

Bertil Fredholm. Många härliga år vid KI.

Jag fick erbjudandet att söka sammanfatta ett nästan 60 årigt samspel med farmakologen på KI och ser det som en för mig ypperlig chans att återuppväcka gamla minnen. Jag kommer att söka ge lite allmän bakgrund, presentera flera viktiga personer på institutionen och naturligtvis fokusera på den egna närmiljön. Trots att jag inte har ambitionen till fullständighet och med avsikt varit kortfattad om forskningen på senare år, blir det långt.

Hur som helst, allt började för mig med upprop tidig höst 1962. Snart blev det anledning att söka kontakt med forskning. Inspirationskällan var den charismatiska professorn Nils-Åke Hillarp som just tillträtt professuren i vårt första riktiga tentamensämne – Histologi. Som nytillträdd professor bestämde han sig att själv föreläsa huvuddelen av grundkursen. Det var en inspirerande redogörelse över vad man sedan länge visste, vad man just fått reda på och vad man ännu inte förstod. Så som jag minns det var vi fem från kursen som efter tentamen frågade om möjligheten att bli e.o. amanuens.

Min uppgift blev att studera effekten av den då nyligen upptäckta alkaloiden reserpins effekter på noradrenalinivåer i olika organ hos råttor. Hillarp sände mig till Göteborg för att hos Jan Häggendahl och Arvid Carlsson lära mig en god bestämningsmetod. Arbetet fortskred långsamt för parallellt med medicinstudierna läste jag också bl.a. filosofi på universitetet och spelade bridge på elitnivå. Hillarp misströstade ändå inte med mig utan kallade in mig och berättade att han drabbats av en obotlig cancer och därför inte kunde fortsätta handleda mig. Han tog kontakt med Göran Sedvall på Farmakologiska Institutionen och bad honom ta mig under sina vingars skugga.

Farmakologen på 60-talet

Så jag kom att börja som amanuens i Farmakologi ett bra tag innan jag gick kursen i samma ämne. När jag kom dit var verksamheten fortfarande koncentrerad till de två äldre byggnaderna – ett tvåvåningshus med källare och en enplansflygel. I källaren fanns framför allt en primitiv djuravdelning med gallerförsedda utomhusburar. Dessutom fanns en stor verkstad med två skickliga instrumentmakare, som tillverkade mycket av forskningsutrustningen och en glasblåsare. På övervåningen huserade institutionschefen Börje Uvnäs och sekretariatet. Där fanns också ett litet bibliotek där institutionsseminarierna avhölls. Ofta var det för oss yngre ståplats som gällde. Här hade också förre chefen Göran Liljestrand sitt med böcker överfulla kontor. Precis var biträdande professorerna Sune Rosell och Percy Lindgren då satt minns jag inte. Inte heller var blivande toxikologprofessorn Bo Holmstedt, docenterna Sven Andersson, Bertil Diamant och Ezio Giacobini befann sig kan jag minnas. Däremot kommer jag ihåg att docenterna Bengt Fyrö och Lars Olbe, som

studerade magsaftsekretion befann sig i annexbyggnaden. Olbe, som ju senare kom att spela en avgörande roll i utvecklingen av Losec, mötte jag också vid biljardbordet på Medicinska Föreningen. Här fanns också Östen Haegermark och min kusin Bo Fredholm, som båda studerade histaminfrisättning, liksom Göran Sedvall. Med undantag av Bo Holmstedt och Ezio Giacobini var alltså hela institutionen sysselsatt med Uvnäs tre forskningsområden: Nervös styrning av cirkulation, magsaftsekretion med fokus på gastrin och histaminfrisättning.

Göran gav mig i uppgift att studera hur stimulering av de sympatiska nerverna till rättans spottkörtel påverkade halten av endogent och tillfört radioaktivt noradrenalin. Skillnaden gav ett mått på hastigheten med vilken syntesen av noradrenalin aktiverades vid olika stimuleringsfrekvenser och stimuleringstider. Långt innan dessa studier var avslutade åkte Göran på post-doc till blivande nobelpristagaren Julius Axelrods seniora medarbetare Irwin Kopin. Jag drev då omkring ensam i labbet och passade också på att göra försök att från olika läsfrukter hitta en metod ett med fluorescens kunna lokalisera acetylkolinnerver ungefär som Hillarp gjort för monoaminer. Detta ledde ingenstans, men ett arbete om stimuleringsförsöken dök upp 1966 – huvudsakligen baserat på Görans arbete, och han lät mig vara medförfattare i bokstavsordning.

I den här vevan kom också den stora nya tillbyggnaden att helt färdigställas. Nybygget var frukten av ett skickligt PR arbete från Uvnäs och gjorde institutionen till en av de bäst utrustade. Nybyggnaden förenades med de gamla huskropparna med en lång korridor, som dukades upp vid institutionsfester såsom det på hela KI kända luciafirandet. I det källarplanet fanns ett nytt fint lunchrum. I tillbyggnadens två källarplan en ny fin djuravdelning, med flera speciella djurlaboratorier. Här fanns också goda förrådsutrymmen med kyl och fryskapacitet. Dessutom fanns det rum för arbeten med radioaktivitet och speciella fotolab. Dessa skulle komma att bli viktiga under mina arbeten med proteinfosforylering. I bottenvåningen fanns ett nytt jättefint bibliotek och här hade Percy Lindgren stora laboratorier, men kanske inte så mycken aktivitet. Här huserade också bl.a. Bertil Diamants histamingrupp. På övervåningen hade Börje Uvnäs sitt nya stora kontor med jakttrofé på väggen. Utanför satt vår fruktade institutionssekreterare Kerstin Lindén och skyddade. På det övre planet fanns också Uvnäs lab, med bl.a. den seniora assistenten Inga-Lisa Thon. Här bodde Kjell Strandberg som slet med försöken att isolera ”slow-reacting-substance”, det som senare av kemisterna skulle visas vara leukotriter. Där fanns också Barbro Westerholm, som Uvnäs rekommenderade till Socialstyrelsens Läkemedelsavdelning som hon ledde tills hon tog över Socialstyrelsen. Under tiden hade Läkemedelsverket bildats och det kom att ledas av Kjell Strandberg. På övervåningen fanns också Ezio Giacobini och

Folke Sjöqvist som återkommit från en post-doc hos B.B. Brodie på NIH. Han bedrev här den första farmakogenetiska forskningen med Balzar Alexandersson som briljant doktorand.

