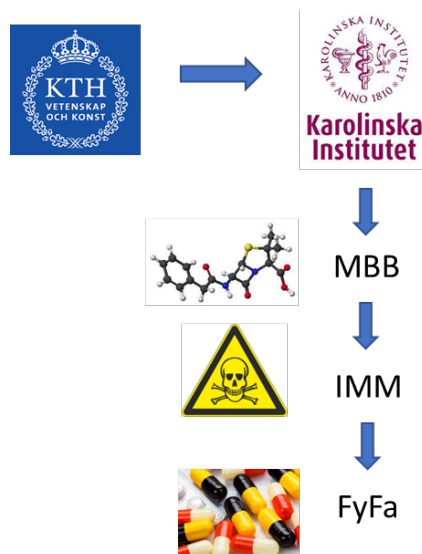


## Magnus Ingelman-Sundberg, tankar om ett liv på KI

15 augusti 2022

### Innehåll

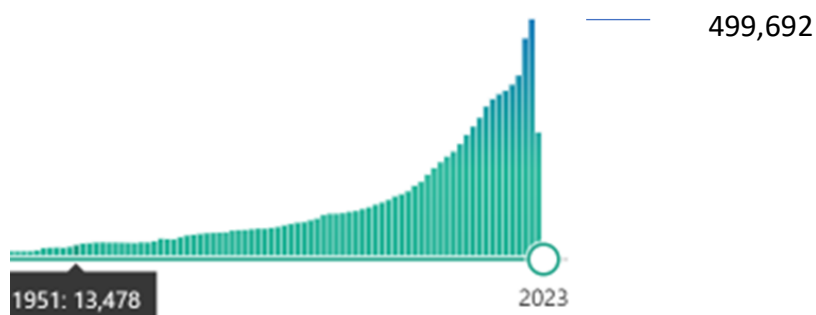
1. Inledning
2. Studier
3. Disputationen
4. Undervisning
5. Läromedel
6. Administration på KI
  - 6.1 Administration inom grundutbildningen för läkare.
  - 6.2 Administration vid institutionerna
  - 6.3 Ordförande i rekryteringsutskottet
7. Arbete i forskningsråden och internationellt
8. Arbete i EMA
9. Arbete i Nobelförsamlingen
10. Arbete med Astra
11. Forskarutbildning i u-land (KIRT)
12. Forskningen
  - 12.1 Forskningslogistik
  - 12.2 Några personer som varit av betydelse för forskningsarbetet
  - 12.3 Flytten till farmakologen
13. Forskningens resultat
14. Aktioner mot åldersdiskriminering som drabbar äldre professorer
15. Slutord
16. Namnregister



## 1. Inledning

Jag (i dagligt tal på jobbet och privat kallad **MIS**) har varit anställd på KI i 51 år, sedan 1971. Jag har uppskattat detta, mest friheten i forskningen och möjligheten att engagera sig i olika projekt inom forskning, undervisning och administration. Det roligaste har alltid varit att hitta något helt nytt inom forskningen. Bara ett litet fynd som inte direkt går att förstå kan engagera mina tankar i timmar eller många dagar efter detta. Av de fynd vi gjort har många inte varit "planerade" utan kommit till mycket av slump och betydelsen här har varit att tolka fynden som de kommit på ett helt objektivt sätt. Forskningen måste ju vara hypotesdriven i sin initiala fas, men tolkningen av data oberoende av den hypotes som ställts är ju av avgörande vikt. Jag har väl i relation till andra forskare spenderat mer procentuell tid på undervisning, forskarutbildning i u-länder och administration, och uppskattat även detta.

Tiden på KI har varit väldigt stimulerande och innehållit massor med intressanta interaktioner med andra forskare, forskare inom gruppen, forskarstudenter, grundutbildningsstudenter och administrativ personal. Ackumulerat under mina 51 år har ju alla organisationer runt om verksamheten expanderat, behovet av kontroll och administration ökat enormt till stor del initierat av bl a kontrollbehov hos ledande personer inom universitet och departement. Enskilda misstag eller åsidosättande av regler hos enskilda forskare leder till en stor ökning av regelverk och en ökande oro hos många personer i samhället som genom deras aktioner ibland leder till krav på ett kraftigt ökat antal regler och ökad grad av kontroll. Denna förändring har i specifika fall varit nödvändig, men ofta mindre produktiv och nödvändig. När kontrollerande instanser avslår djuretikansökning bl a för att man inte anger att man skall torka mössen med handduk efter de har simmat i s k force swim test och att jurister försenar överföring av okontroversiella gensekvensdata mellan två laboratorier som samarbetat i 10 år, med 6 månader för att man inte i tillräcklig utsträckning garderat sig för enligt dem möjliga konsekvenser men som för projektet och samarbetet är helt irrelevanta, känner man sig som forskare ganska trött. Centrala instanser vid universitetet som förr hjälpte konstruktivt, ägnar nära all tid till kontroll. En mycket viktig aspekt i detta är att medan forskare kontinuerligt utvärderas i många instanser sker aldrig någon egentlig utvärdering av nyttan och kostnadseffektiviteten av nya administrativa regler om de inte direkt förorsakar t ex ökade kostnader. Den ökade administrationen beror ju inte bara på ökad grad av administration utan också på att forskningens kvantitet ökar exponentiellt. Har man "disease" som sökord på PubMed illustreras antal publikationer per år sedan 1951 tydligt:



**Figur 1.** Antalet publikationer per år som enligt PubMed producerats inom min livstid baserat på sökordet "disease". Från mitt födelseår 1951 har antalet per år ökat 37-faldigt.

## 2. Studier

Efter studentexamen 1969 började jag nästan genast på Kemisektionen på KTH. Det var mycket matematik, fysik och termodynamik i studieplanen och jag trivdes inte med detta. Jag hade missuppfattat graden av kemi och biokemi som undervisades på KTH och sökte mig därför till KI för att arbeta med mer medicinskt relaterade kemiska frågeställningar. Jag vandrade upp på Kemi I på KI en fredag eftermiddag i mars 1970 och stötte ihop med **Jan och Agneta Sjövall**. Jag frågade om man kunde

göra kemipraktik på institutionen som ingående i min utbildning på KTH. Jan tittade länge på mig och sade efter ett tag, ööhh jag vet inte. Jag gav mitt namn och telefonnummer och på tisdagen efter ringde en hurtig man på min telefon och sade javisst du kan jobba i mitt lab. Mannen ifråga var **Jan-Åke Gustafsson** som höll på att bygga upp en forskargrupp parallellt med slutfasen av sina medicinstudier.

Efter allmänt arbete första sommaren återkom jag nästa sommar. Labbet hade en hypotes att förutom icke konjugerade steroider kunde också sulfaterade steroider vara substrat för leverenzym som ett steg i eliminationsprocessen. Dock hade man inte lyckats syntetisera sådana steroidkonjugat för att validera hypotesen. Då jag kom dit gick jag upp på biblioteket för att hitta ett bra recept för sådan syntes. Jag insåg också att de inte destillerat de lösningsmedel som använts i syntesförsöken och eftersom jag gått kursen i organisk kemi började jag genast destillera dessa varefter syntesen gick bra. Jag kunde sedan verifiera att hypotesen var korrekt och identifierade ett enzym som gjorde sådana reaktioner. Detta fynd bildade grunden i min avhandling.

Jag började heltid på avhandlingsarbetet våren 1973, fick en mycket bra forskarhandledning och var i princip färdig i mars 1975. Jag jobbade dag ut och dag in och på helger till min flickvän Cecilia (sedemera hustru) satte ett ultimatum - antingen gick jag ner i arbetstid eller så gick vi skilda vägar. Jag försörjde mig under doktorandtiden med en halvtidsanställning som instruktör för labass skolan och var även som studievägledare på KTH och gjorde några avslutande kurser där.

