseptorer som kalles for G-protein-koblede reseptorer. Man regner med at om lag 40 % av dagens legemidler gir sin effekt ved å binde seg til reseptorproteiner som tilhører denne familien. Å bestemme den eksakte tredimensjonale strukturen til G-protein-koblede reseptorer er problematisk, siden slike reseptorproteiner er lokalisert i cellemembranen.

Verdensnyhet utviklet i Tromsø

Svein Dahls forskning dreide fra farmakokinetikkstudier av antipsykotiske legemidler, til hvordan slike legemidler utøver sin effekt på molekylært nivå. Det ble derfor nødvendig med innsikt i den tredimensjonale strukturen til dopaminreseptorene. Siden eksakt strukturbestemmelse var problematisk, ble alternativet å bruke kraftige datamaskiner til å konstruere modeller av dopaminreseptorene ved hjelp av metoder som kalles molekylmodellering. I 1985 dro Svein til San Francisco og tilbrakte ett år i forskningsgruppa til professor Peter Kollman, som i 1985 var verdensledende på molekylmodellering. Da Svein kom tilbake til Tromsø, startet han arbeidet med å finansiere et forskningslaboratorium for

molekylmodellering. Ved hjelp av økonomisk støtte fra Norges forskningsråd, Troms fylkeskommune, Nycomed og Universitetet i Tromsø, fikk Svein både utstyr og stillinger. Gruppen startet opp med å konstruere modeller av G-protein-koblede reseptorer, og en modell av dopaminreseptoren som er virkestedet for antipsykotiske legemidler ble publisert i 1991. Dette var den første modellen i verden av en G-protein-koblet reseptor. Arbeidet dannet grunnlaget for mer enn 20 år med molekylmodellingsstudier av legemidler og deres virkesteder ved Institutt for medisinsk biologi. Slike metoder brukes i dag av farmasøytisk industri og forskningsinstitusjoner over hele verden. Forskningsgruppens modeller bidro til økt strukturell forståelse av G-protein koblede reseptorer og hvordan legemidler påvirker slike reseptorer.

Litteratur:

Dahl, Svein G., Ø. Edvardsen og Ingebrigt Sylte: Molecular dynamics of dopamine at the D2 receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 88: 8111–8115. 1991.

Forfatterne:



Georg Sager er professor i farmakologi ved Institutt for medisinsk biologi, Det helsevitenskapelige fakultet. Universitetet

i Tromsø. Han avla medisinsk embetseksamen ved Universitetet i Oslo. Deretter var han rekrutteringsstipendiat (NAVF) ved Farmakologisk Institutt, Det medisinske fakultet i Oslo. Svein Dahl rekrutterte ham til Universitetet i Tromsø hvor han startet høsten 1983
E-post:



Ingebrigt Sylte er professor i medisinsk biologi ved Det helsevitenskapelige fakultet ved Universitetet i Tromsø. Sylte er medlem av

forskningsgruppa Medisinsk farmakologi og toksikologi som studerer effekter av legemidler og giftstoffer. Gruppen bruker blant annet molekylmodellering og strukturell bioinformatikk til å studere struktur, molekylære mekanismer og interaksjoner av proteiner som mål for legemidler.
E-post: ingebrigt.sylte@uit.no