Doktorand

Institutionschefen Börje Uvnäs uppmärksammade en handledarlös yngling på institutionen och uppfattade det som olämpligt. Han sade åt mig att börja arbeta under professor Sune Rosell och snart kom detta arbete i gång och ett doktorandprojekt startades. Målet var att undersöka effekter av sympatisk nervstimulering på cirkulation och fettnedbrytning i isolerad, blodperfunderad fettväv på hund. Till skillnad från dagens tidsanalyserade detaljerade doktorandprojekt var det inte mer planerat än så. Det gav möjlighet till massor med egna initiativ som jag inte var sen att utnyttja. Jag införde ett standardiserat försöksprotokoll så att kontrollperioder och behandlingsperioder var likadant utformade. Detta möjliggjorde en tydlig statistisk analys som kompletterade den "bloody obvious" test som dithills karakteriserat den kardiiovaskulära forskningen. Jag satte upp en enzymatisk assay för glycerol att använda parallellt med den titrimetriska bestämningen av fettsyror som tidigare använts. Det visade sig att en stor del av de fettsyror som bildats när triglyceriderna spjälkades omedelbart förestrades igen till triglycerid. Det visade sig också att den återförestringen blev ännu större när vävnadens reduktionskapacitet ökade t.ex. vid laktacidosis. Senare kunde jag visa att även malat hade samma förmåga, medan pyruvat och oxaloacetat ökade mängden frisatta fettsyror i relation till glycerol.

När Börje Uvnäs hörde om detta insåg han att detta kunde öppna en möjlighet att söka anslag på MFR som riktats mot forskning av militärt intresse. Det lyckades och jag fick ett rådsanslag redan under tredje doktorandåret. Snart skulle också min lön betalas därifrån. Under en härlig mellandagsperiod kom den genomtrevlige Bengt Öberg upp från Göteborg. Han, Sune och jag gjorde en systematisk studie av hur nervaktivering och många andra faktorer påverkade kärlpermeabiliteten i fettväven med Bengts plethysmografiska metod. 1970 hade det blivit sex vetenskapliga arbeten och en lång ramuppsats och jag disputerade i november det året. Jag hade börjat leta efter ett område att utbilda mig i under en post-doc period och hade fastnat för det som kallas signaltransduktion. Earl Sutherland och medarbetare hade upptäckt att cykliskt AMP fungerade som en intracellulär andra budbärare av hormonsignaler. Martin Rodbell och medarbetare hade under året publicerat en serie arbeten som antytt en kopplingsfaktor styrd av nukleotider som förmedlade hormonreceptorsignalen till enzymet som bildar cykliskt AMP. Idag kallar vi faktorn G protein. Detta forskningsfält har hela den följande tiden varit av stort intresse i mitt lab. Jag sammanfattade detta i min docentföreläsning och letade plats att åka. Till slut föll valet på San Diego och UCSD.



Efter avslutad disputation 1970 med Kurt Ahrén från Göteborg som opponent. Stolt pappa gratulerar och Lennart Edwall och Birgitta Linde står på tur.

Jag kunde utnyttja min forskarassistenttjänst från MFR och hade turen att få detta kompletterat med ett Fulbright Scholarship, så jag skulle inte ha några problem att ta med min familj med två små barn. Men innan det var dags att packa väskorna fick jag lite tid att avsluta några projekt från avhandlingstiden. Jag undersökte bland annat effekter av histamin, ketonkroppar och dopamin. Totalt var det nu 17 publikationer. Det viktigaste var dock att följa upp ett spår som kom att på ett avgörande sätt påverka mitt kommande forskarliv. Vi hade funnit att nervstimulering som åstadkom en kärlsammandragning ledde till en mycket mindre lipolys än när kärlsammandragningen blockerats med en alpha blockare. Jag var inte övertygad att detta bara kunde förklaras med direkteffekter av alpha-receptorstimulering utan misstänkte att det kanske var frisättning av någon ny mediatorsubstans som var förklaringen. Prostaglandiner hade föreslagits kunna göra detta. Vi fann att prostaglandinlikt material kunde frisättas vid nervstimulering och att prostaglandiner hämmade lipolys. Men i studier med min fysiologkollega Per Hedqvist kunde vi inte se att blockad av prostaglandinsyntes påverkade effekten av nervstimulering. Under de närmaste åren fortsattes studierna kring prostaglandiner och jag hade bl.a. ett trevligt samarbete med studiekamraten Mats Hamberg, som ju spelade en viktig roll i arbetet som ledde till Nobelpriset för prostaglandiner. I stället fick jag antydningar om att adenosin kanske frisattes vid nervstimulering och förmedlade bland annat lipolyshämning. Effekterna av den substans som frisattes vid nervstimulering blockerades av koffein och teofyllin, liksom effekterna av tillfört adenosin. En möjlig förklaring till koffeinets olika effekter i kroppen öppnade sig, men mitt första arbete om detta kunde inte färdigställas förrän jag återvänt från USA.

Post-doc i USA

Sommaren 1972 anlände vi till San Diego. Jag först och familjen någon vecka efteråt sedan jag skaffat bostad, köpt husgeråd, skaffat körkort och hämtat en nyimporterad Volvo 245 i Los Angeles hamn. Mina handledare var Steven E. Mayer och Daniel Steinberg. Steve var vid tillfället inte helt frisk så Dan blev huvudhandledare. Jag lärde mig Steves inte helt enkla metod att mäta cykliskt AMP, men huvudprojektet blev att studera nyckelenzymerna i glykogenomsättningen, fosforylas, fosforylass fosfatas och glykogensyntetas i fettväv. Verkligen inte så upphetsande och de arbeten som så småningom kom ut blev inga kioskvältare. Men jag fick lära mig proteinrening och uppleva frustration att finna när man återkom på morgonen efter en sen natt på lab hade en av slangarna till fraktionssamlarna hoppat ur eller fraktionssamlaren behagat stanna i kylan. I bägge fallen kunde man sedan ägna morgonen åt att vaska upp de viktiga proverna från kylrumsgolvet. En annan värdefull lärdom var studiet av proteinfosforylering där det försiktiga handhavandet av enorma mängder radioktivt fosfat för att generera högaktivt radioaktivt ATP var ett nervöst första steg.

Vistelsen i San Diego var personligt givande. Mycket spännande natur (men påtagligt lite kultur), många vänner där kanske Susan och Palmer Taylor speciellt skall nämnas, och en insikt att allt verkligen inte är bättre i USA. På den tiden var byråkratin där mycket värre än hemma. Nu har vi väl antagligen gott och väl hunnit i kapp. Många av kollegorna verkade mer intresserade av karriär än kunskap. Men här fanns också enstaka briljanta original, där jag speciellt minns Craig Venter, som höll på att disputerar medan jag var i San Diego, och som senare skulle bli världskändis med sitt genomprojekt. Jag passade också på att vandra runt på universitetet och knyta nya kontakter. Två våningar ovanför fanns Arnost Fronek med vilken jag gjorde en liten studie som visade att nervstimulering av fettväv leder till kraftig nedbrytning av ATP och följaktligen till adenosinbildning. Ett annat icke av handledarna sanktionerat initiativ var en kontakt med Paul Johnsons laboratorium i Tucson. Under ett antal mycket intensiva veckor studerade vi hur nervstimulering påverkade syrgastensionen i fettväven. Dess sänkning gav en bra förklaring till ATP sänkningen. Arbetet publicerades senare med tillägg från försök jag gjorde med Birgitta Linde. Och dessutom kunde familjen turista i Arizona, med Grand Canyon som självklar höjdpunkt.