I mars 1975 beslutade Jan-Åke och jag på bakteriologens trappa att jag skulle disputera i maj samma år, dock utan att jag ännu var registrerad doktorand. För att göra detta måste jag först läsa in den sista kursen på KTH, fortsättningskursen i organisk kemi. Tentamen genomfördes muntligt med **Jan Bergman** som examinerare, jag fick ut min civ ing examen, registrerade mig som doktorand i april, skrev ihop avhandlingen och disputerade som planerat i maj 1975. När man tänker tillbaka på detta får man ju intrycket att det kan gå bra även utan ett enormt regelverk.

### 3. Disputationen

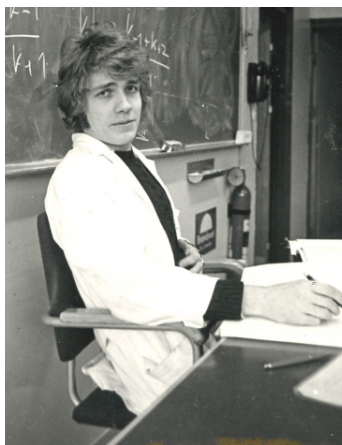
Disputationen hölls den 30 maj 1975 när jag var 23 år gammal. Jag tror att jag kanske är en av de yngsta på KI som disputerat. En undersökning via forskarutbildningsavdelningen ger vid handen att under stora tidsperioder är detta inte så väldokumenterat och att som 23 åringar disputerade år 1815 Carol Johannes Ekströmer och 1838 Pehr Erik Gellerstedt. Det var en kylig vårdag med ca 10 C. Som opponent hade jag **Sven Lindstedt**, en klinisk kemist från Sahlgrenska. Kvällen innan tvättade jag de smutsiga väggarna i kemikums föreläsningssal, där brun vätska runnit ner längs dessa kanske ett par år innan. KI 9 insteg opponenten med en korg med div saker. Han hade åkt nattåg från Göteborg och sade att han öppnat avhandlingen då han vaknade i Södertälje. På den tiden skulle opponenten inleda föreläsningen genom att sammanfatta avhandlingen men det struntade han i. I stället var hans första fråga om jag var intresserad av frimärkssamling. Sedan ville han häckla mig som teknolog och projicerade diabilder på den nytvättade vita väggen på olika sjuka patienter och bad mig ställa diagnos. Jag kunde ge igen lite och svarade på hans fråga om man inte skulle visa en figur på en steroidvariant i avhandlingen med att vi hade en sådan men redaktörerna på den vetenskapliga tidningen *J Biol Chem* menade att den var onödig för de som var insatta i forskningsfältet. Maken till arrogant uppträdande har jag aldrig varit med om förut. Min handledare och jag hade vissa intensiva diskussioner dagen efter om varför han togs som opponent.

Min disputationsfest hölls på ett café i Frihamnen, *Skeppet*, och till huvudrätt och enda rätt serverades kycklingsallad. Detta var i bjärt kontrast till kutymen vid den tiden då festen skulle vara i Läkarsällskapet, Kevinge golfklubb eller något liknande. Under disputationsfesten höll min handledares handledare **Bengt Gustafsson** ett tal till mig där han manade till att också genomföra en medicinsk grundutbildning som skulle vara av värde i min forskarbana. Detta råd var i ett retrospektivt perspektiv jättebra. Det har varit av väldigt stor vikt att ha förståelse för organens samspel och uppbyggnad och

de endokrina och fysiologiska processerna. Med kand studierna gjordes parallellt med att jag hade tjänst och forskade på kemiinstitutionen och bedrevs väl inte så väldigt intensivt. Under kemiterminen hade jag dispens och bytte då, till mina kurskompisars förskräckelse, plats från att vara elev till att stå vid katedern och föreläsa för dem. Under fysiologiterminen tror jag inte att jag bevistade många föreläsningar. Efter studierna fick jag först en forskarassistenttjänst och sedan lektoratstjänst och undervisade ganska mycket under tio år fram till dess att **Bengt Samuelsson** blev rektor då jag 1986-1996 vikarierade på hans professur tills jag 1996 fick en egen professur.

#### 4. Undervisning

Undervisningen var till att börja med kul. Jag hade ansvar för de 5 första veckorna för medicinkursens kemitermin. Som bäst var jag nog andra terminen som lektor. En dag gick jag till **Håkan Eriksson** studierektor för kemiundervisningen på läkarlinjen och sade att vi måste ändra på undervisningens metoder och göra hela terminen problemorienterad. Jag kom in till honom en februaridag, fönstret var öppet och hans skor var på bordet och radion refererade Stenmarks slalomåk. I denna miljö störtade jag in och meddelade detta. Sagt och gjort och vi gjorde detta till studenternas stora förtjusning och fick deras utmärkelse "**Mäster**" 1988. Dock cirkulerade snart läsa-lättkompendier med svar till alla instuderingsfrågor och vi fick lägga ner den problemorienterade undervisningen efter ett par år. År 2000 fick jag också **KIs pedagogiska pris** för mina insatser på grundutbildning av läkare.



**Figur 2.** I katedern undervisande i vit rock ca 1974 och en interiör i skrivrummet på BZ lab ca 1992.

Håkan var en fantastiskt trevlig och entusiasmerande person att samarbeta med. Han hade lätt att ta beslut och förstod de stora problemen. Han erbjöd mig lokaler för forskningen i Berzeliuslaboratoriet när jag 1978 ville separera från min handledares laboratorielokaler och stöttade initiering av forskningsaktiviteten stort med bl a inköp av apparatur.

1979 kom det en majoritet till kemiterminen som inte hade några förkunskaper i matematik, fysik och kemi efter regeringens reform att arbetslivserfarenhet skulle vara meriterande för att komma in på högskola. Detta var väldigt bekymmersamt då inga extra medel tillsatts för mer undervisning och inga direktiv hade givits hur högskolorna skulle hantera detta problem gavs. Plötsligt stod man med grupper om 185 studenter varav 70-80 % inte hade några förkunskaper för att tillgodogöra sig undervisningen i kemi. Detta ledde till att ca 50 % av studenterna körde på examinationerna i kemi då jag i princip vägrade minska kraven. På grundval av detta blev man inte populär. Innan den andra terminens studenter skulle komma genomförde jag ett diagnostiskt prov på uppgifter i matematik och kemi som kallades dugga noll. Nivån inom dessa ämnen var hos många dålig och uppgifter vad är  $1/7 + 1/3$  kunde många inte lösa. Jag gick till grunden med detta och kontaktade och hade möten med ansvariga på olika vuxengymnasier där kompletterande kurser gavs för äldre studenter som inte hade gymnasiekompetens i dessa. Det framkom att tempot i kurserna var högt och det var svårt att hinna med allt på den mycket förkortade tid som stod till buds. Likaså kräver dessa ämnen en längre period av inläsning för att kunna förstå dessa på en mer grundlig nivå. Dessutom fanns ju till skillnad från

ungdomsgymnasiet inga centrala prov eller någon extern utvärdering av vikt. Jag fick intrycket av att både elever och lärare blev mest nöjda om eleven fick högsta betyg och därigenom kunde komma in på den önskade högre utbildningen. En vuxengymnasielärare som är syster till en av mina vänner var fly förbannad på mig för detta fortfarande när vi sågs en gång 30 år efter detta och menade att jag gjort deras situation mycket svårare.

Rektorn vid KI vid denna tid **Björn Pernow** bad mig delta i ett symposium om gymnasieskolan där jag redovisade resultaten. En bok trycktes som resultat av mötet och jag släppte mitt kapitel till SvD som dagen efter fyllde hela löpsedeln med braskande rubriker rörande detta. Väl på jobbet kom SVT rapport och intervjuade mig, just den dagen hade studenterna friluftsdag så de kunde inte få deras version. En del studenter blev mycket provocerade av detta och anmälde mig till UHÄ. Vid ett möte där med administratörer och de kritiska studenterna konstaterades att det nog var ett formellt fel att införa en extra examination i kursen utan att kursplanen formellt godkänts. Så småningom anpassade sig studenterna till kraven och med åren körde färre och färre på kemiexaminationerna.

## 5. Läromedel.

Under min 10-åriga period som lektor och ansvarig för allmän kemiundervisningen för läkarstuderandena hade jag som målsättning att samla den information som gavs till studenterna för att sedan ge ut en lärobok **Människokroppens kemi**. Bokens första versioner var mer som ett kompendium men boken växte vartefter. Olika lärare tog ansvar för de olika kapitlen och jag gjorde övningsuppgifter baserat på de som gavs på duggor under kursen. Uppgifterna i boken hade tillverkats för examinationen och hade ibland politiska aspekter som att de skulle räkna ut vilken alkoholhalt **Lennart Hyland** hade när han körde i diket baserat på olika uppgifter om hans osmos och elektrolytbalans. Till slut år 1986 var boken färdig för utgivning på Natur och Kultur efter stor hjälp av **Bengt Persson** 1986 och tog slut på förlaget ca 2005. Den var mycket uppskattad men samtidigt för avancerad för att det skulle löna sig med nytryck på 2000-talet. Boken lever dock kvar som bas för repetition av gymnasiets kemikunskaper och kemiska grundbegrepp i elektronisk form på läkarlinjen administrerat av MBB.

Ett annat undervisningshjälpmedel jag gjorde var ett dataprogram som simulerade intermediärmetabolismen som skulle vara ett komplement till de djurförsök som gjordes på metabolismlabben. Idén fick jag på kurslabbet 1978 då en elev berättade hur han skrev musik med datorns hjälp. Jag fick medel från Djurskyddsföreningen och en kontakt med **Rolf Bergin**, chef för IT avdelningen vid KI då, som rekryterade en KTH student som skrev programmet i C++ i windows-format. Användaren skulle med hjälp av inmärkt intermediär studera metabolismen av t ex glukos, lipider, aminosyror och fastställa vad patienten led av för sjukdom eller för hormon-, alkohol- eller dietrubbning. Den som gjorde programmeringen heter **Roger Skagervall** och eftersom han inte kunde ämnet ville han att jag skulle ge honom nyckeln till vilken sjukdom som simulerades i det fönster han arbetade med. Han införde därför en kod efter initialerna i hans namn, RS, som gav lösningen. Vid ett tillfälle arbetade en grupp om 4 studenter med detta där alla nu blivit professorer eller kliniska chefer och antog att det fanns en sådan kod som hette rätt svar med förkortningen RS... Programmet användes nästan 20 år i läkarutbildningen vid KI och exporterades också till ett par andra universitet.

## 6. Administration på KI

### 6.1 Administration inom grundutbildning för läkare

Under min tid på KI var jag alltid involverad i administrativa ansvar och göromål. Det började som med att jag var ordförande i studienämnden på sektion på KTH när jag gick där. **Håkan Eriksson** tyckte jag skulle vara med i linjenämnden för läkarutbildning trots att jag bara gått 2 år till med kand. Arbetet började som ledamot men snart blev jag ordförande för studieplanekommittén och var med om att genomföra reformer. Jag mötte väldigt många konservativa lärare och att införa förnyelse var enormt

svårt. Delvis hängde detta samman med den täta länken mellan medel för undervisningen och dess placering. Institutioner med mycket undervisning erhöll mer medel och ville ej släppa till delar av kurserna till andra institutioner. Revideringen började med en ny preklinisk studieplan och ljudnivån på diskussionerna i Sessionssalen i administrationsbyggnaden var enormt hög, där vissa lärare skrek ut sin kritik.

Ett initiativ som Håkan och jag hade var att göra en integrerad kurs i endokrinologi. Detta tog resurser från en del institutioner eftersom man rationaliserade undervisningen genom integreringen. Kursen slog väl igenom bland studenterna men inte bland institutionerna. När fysiologilektorn ropade upp eleverna till fysiologiterminen som följde den i kemi sade han till alla 185 elever att det var två lärare han ville se hängda: MIS (På KI förkortades mitt namn ofta till MIS) och Håkan.

I denna veva ansvarade jag också för en utarbetandet av en integrerad preklinisk tentamen i samarbete med konstruktiva lärare på olika institutioner.

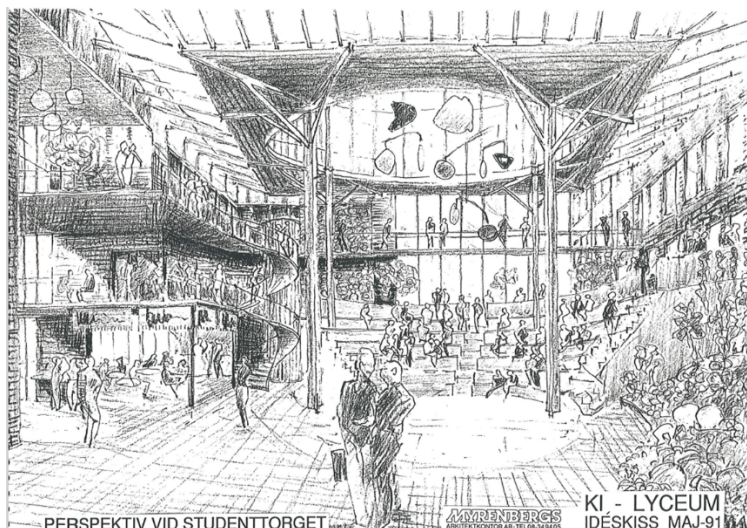
Arbetet i linjenämnden ledde till många kontakter på KI och under hela min verksamhet hade jag glädje av de kontakter som skapades. Ordförande för Linjenämnden på 80 talet var **Folke Sjöqvist**. Vi gillade att arbeta med varandra och han föreslog att vi också skulle forska tillsammans. Detta realiserades genom ett gemensamt anslag från MFR för överbryggande verksamhet mellan klinik och preklinisk som vi fick och hade under ett decennium ett fantastiskt samarbete som resulterade i många originalfynd som framgår nedan.

Håkan kom att arbeta mycket administrativt på MFR och KI och jobbade ganska nära rektorn **Bengt Samuelsson**. Håkan hade en idé om total förnyelse av KI kallad KI-90 reformen med mycket färre institutioner och nytt styrsystem. I denna reform tyckte han också att läkarutbildningen skulle moderniseras drastiskt och gav mig uppdraget av vara ordförande i denna omläggning med **Ewa Stålldal** som administrativt ansvarig och **Ernst Brodin, Staffan Ewerth, Sten Grillner, Bengt Fagrell, Agneta Philipson, Birger Winbladh, Tobias Wirén** och **Andreas Wladis** som medlemmar. Ewa och jag jobbade bra ihop och ett nytt förslag KI-90 GUL presenterades i februari 1990. Detta reformförslag var drastiskt och innebar stora förändringar och medel som fördelningar mellan institutioner, men gav läkarutbildning en mycket mer modern profil och mer integrering och bättre styrning. Men var mycket kontroversiellt. **Bengt Samuelsson** tog kontakt med mig och sade ..... MIS detta är ett mycket bra förslag jag skall stötta dig när du presenterar detta i fakulteten". Till fakultetsmötet kom ett 60 tal upprörda lärare och Sessionssalen på KI kokade redan från början. Jag presenterade förslaget varefter en kanonad av kritik framfördes med upprörda röster. Bengt Samuelsson trivdes inte och utan att han hade yttrat ett enda ord gick han helt sonika ut ur rummet i sin vita labrock. Efter mötet inkom ett 60 tal protestskrivelser men tack vare gediget arbete av **Kerstin Hagenfeldt** med stöd av Bengt infördes det mesta av den presenterade studieplanen.

I förslaget ingick också 1991 ett nytt Medicinska Utbildningscentrum vid KI kallat KI-Lyceum som dock aldrig prioriterades tillräckligt av KIs ledning.