Ett eget lab

När jag 1973 återvände hem från USA var Elisabeth och barnen redan hemma sedan några veckor. De hade bokat in sig för sommaren på det sommarställe vi köpt precis innan avresan. Efter några härliga semesterveckor var det dags att återta labarbetet. Även om jag nu hade en egen ekonomi kunde jag nyttja Sune Rosells basresurser. Vi delade på labassar och arbetet

fortsatte med samma grundpreparation. I det beviljade MFR anslaget hade jag utlovat studier av effekten av acidosis och min första doktorand Paul Hjemdahl, som ju sedermera blev professor i klinisk farmakologi, fokuserade på detta. Vi studerade också effekten av fasta och graviditetshormoner. Vi gjorde det intressanta fyndet att i blodet som passerade fettväv under lipolys påverkades mängden läkemedel och bilirubin som var bundet till albumin av den ökade mängden fettsyror.

Det var också dags att utvidga den metodologiska arsenalen. Den första in vitro tekniken i mitt lab var den isolerade fettcellen preparerad med Martin Rodbells metod. Det kom att bli en viktig teknik i många år, då den möjliggjorde detaljerade dos-effektstudier som var nästan omöjligt i heldjursstudierna. Jag satte också upp metoder för studiet av proteinfosforylering jag lärt i San Diego. Slutligen fortsatte studiet av cykliskt AMP. Jag ersatte Steve Mayers krångliga metod med en kompetitiv bindningsmetod som gradvis utvecklades under åren. Den sista varianten – en supersnabb metod för många prover – publicerade Christer Nordstedt och jag 1990. Med dessa metoder blev det också samarbete med Uvnäs om betydelsen av cykliskt AMP och proteinfosforylering i reglering av histaminfrisättning som resulterade i ett antal arbeten. Metoderna öppnade också för samarbeten med Kjell Fuxe vid institutionen för Histologi. Det blev också arbeten med min andra doktorand Erik Belfrage, som hade Sune som huvudhandledare.

Det allra viktigaste var ett antal studier som understödde adenosinhypotesen. Det första var ett arbete där jag visade att adenosin och ATP kunde hämma både lipolys och frisättning av katekolaminer. Det andra ett där jag visade att adenosin frisattes från fettväven vid nervstimulering. Denna frisättning var beroende på vasokonstriktionen vid stimulering av α -receptorer. Jag använde där en teknik med samtidig inmärkning av vävnadens ATP nivåer med radioaktivitet och högtryckskromatografi för att identifiera produkterna. Den metoden kom att spela en stor roll de följande åren. Det tredje arbetet där Per Hedqvist var medarbetare kom att bli en klassiker. Vi visade att adenosin kunde hämma noradrenalinfrisättning från flera organ medan adenosin faktiskt förstärkte det postsynaptiska svaret från frisatt noradrenalin – speciellt i njurarna. Jag presenterade dessa resultat vid en världskongress i Farmakologi i Helsingfors. Solomon Langer blev mycket intresserad och inbjöd mig att besöka Buenos Aires. Jag kom dit 1975 några månader efter det att militären avsatt Isabella Peron. Det blev en märklig upplevelse med infart från flygplatsen genom ett otal militärkontroller och sedan med nattliga bilar med släckta ljus där endast gevärspiporna vittnade om planerade nattliga illdåd.

Det fanns också intressanta andra fynd som antydde att adenosin kunde vara en faktor i regleringen av histaminfrisättning, något som vi skulle återkomma till senare. Ännu mycket viktigare var två studier som visade på en viktig roll för adenosin i de dopaminrika delarna av

hjärnan. Dessa studier skulle vara en grund för ett stort forskningsprojekt som pekade på adenosins centrala roll i Parkinsons sjukdom. Arbetet på lab var dock mycket trevligt trots att det visade sig att just katten, som var Langers favoritdjur att undersöka, saknade adenosinreceptorer som reglerade noradrenalinfrisättningen. Ett märkligt undantag vars "förklaring" vi fortfarande saknar. Jag minns också hur mina försök att se om adenosin frisattes ledde till att jag i stället konstaterade att labbets destillerade vatten var oerhört kontaminerat med uv-absorberande material, kanske från gamla gummislangar.

Två ytterligare studier bör lyftas fram. För det första visade jag att adenosin kunde stimulera cAMP bildning i homogenat från basala ganglierna, men inte från andra regioner. Detta antydde att dessa dopaminrika delar av hjärnan hade speciellt mycket av någon adenosinreceptor, något som senare studier skulle fastställa. Det andra fyndet var att metylxantiner som teofyllin och koffein förstärkte L-DOPA inducerade beteenden på ett sätt som antagligen berodde på adenosin antagonism. Dessa var de första studierna som senare skulle leda till att koffeinlika läkemedel kom att utvecklas som läkemedel mot Parkinsons sjukdom. Mer om detta senare.

Professur i odontologisk farmakologi

Sune Rosell hade haft tjänsten som professor i farmakologi vid odontologiska fakulteten, men lämnat den för att ta professuren vid den medicinska som Percy Lindgren lämnat. Jag sökte tjänsten, men förhoppningarna var små då alla såg Sven Andersson som den självklare efterträdaren. Men Sven Andersson avled plötsligt och de sakkunniga fick börja på allvar läsa de andra sökandes insända handlingar. Jag hade turen komma ut som vinnare och fick tjänsten, med kungligt brev, 1977. Det var en på många sätt idealisk situation. Jag fick ett eget driftanslag som rymde en sekreterare, en labass, en doktorand och ett litet driftanslag. Eftersom jag också hade mitt MFR anslag var situationen god och oberoendet innebar en fantastisk frihet.

Jag flyttade in i det "nya" husets bottenvåning längst mot söder. Det var i tidens anda ett jättestort kontor, med sekreterarum utanför. Jag blev granne med Bertil Diamants grupp. Där arbetade Rune Dahlqvist som sedermera blev professor i klinisk farmakologi på Huddinge och Curt Peterson som fick samma sorts tjänst i Linköping. Bertil kom ganska snart att flytta till en professur i Köpenhamn och gick sedan till industrin. I huset hade nu också Anders Bergendorff sitt lab efter disputationen hos Börje Uvnäs. Anders drog ett jättelass i utbildningen, inte minst i administrationen av den. Senare kom han att få ansvaret för Karolinska Institutets toxikologutbildning som Börje Uvnäs lyckades få i gång.

Min nya tjänst innebar en ny grupp att undervisa för och eftersom vi inte var en manstark institution betydde det många egna föreläsningar. Men det var trevligt och jag utvecklade

alltmer en teknik att i stället för en massa diabilder använda svarta tavlan för att rita upp diagram. Detta gav ju också studenterna tid att hinna med i sina föreläsningsanteckningar och jag blev faktiskt snart den mest uppskattade föreläsaren på fakulteten trots att jag saknade tandläkarkompetens och inte drog mig för att presentera grundvetenskap. Av någon anledning blev jag också snart invald i fakultetsstyrelsen. Det var en lite märklig upplevelse med ofta mycket benigna personer i fakultetsledningen, men ärligt talat också några förvånansvärt korkade och maktfokuserade nollor. Jag fann mig också vara del av en liten minoritet som faktiskt förstod Rune Franssons redogörelser för fakultetens ekonomi. Rune kom ju senare att inta en mycket central position på KI.