Arbetet i Linjenämnden gav enormt mycket input. Kontakter med lärare, forskare och kliniker, samt erfarenheter av mötesprocedurer och umgänge. Bland minnena är väl en märklig avskedsmiddag för **Arne Ljungquist** där alla kvinnors uppskattning lyste som ett glimrande skimmer över hela tillställningen och ett budgetmöte med **Thomas Ihre** och budgetchefen **Sune Reinhold** som innefattade bl a 30 min högljutt gräl där både Sune och Thomas skrek och var pionröda i ansiktet, varpå Thomas säger nu är det kaffe och vi går ut i korridoren och Thomas uppför sig som om det var vilket kafferep som helst. Jag var imponerad av denna distinktion mellan sak och person. Gruppen gjorde div utflykter, bl a med Siljas stora slagskepp och **Per Lundbergh** som var infektionsläkare, sedermera smittskyddsläkare och väldigt intresserad av sjöfart och båtar tog oss upp i kaptenshytten där kaptenen förevisade oss alla finesser varvid plötsligt datorn pajar och båten skarpt väjer till vänster och alla febrilt försöker förstå vad som gått fel.

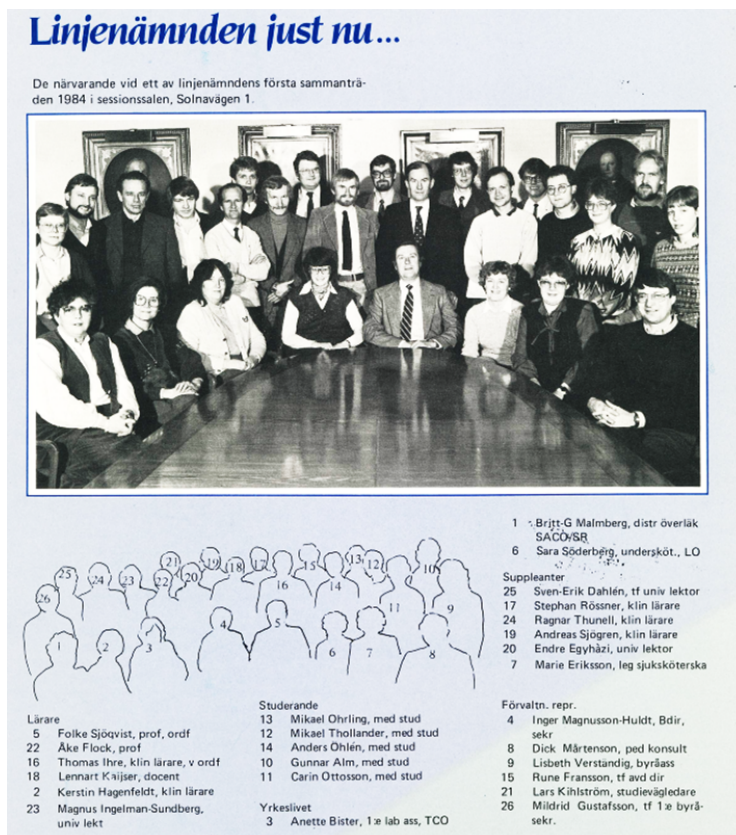




**Figur 3.** Skiss av ett tilltänkt utbildningscentrum på KI som skulle vara anpassat till den nya studieplanen i KI 90-GUL. Projektet prioriterades dock inte av KIs ledning.

Vid ett tillfälle hade jag kallat **Per Lundbergh** och **Ragnar Thunell** till ett möte. Jag kommer ihåg hur Ragnar och jag väntade och väntade på mitt kontor, men Per dök aldrig upp då HIV just brutit ut och han hade många akuta möten som hade hög prioritet. Under denna väntan tänkte jag att världen aldrig skulle bli densamma.

**Sune Reinhold** var lätt att umgås med och budgetarna för utbildningen gjordes snabbt och kreativt. Hans chef under lång tid var **Margareta Almling** som förvaltningschef och universitetsdirektör vid KI 1965–1985. Margareta styrde KI med fast hand när **Sune Bergström** var rektor. Sune Reinhold uttryckte bekymmer om många saker inom KIs ekonomihantering och övergick sedan till att bli ekonomichef vid Solna stad.



**Figur 4.** Linjenämnden vid KI 1984, från KI-bladet.

## 6.2 Administration vid Institutionerna.

Min administrativa institutionsbana började på MBB med **Bengt Samuelsson** som prefekt. Bengt uppskattade jag mycket. Han hade en trevlig humor och sade väldigt viktiga saker i en ton som inte var anspråksfull. Jag ordnade MBBs lunchseminarier under lång tid och många av föreläsarna hade väldigt stor respekt för Bengt som åhörare. Jag lånade Bengts avancerade spektrofotometer allt som ofta för mätning av P450 spektrum. Tills slut var det nästan bara vår grupp som använde den. En dag i början av 1980-talet kom han ödmjukt till mig och sade, ...MIS, kan vi använda maskinen lite nu, vi har några viktiga spektra att köra. Dessa var UV triplettsabsorptionen hos leukotrienerna som gav honom Nobelpriset i medicin eller fysiologi 1982. Jag saknade i mitt bibliotek ett par årgångar av *J Biol Chem*. När Bengt fått priset beställde han en container och rensade hela skrivrummet, bl a de volymer av *J Biol Chem* jag ville ha. Så enkelt fiskade jag upp dessa ur containern för plats i vårt bibliotek.

Vid IMM var jag större delen vice prefekt och samarbetade bra med **Göran Pershagen** som prefekt. Han ansvarade för det övergripande och politiken och jag för budget och logistik. När jag kom till institutionen tilldelades alla grupper 1,6 miljoner var per år, men jag fann det nödvändigt med ett aktivitetsrelaterat styrinstrument där medlen fördelades i enlighet med utförd aktivitet inom forskning, administration, tillämpad utredning samt undervisning. Denna modell togs tacksamt emot och jag hörde aldrig någon stark kritik. Jag tror att den administrativa delen av mitt arbete var som störst under tiden på IMM. Budget och personalproblem radade upp sig. När jag kom till FyFa var jag vice prefekt under många år med ett stimulerande samarbete med **Stefan Eriksson**. Stefan gjorde ett enormt bra arbete med bl a nyrekryteringar. Ibland under resans gång fick vi ibland fick ta itu med ganska svåra ekonomiska och personalfrågor. Efter det att Stefan slutade innehöll administrationen inom FyFa mest arbete med professorsrekryteringar medan Stefan och jag umgås som vänner med bl a golf och tennis.

## 6.3 Ordförande i rekryteringsutskottet

En dag 2004 tog dekanus för forskning **Jan-Carlstedt Duke** kontakt med mig och tyckte jag skulle engagera mig i KIs lärar- och professorsrekrytering. Jag började som suppleant något år i Rekryteringsutskottet, sedan vice ordförande i 3 år och sedan ordförande i lite mer än sex år då man då tyckte att dekanus för forskningsuppgifter som ansvarig för rekrytering skulle separeras från andra uppgifter som dekanus hade. Jag gillade rekryteringsjobbet. Varje ärende var ofta som en såpa i sig själv med många olika aspekter som jäv, ekonomiska hanterande och försök till ruckande på regelverk från institutionerna. Samtidigt fanns ju alltid en person vars liv ibland avgjordes genom beslutet i rekryteringsutskottet. Det var spännande att gräva i bakgrunden till olika ärenden och ofta få en annan bakgrund än den ursprungliga presentationen hade. Intervjuerna var oftast oerhört informativa och det var trevligt att lära känna personerna bakom ansökningarna. Jan efterträddes av **Karl Tryggvason** som ville att dekanskapet även fortsättningsvis inte skulle innefatta rekryteringsbiten utan bad mig fortsätta. En motivering han hade var att jag var så bra rörande krusidullerna... Jag trivdes mycket med interaktionerna med Karl som var mycket öppna och trevliga men som fick ett abrupt slut i mars 2010.

En kontroversiell reform på KI var **Carl Thams** förslag att alla lektorer som formellt var akademisk kompetenta för en professur också skulle få en sådan anställning. Inga extra medel gavs till reformen men den innebar att alla lektorer som tyckte de var professorskompetenta kunde söka om befordran från lektor till professor. Sammanlagt inkom ca 140 ansökningar under några år som jag ansvarade för. Av dessa befodringsärenden tyckte jag att kandidaterna i ca 30-40 % av ärendena hade en kvalitet i linje med den öppna rekryteringsnormen. Den minst citerade befodrade professorn som konverterades hade vid professorskonverteringen vid 62 års ålder 64 citeringar totalt.

Ibland var den sökande missnöjd och påstridig och stred för sin sak, vilket resulterade i många mindre trevliga interaktioner och samtal som följde. Ämnesjäva förekom ibland genom att sakkunniga i ett litet ämne stöttade deras kollega till en professur för att stärka ämnet ifråga. I många fall när ansökan om befordran inte gick igenom blev kandidaterna mycket sura på mig och slutade hälsa på mig. Men i andra fall var det givetvis mycket kompetenta forskare som konverterades. Detta arbete med



befordringsprofessurer uppfattades som ganska betungande både av mig och av rekryteringsenheten. De roligaste rekryteringsärendena var givetvis de av utifrån kommande toppforskarna. Jag gjorde en större enkät för bakgrunden för rekrytering av professorer som fått betyget *outstanding* i Kis forskningsevaluering ERA 2010 och jag fann att interna kontakter på KI som drivande för rekryteringsprocessen och som hjälp för etableringen på KI var mycket viktiga i denna process.

En rekrytering fick stort massmediautrymme, dvs den av **Paolo Macchiarini**. Mycket har de senaste 10 åren skrivits om detta ärende och jag har i andra sammanhang bl a till författaren av rapporten Sten Heckscher givit min detaljerade syn på detta. Heckscher konkluderar ärendet i <https://nyheter.ki.se/heckscher-mycket-forvanade-under-utredningens-gang>:

Man kan således bara konkludera att detta ärende blev misslyckat genom flera olika samverkande faktorer, bl a:

- Ingen på KI kände honom. Han tog själv kontakt på ett envist sätt.
- Inom regenerativ medicin fanns stora mängder outnyttjade forskningsmedel för vilket det inte skapats en plan för deras användning.
- Paolo hade en enorm charm som på ett psykopatiskt sätt dolde mycket av de negativa sidorna.
- De från KI som agerade för att rekrytera honom hemlighöll mycket av de mycket negativa referenserna som givits.
- Längre avvisades den information om missförhållanden i hans verksamhet av KIs och KS` ledning. Jag tycker själv att dessa personer "visselblåsarna" som *de facto* talade om vad som föregick borde få ett uttryck av tacksamhet från KI.

Sammanlagt hade jag under min tid som rekryteringsordförande varit med och anställt ca 180-200 professorer och 3-400 andra lärare och forskare. Förutom bedömning av ansökningar om anställning har jag bedömt docentansökningar i docentnämnden i 6 år.

## 7. Arbete i forskningsråden och internationellt

Jag började i Naturvetenskapliga forskningsrådet relativt ung 1985. Flera hundra ansökningar gick igenom inom allt från oorganisk kemi till cellbiologi. Jag jobbade bra ihop med ordföranden **Charles Kurland**. I tre år var jag ordförande i en av de tre beredningsgrupperna då vi behandlade ett stort antal ansökningar, ca 100 st, på en dag. Detta krävde effektivitet och av någon ledamot fick jag epitetet ångvälden, kanske jag gick för snabbt fram... Samarbetet med **Bertil Andersson** senare rektor för Linköpings universitet, sedan chef för ESF, och nu president för Nanyang Technological University (NTU) i Singapore, framstod som givande och de filosofiska och mer teoretiska diskussionerna med **Svante Wold** var oerhört givande. Inom gruppen gjorde vi varje år olika studiebesök. Bland annat i november 1989 i Heidelberg. Jag kom från en konferens på Jalta och landade den 11 november på Schönefeldt. Den taxichaufför jag åkte med sade att staden var så annorlunda nu. Jag sov över vid Kurfürstendamm och på morgonen den 13 november 1989 strövade jag omkring på gatan och såg alla soppköken för östtyskarna samt hur de i klasar stod och betraktade utbudet i de olika affärerna. Varje östtysk besökare fick 100 DMark att handla för vid gränsen. Kanske det mest historiska ögonblick jag varit med om.

Efter 7 år i Naturvetenskapliga forskningsrådet satt jag sex år i medicinska forskningsrådet. Och efter det 7 år i Norska forskningsrådet. Detta var speciellt eftersom de trots alla oljepengar inte ville dela ut mer än ca 25 miljoner norska kronor till all forskning inom biologi och livsvetenskap. En stor del av medlen gick till de sedermera nobelpristagarna 2014 makarna **Edvard Moser**, och hans fru **May-Britt Moser**. Efter detta återgick jag något år till Svenska Vetenskapsrådet. Man lär sig mycket genom detta arbete och får en bra inblick i forskningsdynamiken. Man träffar kollegor och har relativt god samvaro alltmedan den oftast inte tog sig särskilt stora uttryck.

Internationellt har jag under 20 år från 2002 varit ordförande för organisationen *Microsomes and Drug Oxidations*, som organiserar de viktigaste mötena globalt inom forskningsfältet, nästa i Seattle i september och nästa år i Prag <https://mdoprague2023.cz/>. Mötena tjänar mycket som en hemmavist och många produktiva kontakter skapades bl a med **Minor Coon, Mike Waterman, David Waxman** och inte minst med **Nico Vermeulen**.

## 8. Arbete i EMA

På ett möte i London 2004 frågade en chef på Europeiska läkemedelsverket EMA om jag inte kunde ingå i en expertgrupp fokuserad på personalized medicine. Uppgiften för gruppen skulle vara att upprätta och granska farmakogenetisk dokumentation i läkemedlens produktinformation (SmPC) men också att bistå EMA rörande allmänna råd rörande utvecklingen av forskningsområdet. Detta uppdrag kom genom åren att bli ganska omfattande med möten i London ca 3-4 ggr per år och arrangemang av möten och symposier. Till gruppen knöts ett antal forskarkolleger i Europa, många som blivit vänner med åren såsom **George Patrinos, Ron von Schaik** och **Julia Stingl**. Gruppen fungerade ganska ogravrat fram till 2018 då organisationen förändrades då EMA flyttades från London till Amsterdam. På något sätt blev denna grupp en familj där det alltid var igenkännandets glädje att träffas och varje möte om 2 dar innehöll många trevliga middagar och trevligt kollegialt samkväm. Genom att skapa förhållningsregler för hur och när förskrivande läkare måste ta hänsyn till interindividuella genetiska skillnader i att metabolisera läkemedel och erhålla biverkningar av läkemedel var arbetet mycket meningsfullt om ändock inte väldigt effektivt. En del möten kändes långa och *de facto* skrev vi från min forskargrupp en översikt nyligen om hur stora skillnader bedömningen av genetiska bidraget till interindividuella läkemedelsrespons var mellan akademiska institutioner som CPIC och DPGW, och regulatoriska enheter som FDA (USAs läkemedelsverk) och EMA. Men att delta i den explicita kliniska användningen farmakogenomik i läkemedelsutveckling och klinik baserad på appliceringen av de forskningsfond som gjordes var i sin helhet viktigt tyckte jag.

## 9. Arbetet i Nobelförsamlingen

2008 blev jag invald som ledamot i Karolinska Institutets Nobelförsamling. Jag avgick med pension därifrån 31 december 2018. Jag tror att detta arbete har varit det trevligaste jag gjort. Diskussionerna handlade endast om forskning, värdering av forskning och betydelse av denna för mänskligheten. Mycket diskussioner sker och givetvis har olika personer olika åsikter, men i de flesta fallen har dessa lett till belöning av en viktig upptäckt. Kringarrangemangen med symposier, föreläsningar, middagar, och Nobelfester har varit väldigt uppskattade.