Den första laboratorieassistent jag anställde var Louise som snart gifte sig till efternamnet Vernet. Hon var smart, kul, och kulturintresserad och vi hade helt enkelt väldigt roligt ihop och hon gjorde sig väl förtjänt till många medarbetarskap på olika publikationer. Min tredje doktorand blev Alf Sollevi, som ju senare skulle bli professor i anestesiology. Vi skrev några arbeten som entydigt fastställde adenosins roll i fettväven och dessutom öppnade för en betydelse för adenosin i smärta. Tillsammans med Erik Änggård som kommit tillbaka till institutionen efter en sejour på kemikum och hans doktorand Ernst Oliw, som senare blev professor i Farmakologi i Uppsala, gjorde vi de första studierna på samspelet mellan prostaglandiner och adenosin i njurarna. Erik skulle senare lämna prostaglandinfältet och börja forskning om amfetaminberoende med Lars Magnus Gunne i Uppsala. Detta ledde till att institutionen fick besök av ett nytt klientel som gjorde såväl medicinskåpen som kontanterna i plånboken osäkra.

Tillsammans med professorn i pediatrik Bengt Persson och d:o i obstetrik Nils-Erik Lunell gjorde vi en massa studier kring diabetes och högt blodtryck vid graviditet, som bland annat ledde till Jan Wagers disputation. Tillsammans med kurskamraten Göran Sandberg gjordes ett antal studier som för första gången klart visade på vilken enormt kraftig effekt adenosin har för att trycka ner immunsvaret. Detta skulle visa sig vara ett mycket intressant spår för framtiden, där dock andra grupper blev mer betydelsefulla. Min första forskarstudent som var tandläkare, Fred Lanefelt, fortsatte arbetet, bland annat i samarbete med min förste gästforskare professor Sixtus Hynie från Charlesuniversitetet i Prag och med några immunologer bland andra Mikael Jondal som senare skulle bli en viktig samarbetspartner. Fred fick ihop fyra trevliga arbeten, men lockades och pockades emellertid över till institutionen för parodontologi i Huddinge och jag tror aldrig han fick någon avhandling. Min andre tandläkarstudent, Björn Sidhagen, började studera prostaglandin metabolism i gingivalvävnad, men han lyckades också slarva bort ett annars lovande projekt där Mats Hamberg på kemikum varit inblandad och som gav två trevliga arbeten. Med Kjell Strandberg och Kerstin Brodin gjordes en annan viktig studie som visade att astmamedlet teofyllin inte

bara verkade som fosfodiesterashämmare utan att adenosinhämning spelade en roll i vidgningen av bronkerna. Ett arbete som vi senare skulle följa upp och visa att det handlade om adenosin A_{2B} antagonism.

Men det allra viktigaste var nog en serie studier med Per Hedqvist på Fysiologen som visade på hur nervstimulering frisatte adenosin från olika vävnader, inte minst njure och hjärta, och hur adenosin hämmade noradrenalinfrisättningen. Snart kom också studier på tarm där Lars Gustafsson, sedermera professor i Fysiologi, var gemensam doktorand och fokuserade mest på acetylkolinfrisättning. Senare kom också Marianne Wennmalm in och hon arbetade mest med hjärtat. Louise Vernet och jag började också på allvar kasta blickarna mot centrala nervsystemet. Detta senare ledde vidare till ett samarbete med Barry Hoffer och framför allt Tom Dunwiddie, som bedrevs genom växelvisa resor till varandras lab. Nu började ett intensivt arbete med hjärnslices, speciellt från hippocampus, med en kombination av elektrofysiologiska och biokemiska metoder.

Göran Jurell, som sedan blev professor i plastikkirurgi, disputerade på en avhandling där han med hjälp av Paul Hjemdahl visade att den degeneration som ofta uppträder med hud-flaps i stor utsträckning beror på degenerationsfrisättning av noradrenalin från skadade sympatiska nerver, vilket leder till en massiv vasokonstriktion. Genom att blockera noradrenalinets frisättning eller effekter ökade överlevnaden dramatiskt. Anita Sydbom disputerade på faktorer som reglerar histaminfrisättning med mig och Börje Uvnäs som handledare. Vid den här tiden inledde också den briljante Jan M. Lundberg sin forskning på institutionen. Vi hittade några saker att samarbeta kring. Det var en riktig njutning då prokastrinering var något han var totalt obekant med. Han rekryterades emellertid efter ett antal år till läkemedelsindustrin. En annan briljant person som vid den här tiden kom in på institutionen var min gamle kurskamrat Urban Ungerstedt. Han blev professor i neurofarmakologi vid institutionen och hade två originella metoder med sig i bagaget. Dels rotationsmodellen att studera substanser som påverkar dopaminerga mekanismer, dels mikrodialysmetoden. Ett av de allra första arbetena med den metoden visade på att adenosin bildades i hjärnan vid hypoxi, men också att själva traumat med fibern hade en stor egeneffekt. Jag kom senare att använda metoden i fettväven med en grupp från Göteborg, och åter i hjärnan med Montse Ballarin från Barcelona. Med Urbans chilenske post-doc Mario Herrera-Marschitz använde vi Urbans andra metod för att ytterligare styrka betydelsen av adenosin i basala ganglierna.

Bror Jonzon, som hade en fenomenal förmåga att sprida glädje i labbet, disputerade 1984 med en avhandling som tog upp olika aspekter på adenosins roll i hjärnan inte minst dess interaktioner med olika läkemedel. Nu hade också Karin Lindström och Eva Lindgren kommit med i samvaron som laboratorieassistenter. Vid den här tiden ökade också antalet gästforskare från utlandet. Peter Enyedi från Semmelweis universitetet i Budapest, där han

nu är professor, studerade samspelet mellan två signalvägar i spottkörtlar. Peters besök följdes upp några år senare av hans handledare professor Ernö Dux. Den forskningslinje Peter startade som kom att följas upp av två tandläkardoktorander. Marianne Dunér-Engström studerade salivsekretion in vivo och in vitro, det senare med en ny teknik som byggde på kaliumelektroder. Hon valde dock att efter avhandlingen ta upp tandläkaryrket på heltid. Olof Larsson fokuserade på signaleringen och samspelet mellan peptider och klassiska transmittorsubstanser. Olof var remarkabel eftersom han inte bara var en lysande forskarbegåvning utan också den mest framstående viola da gamba spelaren i Sverige. Han fortsatte sedan och lärde sig de nya patch-clamp metoderna hos Patrik Rorsman, som han sedan använde inom insulinforskningen på KS. Han rekryterades sedan till svensk och utländsk läkemedelsindustri.

Vid den här tiden hade Janet Holmén börjat som sekreterare i gruppen. Hon är otroligt begåvad och extremt språkkunnig. Hon kom att leda KIs kurser i vetenskapligt skrivande under en lång följd av år och fungerade fantastisk i olika redaktörskap för tidskrifter. Vi hade mycket roligt av varandras sällskap. Det fortsatte med gäster från utlandet. Felicita Pedata från Universitet i Florens, där hon nu är professor emeritus, kom för att lära metoder att mäta adenosin. Ying Ou Li var min första gäst från Kina. Han gjorde bland annat en studie av adenosins effekter på mikrokärl från hjärnan. Sedan gick han vidare till en framgångsrik karriär i USA. Tom Dunwiddie gjorde också flera besök på labbet, och jag besökte Denver. Det blev ett vetenskapligt och personligt mycket framgångsrikt samarbete kring adenosin i hjärnan som fortsatte långt in på 2000-talet då Tom tragiskt omkom i en klättringsoolycka i Yosemite.

Tandläkarlänken fick en ny vändning när Ulf Lerner, professor i Umeå, vars avhandling jag opponerade på, inledde ett samarbete. Vi hade en serie studier rörande regleringen av bennedbrytning och betydelsen av cykliskt AMP och adenosin. Vi hade en gemensam doktorand Maria Ransjö. Samarbetet med Mikael Jondals grupp på immunologen fick mer tyngd i och med gästforskaren Sek Chuen Chow och den gemensamma doktoranden Janet Ng. Olika samarbeten med Kjell Fuxe och Tomas Hökfelt pågick, som bland annat manifesterades i en doktorsavhandling från Gabriel von Euler.

Den förste kinesiske doktoranden Ping-Sheng Hu satte upp en specialkonstruerad utrustning för snabb analys av regleringen av elektriskt stimulerad transmittorfrisättning. Från mitten av 1980-talet kom två nya intressen att ta alltmer plats. Den första var receptorautoradiografi som kom att bli en central teknik under många följande år. Johan Fastbom var den förste doktoranden vars avhandling baserades på den tekniken. En annan som här kom att spela en mycket viktig roll var gästforskaren Fiona Parkinson, som sedermera blev professor i Farmakologi i Edmonton. Hon stannade i två år och ett stort antal trevliga arbeten kom ut av

detta. Det andra var ett intresse för hur olika signaltransduktionsvägar samspelade i celler och vilken roll G proteiner hade i detta. En som tog tag i studier om protein kinas C var den oerhört idérike Christer Nordstedt som efter avhandling och post doc hos Paul Greengard sögs upp av läkemedelsindustrin. Ingeborg van der Ploeg kom från Holland och var en ytterst engagerad katolik. Hon disputerade på en avhandling där signalering via G-proteiner låg i fokus. Hon kom sedan att spela en viktig roll i KIs internationella verksamhet.



I det stora arbetsrummet 10 år efter utnämningen till professor. Och då syns ändå inte den stora soffan där min Cairnterrier vilade och konferensbordet. Efter ombyggnaden strax därefter ett lika stort rum fast på ost- inte västsidan av korridoren.

Två gästforskare från England var viktiga att sätta upp cellkulturtekniker i labbet. Anthony Balmforth från Leeds satte upp astrocytomkulturer och Jean Assender från Bristol primärkulturer av glattmuskel. I flera av dessa studier deltog också Nedret Altıok, som sedan blev professor i Farmakologi i Istanbul. Ytterligare en viktig gästforskare var Ewa Kontny från Warszawa där hon nu är professor vid Institutionen för Reumatologi. Hon fortsatte inte minst gruppens samarbete med immunologerna på KI. Här kom också Anders Kvanta som doktorand att spela en stor roll. Anders är ju nu professor i Oftalmologi på St Erik/KS. Den minutiöst noggranne doktoranden Per Gerwins fortsatte och utvecklade under tiden studierna om interaktioner mellan parallella signalvägar och visade bland annat att ATP och dess nedbrytningsprodukt adenosin hade synergistiska effekter medierade av sådan signalinteraktion. Per är nu professor i Medicin i Uppsala.

Engelskan Hilary Lloyd kom med en god adenosin bakgrund från Oxford. Hon och jag valde att fördjupa studierna av de faktorer som styr mängden adenosin som frisätts ur hjärnan vid

stimulering eller hypoxi. Hon kom sedan att bli professor i Sydney. Gary De Lander från Portland, Oregon (där han just i dagarna avgick som dekanus) återvitaliserade intresset för adenosin och smärta. I studierna kom också Ernst Brodin på institutionen att spela en viktig roll. Shao-Yu Jin började som doktorand under Ping-Shengs sista år och tog över studiet av transmittorfrisättning. Teknikerna hade han nu bemästrat totalt och han kunde lägga ett antal vackra arbeten till sin avhandling. Från Bulgarien kom den erfarne Vasili Georgiev och introducerade studiet av epilepsi på allvar på institutionen. Vi hade tidigare endast studerat hjärnslicemodeller. Vi gjorde nu den remarkabla upptäckten att medan akut koffein kunde förvärra epilepsi ledde kronisk koffeintillförsel till motsatsen. Det förefaller som om kliniska data visar detsamma. I dessa studier deltog Björn Johansson - en oerhört begåvad, men inte helt enkel, person. Epilepsistudierna avslutades många år senare när professor Robert Berman från Davis i Kalifornien gjorde en sabbatstermin hos mig. Björn deltog också i autoradiografistudier med Fiona Parkinson och sedermera Per Svenningsson, men det viktigaste han gjorde var att på mitt uppdrag försöka ta fram en knock-out mus. De första försöken gjordes hos den fenomenale Håkan Persson på kemicum. Men hans plötsliga och för KI tragiska död gjorde att arbetet fick fortsätta hos Christer Betsholtz, som då var kvar i Göteborg. Det hela lyckades och A1 k-o musen kom fr.o.m. slutet av 1900-talet att bli en viktig del i gruppens arbete. Björn driver idag forskning om beroende på KI.

Jag hade lyckan att Per Svenningsson, nu mycket framgångsrik professor i Neurologi, sökte upp mig och frågade om han kunde bli doktorand. Det blev fantastiskt lyckat. Han kom in till lab efter en hel dags medicinstudier med en kartong Yoggi och jobbade fram emot midnatt varje dag utom helger då det blev heltid. Han använde receptorautoradiografi, satte upp in situ hybridisering, vi reste tillsammans till Bordeaux för studier, vi åkte till Rockefeller University för studier hos Paul Greengard. Det hela utmynnade i en lysande avhandling. Data visade hur koffein genom att blockera A2A receptorer kan imitera signaleringen via D2 receptorer. Dessa fynd tillsammans med Jiang-Fan Chens studier på A2A k-o möss och epidemiologiska studier av koffeineffekter på Parkinsons sjukdom, har lagt en solid grund till att koffein skyddar mot denna sjukdom och till framställandet av ett nytt läkemedel.