## 10. Arbete med Astra

Under lång tid har jag varit konsult för Astra men även för andra bolag. Astra har genom åren bidraget med forskningsmedel men totalt uppgick aldrig finansieringen av forskningen från industrin med mer än 10 % av den totala budgeten. Astra har ju rekryterat en hel del doktorer som utbildats hos oss. Jag inbjöds av **Claes Wilhelmsson** och **Jan Lundberg** till huvudkontoret på Birger Jarlsgatan ca 1988 för lunch och diskussion och de erbjöd ett fyraårsanlag av god omfattning som en slags stöd som kunde användas fritt inom forskningen.

Som konsult går man ofta in i projektgrupperna och bidrar med råd. Under 1980-talet på Astra var detta väldigt stimulerande med kreativt arbete i små grupper. Receptionen på Astra i Göteborg visste vem man var och stämningen var ganska familjär. Men efter fusionen med Zeneca ökade administrationen och byråkratin flerfaldigt.

Under de 30 år har vi haft forskningssamarbete med AstraZeneca har **Tommy B Andersson** varit kontaktperson och han var även adjungerad professor till KI under 8 år. Vi har tillsammans publicerat 16 arbeten och löst många problem uppdragats vid utvecklingen av olika läkemedel och bl a identifierat ett nytt enzymsystem i mitokondrierna (MOSC) som reducerar amidoximer bl a Exanta, vi har

identifierat två helt nya mekanismer för läkemedelsinducerad metabolism som har ställt till trassel för bl a omeprazol och en läkemedelskandidat inom onkologin. Överlag har detta samarbete varit ytterst stimulerande och akademiskt givande.

### 11. Forskarutbildning i u-land (KIRT)

Min doktorand Göran Skoglund kom att engagera sig en hel del i forskarutbildning i u-länder. Forskare som hade intresse av att intensifiera utbytet mellan KI och u-länder drev igenom bildandet av Karolinska Institutet Research and Training Committee (KIRT). KIRT hade en styrelse med **Sune Bergström, Hans Wigzell, Marc Bygdeman** och andra som gav stadga och erfarenhet åt verksamheten. **Göran Sterky** som varit barnläkare många år i Etiopien vid Addis Abebas pediatrika klinik var en av de drivande. En dag kom **Göran Skoglund** och meddelade att man tyckte jag skulle bli ordförande i denna kommitté. Egentligen hade jag ingen som helst erfarenhet av arbete i u-land men fann tanken attraktiv. Jag hade en känsla av att de valde mig för att få ett bättre genomslag och erkännande av aktiviteten om en teoretisk forskare ledde verksamheten. **Göran Sterky** hade erhållit medel för att bygga upp ett laboratorium och forskarutbildningscenter i **Etiopien**, Addis Abeba. I april 1988 gick min första resa tillsammans med Göran Sterky till Addis och jag skjutsades till många olika platser för besök i olika delar av Addis, bl a till **Sven Brittons** infektionslaboratorium och klinik. Vi inkvarterades på Ghion Hotel som var omgärdat av en vacker trädgård men utanför denna var slummen total. För mig var den starka solen från zenit och vandringarna i denna nya miljö ganska speciellt. Kriget kom närmare och för varje år ökade antal vägspärrar och soldater i staden tills gerillan tog över 1993. Politiskt var läget mycket ansträngt och regeringen ganska svag. Under perioden mobiliserade den Eritreanska gerillan mer och fler aktiviteter och för varje år kom de närmare huvudstaden. När jag kom ett år hade hela Ghion hotel sprängts och vi övergick till att husera på Hilton Hotel.

Jag hade tanken på att man med de Sarec/Sida pengar som allokerats skulle bygga upp ett topplaboratorium i lokaler mellan de olika institutionerna, biokemi, fysiologi, farmakologi, mikrobiologi och patologi. Så blev det och många människor engagerades från KI för transport och installation av topputrustning för diagnostik av sjukdomar och för mekanistiska analyser för uppkomst av dessa. Arbetet skedde i samarbete med några prekliniska institutioner på KI och från Etiopiska sidan var en man namn **Legesse Zerihun** koordinator för projektet. Laboratoriet skulle vara centrum för den mastersutbildning som vi byggde upp i Addis och tanken var att elever och lärare från olika institutioner skulle samsas i detta laboratorium. Den blev dock inte som jag hade tänkt. Samarbetsviljan mellan många av de Etiopiska lärarna var inte den bästa. När jag ett år besökte laboratoriet blev jag kontaktad av en hord studenter som var väldigt olyckliga för att de inte längre kunde komma in i laboratoriet. En av prefekterna hade enväldigt tyckt att labbet skulle vara hans och bytt lås med en nyckel som endast han hade. Mycket arbete fick läggas ned på att lösa detta problem. Ett annat år hade prefekterna helt sonika börjat gå in i laboratoriet och sno apparater till sin egen institution som ledde till ånyo att studenterna inte kunde genomföra sina projekt. Om man retrospektivt ser på detta så kanske min erfarenhet av u-land i allmänhet och Etiopien i synnerhet inte var tillräcklig. Jag fick intrycket att många av de Etiopiska lärarna var mycket sturska till sin natur och de var helt enkelt inte heller vana att samarbeta på ett sätt som förkommer i t ex europeiska laboratorier.

Rekryteringen av studenter till Mastersprogrammet var ofta ett äventyr och skedde i samarbete mellan medicinska fakulteten i Addis och KI. Jag hade varit pedagogiskt engagerad en del och som lektor haft möten med två pedagogiska konsulter som dåvarande regeringen/UKÄ under 70-talet placerade på KI för att se till att den pedagogiska nivån höjdes. Denna pedagogiska verksamhet sågs inte med blida ögon av forskarna och var på den tiden i skymundan. Konsulterna gjorde sitt bästa för att implementera pedagogisk förnyelse men hade väldigt svårt att få respons. Jag kallades till lunchmöten med dem som hölls i en källarlokal i Berzeliuslaboratoriet på KI. En av dem **Dick Mårtenson**, eller Mårten Dickinson som han kallades av någon amerikan, var en trevlig och väldigt entusiastisk person som jag diskuterade mycket med. För rekryteringen av studenter i Addis tänkte jag att man här skulle använda instrument som inte ansågs lämpliga i Sverige men som jag trodde kunde vara av nytta även

i rekrytering av svenska studenter senare. Med hjälp av Dick beställde jag alla intelligens- och förståelsetest mm som han kunde hitta på. Innan jag ville ta med dem till Addis tänkte jag att jag skulle testa dem på min egen forskargrupp. Således satt vi alla en eftermiddag och löste testerna. Utfallet av testerna var dock inte i direkt överensstämmande med hur jag hade uppfattat forskningsbegåvningen hos olika personer.

I Addis gick de ganska bra att genomföra och de utgjorde en del av underlaget för rekryteringen. I övrigt gjordes intervjuer med kandidaterna under rätt otrevlig atmosfär där den Etiopiske läraren ofta hade en mycket tråkig och nedlåtande attityd. En av de studenter jag rekryterade var **Eleni Aklillu**, en farmaceut som gjorde mycket bra ifrån sig på testerna. Hon kom att bli min Mastersstudent och doktorand och hon tog med sig 160 blodprover från Etiopien för genetisk analys, vilket möjliggjorde en slutsats om att den genetiska variabiliteten i P450 generna till viss del hade ursprung i dietär selektion.

Under dessa processer fortsatte kriget mellan Eritreagerillan och Etiopiska staten. Jag arbetade för regeringssidan. Min far **Axel Ingelman-Sundberg** som var kirurg och senare gynekolog hade vid två tillfällen varit fältläkare, dels under finska vinterkriget och dels i det efterföljande kriget. Han var frivillig i detta och reparerade soldater som skadats i krig. Vid 82 års ålder 1992 fick han för sig att han skulle upprepa denna typ av aktivitet men då för Eritreagerillan. Han var stationerad i södra Sudan där trupperna avancerade under nattetid för att inte bli upptäckta och gömde sig i dalarna under dagen under skydd, varvid det fanns tid för operationer som han genomförde. Han tillbringade lång tid där, längre än vad anhöriga i Sverige förväntat sig och utan att kontakta dem. Självt visste jag inte om denna aktivitet då men inser att vi var aktiva i kriget på motstående sidor i konflikten och att sidan min far var på vann kriget.