Rodrigo Cunha från Lissabon besökte oss under den här tiden och det ledde till ett långvarigt samarbete med fler besökande t.ex. Luisa Lopes. Rod är nu en dominerande gestalt i portugisisk farmakologi. Ett intressant projekt om samspelet mellan adenosin och kväveoxid startades av gästforskaren Michael Broad från Canada och forskarstudenten Nazanin Fallahi. Tyvärr kunde det inte följas upp då Nazanin bestämde sig för att inte genomföra doktorandutbildning. Torgny Svensson kom som professor till institutionen när Sune Rosell lämnat för jobb på Astra. Vi kom aldrig att samarbeta och den enda gemensamma publikationen var ett samarbete mellan Per Svenningsson och Karima Chergui med de

metoder som Karima fört till Stockholm från Bordeaux där Torgny insisterade på seniort författarskap. Göran Engberg kom lite senare till institutionen, först som lektor, nu som professor. Hans grupp fostrade flera duktiga medarbetare där vår nuvarande prefekt snart kom att bli ledande. De fyllde snart större delen av övervåningen av gamla huset. Till en början delade de med Per Svenningsson som efter återkomst från post-doc och trots tjänst på KS valde lägga labbet på farmakologen. Jag hade inlett ett samarbete med Edwin Zvartaus grupp i St Petersburg för att studera koffeinberoende och Alexandr Kuzmin därifrån kom och slutförde dessa under ett drygt år.

Björn Kull hade studerat i Lund och kom att spela en viktig roll i studierna av receptorsignalering. Bland annat gjorde han de första grundläggande studierna av hur de fyra olika adenosinreceptorerna signalerar. Han och jag besökte nobelpristagaren Al Gilmans lab i Dallas och tog med oss hem alla tekniker som behövdes för ett fördjupat studium av G proteiner. Björn spelar nu en viktig roll i KIs olika forskningsbolag. Björns forskning följdes sedan upp på ett lysande sätt av Gunnar Schulte som kommit från Berlin "for reasons of the heart". Hans fokus kom att bli adenosin receptorernas olika effekter på MAP-kinaser. Gunnar spelar ju nu en mycket viktig roll på institutionen, och har efter en post-doc hos Ernest Arenas en ny spännande forskningsinriktning med mycket fint forskningsstöd. Gunnar och jag kom att dela kontor efter 2010 tills jag helt flyttade ut. Jag gjorde en novemberresa till Kobe och professor Nishizuka. Där lärde jag mig att konstruera plasmider för att tagga proteiner med GFP och metoderna att sedan i konfokalmikroskopet följa proteinernas förflyttning i celler. Detta aktualiserade ytterligare utnyttjande av ett nyinsköpt konfokalmikroskop och Alf Berts från Uppsala anställdes som post-doc. Detta ledde också till studier med Hellmans grupp om adenosins betydelse i regleringen av insulinfrisättning. Giulia Arslan, som nu är överläkare i psykiatri på KS, disputerade på en avhandling där betydelsen av celldifferentiering för receptoruttryck och receptordistribution var det viktigaste.

Den tyska läkemedelsfirman Hoechst tog fram ett nytt läkemedel som fick namnet propentofyllin. Den verkade kunna skydda mot hypoxiska och ischemiska skador och man trodde att det skulle komma att bli ett läkemedel mot demens. Den påverkade tydligen adenosin och i en serie arbeten undersökte jag olika tänkbara verkningsmekanismer. I några av dessa studier samarbetade vi med Henrik Hagbergs grupp i Göteborg. Detta samarbete togs upp igen när Ulrika Ådén, nu professor i pediatrik på KS, började sina studier. Det visade sig att adenosin var en viktig skyddsfaktor vid hypoxi hos nyfödda gnagare. Mer oväntat var att koffein skyddade. Detta senare kom att vara ett viktigt resultat för introduktionen av koffein som behandling av apné hos för tidigt födda barn. Linda Halldner, som nu är knuten både till barnpsykiatri i Umeå och epidemiologi på KI, fortsatte denna typ

av studier, men med fokus på koffeinets förmåga att påverka motorbeteende. Hon gjorde flera av de tidiga studierna av den nya A1 k-o musen. Denna senare linje fortsatte sedan när Peter Salmi blev post-doc. Mot slutet av 90-talet flyttades Magnus Ingelman-Sundbergs professur i Molekylär Toxikologi till vår institution. Det var ett lyft eftersom Magnus grupp tillsammans min grupp och grupper kring professorerna Sten Orrenius och P.O. Berggren hade regelbundet träffats på pizzaseminarier och presenterat nya data om cellulär signalering. Magnus kom att bosätta sig i det "gamla" husets bottenvåning. Det blev fortsatta trevliga diskussioner men inga samarbeten.

Något om seminarier och kongresser

Utbytet med kollegor på seminarier och kongresser är ju en enormt viktig del av livet som vetenskapsman. De första seminarierna var i biblioteket på övervåningen i det gamla biblioteket, med ståplats, som sagt. Vid övergången till nybyggnadens fina bibliotek fortsatte lunchmötena så jag fick lära vad de olika forskargrupperna sysslade med. På den tiden och långt fram var det den egna på morgonen preparerade smörgåsen som gällde, snarare än institutionssubskriberad köpfralla. Börje Uvnäs organiserade också en vidareutbildningskurs för oss doktorander där vi fick i uppgift att undervisa varandra i farmakologi. En sådan uppgift innebar mycken läsning och uppgiften att sammanfatta resultaten i en utdelad sammanfattning på 5 till 10 sidor. För yngre läsare är det viktigt att påminna om hur man då gjorde: med en skrivmaskin trycktes hål i ett papper som sedan användes för att generera stencilkopior med ett ovanligt kladdigt bläck. Jag gjorde mig också tidigt känd för alla frågor på seminariet. Ett bra sätt att försöka förstå vad som sades var att alltid tvinga sig till åtminstone en relevant fråga.

Detta sätt att utnyttja seminarier fick gensvar när jag under doktorand åren kom till en gemensam konferens för de nordiska och brittiska farmakologsällskapen i Edinburgh. Jag uppskattade verkligen att där möta det fria och inte alltid försynta utfrågandet av en föredragshållare. Det fanns också i stort sett årliga nordiska farmakologmöten, inte sällan tillsammans med fysiologerna. Detta fungerade ganska bra i början då alla använde i stort sett samma typ av experimentell metodik. Men när alltmer biokemiska och molekylära överväganden kom in blev utbytet mindre. Den första gruppen som slutade åka på de nordiska farmakologmötena var neuroforskarna, som valde att fokusera på egna specialiserade möten. Eftersom allt fler upplevde att det vetenskapliga utbytet med andra grupper med likartade intressen var lågt kom mötena att hållas mer av sociala skäl och blev forum för diskussion av policyfrågor. Detsamma gällde ju i än högre grad de rent svenska mötena som t.ex. den årliga bussresan till Björnrike för skidor på morgonen och föreläsningar på eftermiddagar och helger. Försöken att vitalisera genom gemensamma möten med det brittiska, tyska, och iberiska farmakologsällskapen löste inte

grundproblemen. Jag blev ordförande i det Nordiska Farmakologsällskapet 1994, men det var mot ovan nämnda bakgrund snart läge att avsluta de nordiska mötena. Det gjordes försök att starta europeiska möten, men de kom aldrig att få vetenskaplig lyskraft och de brottades med ekonomiska problem.