Till slut segrade Eritreagerillan 1993 och regeringen byttes ut till en mycket vänsterradikal regering. Min huvudsakliga motpart i Etiopien, Legesse Zerihun sattes i fängelse ett år. När han kom ut hade den nya regeringen tagit ställning mot vårt Mastersprogram och forskningscenter, mest av politiska skäl genom att den tidigare regeringen hade stött detta. Detta fann vi på KI och på SIDA/Sarec vara mycket olyckligt med så mycket pengar investerade. Jag åkte ned på en räddningsaktion 1993 och träffade **Legesse Zerihun** som berättade detaljer. Han hade ordnat att jag skulle träffa deras nya minister **Asrat Woldeyes** för att försöka övertala honom att fortsätta. Mötet arrangerades en eftermiddag. Legesse Zerihun var tillåten att komma med men förbjöden att yttra sig. Asrat var en mycket intelligent och intensiv person. Mötet var nog det mest krävande som jag någonsin varit med om. Det började med att Asrat hade en monolog på 20 min med politiska och hälsobaserade argument varför vi inte skulle fortsätta. Under dessa 20 minuter tog jag anteckningar varefter jag själv höll en 15 min monolog om alla fördelar och möjligheter som skulle kunna uppenbara sig om vi fortsatte. Asrat tog sedan till orda igen i 15 min och mötet fortsatte i denna stil. Efter många timmar hade vi kunnat ena oss om att ändå ha ett symposium med regeringen och SIDA representanter och KI representanter. Asrat föreslog att vi skulle ha mötet i regeringens sommarresidens *Wondo Genet* som ligger i södra Etiopien.

Så vid nästa resa hade vi en svensk delegation på 4 personer och anvisades en buss med andra deltagare som skulle ta oss till *Wondo Genet* under 6 timmars färd. Vägarna var usla och trafiken utan kontroll. Vi körde förbi en nyss avskalad minibuss som krockat med en lastbil som tagit bort allt i bussen utom bottenplattan. Döda människor låg utspridda i diken.

I *Wondo Genet* är det regnskog och jag inkvarterades i en hydda/bungalow med hål i taket så regnet fyllde golvet. Aporna skuttade omkring på taket och gav det hela en märklig stämning.

Mötet hölls i en lokal utan fönster och med ca 15 personer från regeringssidan och universitetet. Vid mötet deltog förutom jag **Mikael Holst** som var koordinator för Etiopienprogrammet, **Irene Persson** och representanter för SIDA/Sarec. Diskussionerna var högljudda och värdarna hade mycket politiska argument. Vi gjorde vårt bästa under lång tid men lyckades inte få någon lösning innan mitt 6-åriga mandat som ordförande i KIRT var slut

Programmet har fortsatt med ett PhD utbildningsprogram i regi av Mikael Holst men tyvärr har de flesta utbildade doktorer flyttat till andra länder. Projektet var nog lite naivt och jag själv som ledare hade väl inte riktig utbildning rörande u-landsfrågor och förhållanden i Etiopien för att smidigt kunna facilitera utvecklingen av programmet. Men slutresultatet blev dock 25 utbildade Mastersstudenter och 8 PhD.

Inom KIRT startade vi forskarutbildningsprogram även i **Vietnam, Estland och Lettland**, samt underhöll det etablerade programmet i Sydamerika. Som KIRT-ordförande arbetade jag nära koordinatör/studierektor för KIRT som först var **Göran Skoglund** och sedan **Johan Carlson** under några år, tidigare chef för folkhälsomyndigheten. Ett tydligt minne jag har från en resa till Vietnam med **Johan Carlson** och **Ingeborg van der Ploeg** var vår vistelse i Hanoi med cykeltaxi. En dag skulle vi besöka ett institut utanför Hanoi och en bil kom och hämtade oss vid hotellet. Den stannade på vägen och chauffören sade att anledningen var att det skulle komma ytterligare en person. *His name is Henry Strobel, do you know him?* Jag svarade, *of course I know him*. När han klev in i taxin föreföll det naturligt att säga *"Henry Strobel I presume"*. Henry var en kollega som jag träffade ofta på konferenser i Stockholm vid tillfälle, som arbetade i Houston med P450 enzymer men var präst på helgerna.

Jag var också och rekognoserade i **Pakistan** från Aga Khan universitetet i huvudstaden Karachi men också uppe på landsbygden norr om Lahore. Jag skjutsades dit eftersom politikerna vill ha stöd till verksamheten där och möttes av en enorm fattigdom. Byarna bestod av hus i ruiner, kor som gick omkring mitt i byarna och enormt magra och fattiga människor omkring. Jag hade kostym på mig och de flockades runt mig då de trodde jag var en medicinman som skulle bota dem. Deras apotek bestod av en skål med massor av olika piller i många olika färger. De kunde utan tillstånd stoppa i sig olika antibiotika och lugnande medel. År 2005 slöts ett avtal mellan KI och Aga Kahn universitetet i Karachi för ett samarbetsprogram.

På **Baltikum** var det formella möten med organiserat folk och bra utbytesprogram kom igång både i Tartu och Riga till stor del organiserat av barnläkaren **Tommy Linné**.

I **Sydamerika** var det stor uppslutning. SIDA och Sarec var inbjudna till en samling i Buenos Aires för att gå igenom KIRTs forskarutbildningsprojekt. Detta hade pågått några år och varit väldigt framgångsrikt. **Ernest Arenas** och **Carlos Ibanez** var ett par forskare från detta program som etablerade en elitforskning vid KI och byggde upp stora framgångsrika grupper och deltog i Nobelarbetet. Många projekt handlade om olika parasiter och hur dessa skulle kunna behandlas. Vi var en kväll bjudna till presidenten Menez men precis innan sprängdes Israels ambassad och presidenten inställde tillställningen. Sydamerikaprojektet kanske var KIRTs bästa.

**Hans Rosling** som efterträdde mig 1994 som ordförande i KIRT var kanske inte så aktiv på den administrativa sidan men utstrålade mycket entusiasm och förde ett avtal med Leningrad och Vitryssland i hamn tillsammans med Tommy Linné.

## 12. Forskningen

Det centrala i yrkesverksamheten har varit forskningen. En sammanfattning av forskningen fram till 2015 framgår i en intervju med mig i tidningen *Trends in Pharmacological Sciences* <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25542077/>.

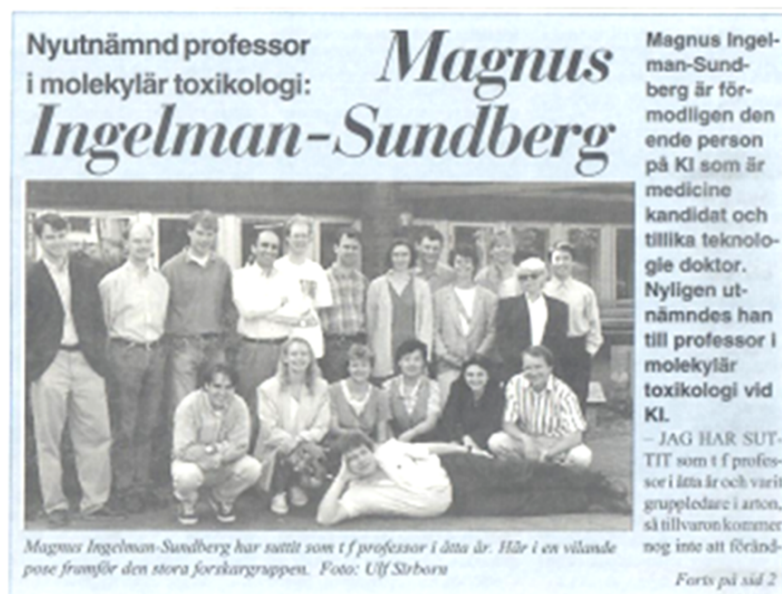
### 12.1 Forskningslogistik

Jag bildade min egen forskargrupp 1979 efter en separation från min handledare och fick som nämnts stöd av **Håkan Eriksson** att flytta från Gamla Kemikum till Berzeliuslaboratoriet. Den största problemet för en ung forskare är att bli självförsörjande och därtill är givetvis stöd utifrån viktigt. Vidare att ha kolleger som kan informera om forskningslogistikens problem samt vara av vikt för rekrytering av forskningsmedel. I begynnelsen samarbetade jag en del med **Hans Glaumann** rörande ett nytt sätt att

tillverka membranvesiklar som innehöll komponenterna i den mikrosomala elektrontransportkedjan. Och han tidiga stöd via bl a Cancerfonden var en springande punkt för att forskningen skulle komma igång.