De internationella farmakologmötena drevs av IUPHAR, som en gång Börje Uvnäs varit med om att starta. På grund av den större intellektuella densiteten var dessa möten mycket mer givande speciellt i unga år. Det första av dessa möten jag var med om ägde rum i Basel 1970. Det andra ägde rum i Helsingfors 1974. Det var där jag presenterade de första resultaten om adenosins presynaptiska effekter, vilket ledde till inbjudan till Buenos Aires året därpå. Därefter Paris 78, London 82 och Toronto 86, osv. osv. Det sista mötet jag bevistade var i Beijing 2006. Programsättningen styrdes mindre och mindre av vetenskapliga hänsyn och mer och mer av ekonomiska och politiska. IUPHAR ägnade sig inte bara åt kongresser, utan också åt ett nomenklaturprojekt startat tillsammans med det brittiska sällskapet. Avsikten var att fastställa kriterier för hur receptorer skall benämnas och karakteriseras. Det var ett intressant arbete jag deltog i sedan 1989 och utmynnade i ett antal mycket inflytelserika publikationer i *Pharmacological Reviews*. Arbetet i kommittén ledde så småningom också till IUPHARS styrelse och till en vice ordförandepost 1998–2002.



Ett exempel på ett riktigt lyckat möte var det jag ordnade på Svenska Läkarsällskapet 1990 (då sällskapet fortfarande hade en ekonomi). Vi talade om signaltransduktion och receptorer under temat "Towards a more selective Pharmacotherapy". Förutom patchclamptechnikens upptäckare Erwin Neher och Nikotinreceptorns Jean-Pierre Changeux och P.O. Berggren som jag ses tala med vid middagen deltog även t.ex. Arvid Carlsson, Sir James Black, Yasutomi Nishizuka, Göran Sedvall, Mike Berridge, Jan-Åke Gustafsson, Sol Langer och Dick Tsien.

De riktigt stora mötena som FASEB och Neuroscience hade alltid mycket av riktigt intresse eftersom dessa möten fungerade som "job-market" där potentiella post-docs och potentiella handledare ville framstå i maximalt god dager. Samtidigt är möten med över 20,000 deltagare en fysisk och mental påfrestning. Så de möten som jag upplevde som mest givande

var de mindre symposierna, t.ex. Nobelsymposier, och ämnesfokuserade möten med 50-600 deltagare. I mitt centrala forskningsfält fanns flera sådana och den senaste besökte jag 2019 i Santiago de Compostella.

Nobelprisarbete

1987 på våren överraskades jag när Nobelkommitténs sekreterare Jan Lindsten ringde och frågade om jag kunde ställa upp i kommittéen för årets arbete. Det var nog den första gången en professor vid odontologisk fakultet fått den äran. Detta fortsatte sedan varje år fram till 1996. År 2000 då min professur överflyttats till Medicinsk Fakultet blev jag invald i Nobelförsamlingen. I Nobelkommittén satt jag sedan åter 2002–2010, varav två år som ordförande.



Nobelkommittén det första året jag fick vara med. På stolarna Jan Wersell, Sten Orrenius, Bengt Samuelsson (ordörande), Tomas Hökfelt och Hans Wigzell. I den bakre raden bakifrån ses från höger Jan Lindsten (sekreterare), Erling Norrby, Nils Ringertz och undertecknad.

Nobelarbetet var en av de mest positiva upplevelserna under min KI tid. Det tog mycket energi och tid, men jag upplevde det som mycket meningsfullt. Den absoluta majoriteten av de mycket begåvade medlemmarna i kommittén ägnade sig åt ett kollektivt sanningssökande i stället för de revirstrider som annars ofta präglade de organiserade sammankomsterna bland kollegorna. Men för att man inte skulle känna sig som på en annan planet fanns ju några, speciellt i församlingen, som vägrade se längre än den egna sub-disciplinens upplevda intresse. Det blev också upprepade tillfällen att minnas hur betydelsefullt Nobelarbetet var för att KI kunde upprätthålla kontakter med världens främsta vetenskapliga institutioner.



Bland det sista jag gjorde var ju att verka som kommitténs ordförande. I det jobbet ingick att vara ordförande för en utfrågning. Nobelpristagarna som belönades för upptäckter som ledde till knock-out tekniken hade som centralgestalt Oliver Smithies. Han var enormt rolig vilket framgår av de församlades, speciellt ordförandens, reaktion.

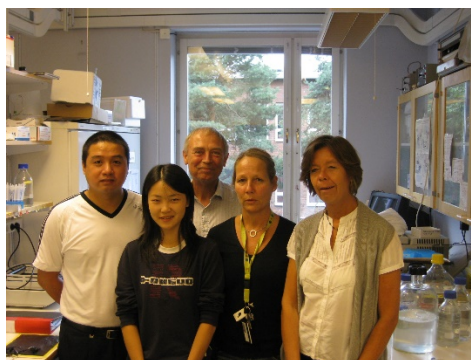
Prefekt, ombyggnad och avslut

1983 utsågs jag till prefekt vid institutionen för Farmakologi. Prefektskapet var på den tiden inte så påfrestande eftersom de administrativa pålagorna fortfarande var få. Det som tog mest tid var några delar som djuravdelningen där personmotsättningar förgiftade atmosfären. Strax före jul 1985 blev jag påkörd uppe på trottoaren i samband med julgransinköp och drabbades av multipla benbrott och medvetlöshet. De följande två och en halv månaderna var jag tvungen sköta min grupp och prefektskapet från sjuksängen. Efter lång tid med rullstol var det dags att med kryckor och ortoser göra de sedvanliga kongressresorna till USA och Canada under sommaren. 1986 var det dags att säga adjö till prefektskapet. Möjligen var det Urban som tog över. Efter ytterligare några år skedde en sammanslagning av institutionerna för fysiologi och farmakologi i samband med att de administrativa uppgifterna ökade dramatiskt. Per Hedqvist utsågs av rektor Bengt Samuelsson till chef för den sammanslagna institutionen 1993.

Efter cirka 20 år hade det blivit dags att renovera Farmakologens s.k. nya hus. Drivkraften var inte minst olika arbetsmiljööverväganden. För det första hade kraven på ventilation med dragskåp och cellodling ökat. För det andra var det allt fler som redovisade allergi mot råttor. Hela vinden röjdes ut för att bereda utrymme för nya fläktsystem och det gamla förrådsutrymmet där försvann och därmed en hel del gammal historia. Det mest drastiska var ombyggnaden på djuravdelningen. Eftersom jag bodde precis ovanför var jag och min grupp tvungen att evakuera och vi inhystes bredvid Hans Wigzell på Wallenberglabbet. Alla i gruppen jobbade föredömligt och på en vecka hade labbet kommit i gång igen i de primitiva lokalerna. Lika rasande snabbt gick det när vi efter ett drygt halvår kunde flytta tillbaka. Den viktigaste förändringen var en radikal ombyggnad av djuravdelningarna med speciella

djurlab. Det var omfattande slussning och klädbyten. Av någon anledning kunde Torgny Svensson fortsätta att bedriva alla råttförsök i gamla husets flygel så djurtransporter i hissar och korridorer fortsatte. De stora kyl och frysrummen ändrades till kyl och frysboxar och en konsekvens var upprepade haverier där ovärderligt forskningsmaterial omkom. Min egen avdelning blev radikalt omgjord med bra cellodling och mikroskoprum. Dessutom skedde en totalrenovering av biblioteket som blev verkligt elegant. Återflytten av alla böcker och tidskrifter tog en massa tid som jag väl egentligen inte hade.

2001 fick jag börja känna på den administrativa bördan av en storinstitution mer på allvar som Peter Thoréns vice-prefekt och 2002 valdes jag till prefekt för den sammanslagna institutionen. Vid denna tid hade ett nytt sätt att hantera institutets och institutionernas budget införts och bland annat hade en saftig hyresavgift införts. Medel tilldelades också institutionen för vad den faktiskt utförde i form av forskning som genererar anslag, doktorander och kvalitativa forskningsrapporter. Jag införde ett ganska radikalt system där varje forskargrups kostnader och intäkter sammanställdes. Vissa gruppleadare blev chockade över vilka nettokostnader de drabbade institutionen med och anförde på ett förväntat sätt bröstoner för att försvara "forskningens frihet". Det enklaste sättet att reducera kostnader var ju att koncentrera verksamhet på en mindre yta. Även om jag själv gick på plus valde jag därför på grund av signalvärdet att reducera mitt skrivrum till en tredjedel. Under maj 2004 drabbades jag av en svår sjukdom och svävade mellan liv och död tack vare en enormt kraftig immunologisk reaktion. När höstterminen kom i gång kunde jag återuppta prefektskapet om än märkt av blekhet, håravfall och reumatiska besvär. Min lilla Cairn terrier Caffie var ett härligt sällskap på kontoret, morgon- och lunchpromenader med reflektion på KI området, samt under många prefektinternat. Rektor Hans Wigzell refererade till henne som vice prefekten. 2006 var det dags att avgå och jag var mycket glad att vi lyckades övertyga Stefan Eriksson att komma tillbaka till Campusområdet och ta över prefektskapet.



Det sista tappra gänget 2010. Yiang-Ning Yang, Ying-Qing Wang, Eva Lindgren och Karin Lindström.

Vid återgången till vetenskap på heltid var det angeläget att utnyttja det goda anslagsläget till att se att mina doktorander alla kunde skriva bra avhandlingar. 2007 disputerade Stina Johansson på en avhandling som fokuserade på det intressanta samspelet mellan adenosin och insulin med knock-out musen som en viktig del. Året därpå disputerade fyra doktorander. Den första var Olga Björklund som fokuserade på hypoxi och på glicellernas roll i reaktionerna på substratbrist. Den andre var Kim Dekermenian – en industridoktorand som arbetat med Olof Larsson för att utveckla nya metoder att snabbt screena potentiella läkemedel med jonkanaler som måltavla. Richard Nergårdh hade under flera år studerat olika aspekter av dopamin-adenosininteraktioner i hjärnan. Den siste att disputera 2008 var Jiangning Yang som studerat betydelsen av A1 receptorer i hjärt-kärl funktion med fokus på k-o musen. Han blev en mästare att studera det Langendorff-perfunderade mushjärtat – en teknik han fortfarande applicerar med mästarskap nu på institutionen för medicin. Bland de många intressanta fynden i hans avhandling bör också räknas påvisandet, tillsammans med flera utländska lab, att möss som var heterozygota för A1 och A2A receptorer – och följaktligen hade halv normal uppsättning av bägge receptorerna – betedde sig i många avseenden som möss som erhållit koffein.

Kvar i labbet var nu tre post-doc Ming-Mei Shang och Vijai Urmalia och speciellt Ying-qing Wang. De undersökte olika aspekter på de olika k-o mössen. Speciellt Ying-qing gjorde en oerhört intressant insats, delvis tillsammans med Yang-Ning Yang att studera högdos-koffeineffekter som var oberoende av adenosinreceptorer. Vi kom långt i att söka klargöra den exakta mekanismen bakom dessa effekter men nådde inte hela vägen fram utan endast ofullständiga resultat kom att publiceras. Under de här åren kom samarbeten med andra forskargrupper att bli alltmer betydelsefulla och många mycket intressanta resultat kom fram där de olika genetiskt manipulerade mössen spelat en viktig roll. Men eftersom fokus här skall vara KI och institutionen förbigår jag detta med tystnad. Ett viktigt samarbete skall dock nämnas, nämligen det med Mattias Carlström, först medan han var i Uppsala, men framför allt sedan hans flytt till Farmakologen. Han skulle under många år vidmakthålla de olika musstammarna och flera intressanta resultat kom ut – inte minst rörande diabetes och njurfunktion. Men till slut blev avelskostnaderna för extrema och adenosinforskningen lades ner för några år sedan.

Jag hade mycket goda forskningsanslag till 2010–2011, bl.a. ett av MFRs högsta. Jag var emellertid inte längre intresserad av att vara ansvarig för unga begåvade människors försörjning, och insåg att min egen intellektuella kapacitet att på egen hand driva ett lab i internationell konkurrens var otillräcklig. Så jag bestämde mig att inte söka förnyade anslag. Beslutet blev oåterkalleligt när min älskade Elisabeth, som aldrig varit sjuk i sitt liv, helt plötsligt dog i en sepsis strax före jul 2010. Det som återstod var att publicera de kvarvarande

data från det egna labbet och arbeta med data från mina samarbetspartners. Efter att som prefekt varit tvungen att hantera avgångna kollegors efterlämnade bråte och ruinerade ekonomi bestämde jag att rummet skulle vara tomt och ekonomin på lätt plus när jag definitivt flyttade ut i samband med flytten till det nya huset.



Stora Silvermedaljen på KI 2018 med Håkan Eriksson och Laura Fratiglioni.

2014 publicerades min lärobok i Farmakologi som fick namnet *Basal Farmakologi*. Den kom aldrig att rekommenderas som kurslitteratur eftersom den avsvor sig det nya modeordet translationell farmakologi utan fokuserade på ämnet. Så 2017 publicerades mina sista arbeten med originaldata och 2020 min sista översiktsartikel. Året därpå kom en populärvetenskaplig bok med titeln *Kaffeologi. Myter och Forskning om en älskad dryck* ut. Den bemöttes väl och min lilla kvarvarande kraft blir väl föredrag och mer skrivande. Och jag kan ägna mig åt att månatligen följa citeringarna av de närmare 700 arbeten jag hann publicera och glädjas åt h-indexet. Jag glädde mig också åt Karolinska Institutets Stora Silvermedalj 2018.

Stockholm 30 mars 2022

Bertil Fredholm