Under forskningens gång är ju stöd och vetenskapliga interaktioner A och O för mig som fungerar sämre utan sociala kontakter som ofta ger energi och stimulans. I detta sammanhang har **Hans Jörnvall** varit en stor entusiast på kemikum både som samarbetspartner bl a till en av de mest citerade publikationerna men också som prefekt för institutionen. Efter ett möte med honom kände man sig upplyft.

År 1996 flyttade **Sven-Erik Dahlen** fysiologen och jag från MBB till IMM för professurer som **Sten Orrenius** utlyst. Gruppen om ett 18 tal personer följde med och KI bladet gjorde reportage:



**Figur 5.** Forskningsgruppen i *KI-bladet* i samband med flytten från MBB till IMM 1986.

Vi kom till nya skräddarsydda lokaler i Scheelelaboratoriet på bottenvåningen. Forskningen var oerhört intensiv och labbet var i full aktivitet från kl 9 på morgonen till kl 22-23 på kvällarna. Jag hade samtidigt 13 registrerade doktorander. Alla disputerade och tyckte det varit bra. Idag skulle detta vara en omöjlighet då enligt reglerna en forskare inte kan ha mer än ett par registrerade doktorander. Enligt mitt tycke kan vissa forskare inte handleda en doktorand medan andra kan handleda tiotals. Som i många andra sammanhang idag tas inte individuella hänsyn utan regelverket ger ramarna. En bild från skrivrummet illustrerar hur mycket som var på gång på en gång

#### 12.2 Några personer som har varit av betydelse för och under forskningsarbetet.

**Pierluigi Nicotera** träffade jag som ledamot i betygsnämnden vid hans disputation 1986. Vi kom att ha mycket kreativa sammankomster som bl a innehöll middag på Capri Due varje till varannan vecka men också möten i Leicester, Konstanz och Bonn dit han flyttade efter KI perioden. Vi pratade mycket om olika typer av forskningsprojekt och mycket om vår egen förträfflighet men inget direkt samarbete uppkom.

Runt den tiden hade jag en ambition att starta en ny forskningsinriktning mot intracellulär signalering. Bland de första doktoranderna var **Anders Hansson** och **Göran Skoglund** som startade med detta och för att få perspektiv bildades den sk Pizzagruppen med **Bertil Fredholms** och **Per Olof Berggrens** forskargrupper. Pizzamötena som pågick till sent på kvällarna under ett par år var oerhört kreativa och stimulerande och involverade ibland externa gäster som **Yasutomi Nishizuka**, upptäckaren av protein kinas C. I denna veva sökte jag på forskningsrådet två anslag, ett för läkemedelsforskningen och ett för



verkan av protein kinas C. Rådet tog stark ställning för att jag skulle hålla mig till läkemedelsprojektet och inte gå in på nya marker, varefter verksamheten inom signaltransduktion upphörde.

Efter **Folke Sjöqvists** och mitt arbete i Linjenämnden började vi forskningssamarbete till att börja med därför att vi uttryckte att det var kul att jobba ihop. Jag tyckte väldigt bra om Folke, en visionär och entusiast, av en del betraktad som arrogant. Hans attityd kanske gjorde att en del inte uppskattade honom lika mycket som han verkligen var värd. Hans tvillingstudier på 1960 talet rörande nedärvningen av nortriptylin-metabolismen och därmed identifiering av genetiska faktorer som avgörande för interindividuella variationer i läkemedelsmetabolismen var banbrytande men fick aldrig den status som förtjänat. I stället har **Michel Eichelbaum** (som var i Folkes laboratorium när han gjorde sparteinmetabolismexperimenten med input från **Leif Bertilsson**) samt **Bob Smith** som mätte metabolismen på sig själv och var defekt för *CYP2D6* genen, de som mest förknippas med denna upptäckt.

Samarbetet med Folke pågick under ca 10 år med regelbundna möten forskargrupperna emellan där stämningen alltid var på topp, ibland kanske lite väl mycket på topp. Kreativa diskussioner hölls mycket mellan Folke, mig, **Inger Johansson**, **Leif Bertilsson**, **Lars Gustafsson**, **Marja-Liisa Dahl** och andra och samarbetet var enormt fruktbart till stor del beroende på att forskargrupperna, en genetisk grundvetenskaplig och en klinisk farmakologiskt arbetade så synergistiskt ihop. Den molekylärbiologiska delen stod **Inger Johansson** för och hennes insatser var av enorm betydelse för identifiering av olika kliniskt viktiga varianter av P450 gener, spec duplicering och amplifiering av *CYP2D6*. En begåvning som hon applicerat i labbet under flertalet decennier där hon varit medförfattare i 18 % av alla publikationer. Forskningen finansierades bl a av NIH utan inblandning av Amerikanska forskare.

**Börje Uvnäs** startade KIs mastersutbildning i toxikologi 1976 och jag ombads att ta ansvar för en 5 v kurs i molekylära metoder inom toxikologi, som vi arrangerade vartannat år i 20 år. I den första gruppen fanns många begåvade studenter som **Marie Vahter**, **Rune Toftgård** och **Jim Halpert**, alla som fick professurer relativt snart efter denna utbildning. En av de mer provocativa eleverna var **Jim Halpert** som kanske med all rätt klagade på att de fick använda undermålig utrustning för att rena protein till kl 22 på kvällarna. Han blev sedermera Mastersstudent hos mig och vi hade verkligt kreativa diskussioner och forskningsprojekt tillsammans. Med tiden blev han en av mina bästa vänner och jag har följt hans personliga och yrkesmässiga utveckling som professor med bl a besök på universiteten i Tucson, Galveston, San Diego och Connecticut fram till idag.

Omkring 1990 blev ju mer och mer av det humana genomets sekvens klarlagt och min doktorand **Mikael Oscarsson** använde denna information för att identifiera nya cytokrom P450 gener. Dessa klonades och funktionerna undersöktes. Totalt publicerade vi 28 publikationer tillsammans och han var en föredömlig forskningshandledare i labbet innan han via post doc i Basel hos **Urs Meyer** blev klinisk genetiker på KS. Urs är en otroligt entusiasmerande och visionär forskare och under åren sedan 1992 har vi kontinuerligt umgåtts i olika sammanhang i olika delar av världen, även om vi aldrig direkt samarbetat i nämnvärd utsträckning.

En dag i maj 1985 kom en medicinarstudent upp i mitt rum och ville börja forska. Det var **Erik Eliasson** som bl a var intresserad av mekanismer vid diabetes. Vi gjorde 20 arbeten ihop rörande bl a fynd av *CYP2E1* för glukoneogenetisk verkan av aceton och identifierade mekanismer bakom substratstabilisering av P450 via specifika fosforyleringar, en viktig mekanism i regleringen av P450 halter i lever. Totalt producerade vi 20 artiklar tillsammans. Vi blev nära vänner, detta ännu efter 37 år och bland aktiviteterna finns golf, bowling och tennis.

Jag satt hemma och tittade på Wimbledonfinalen mellan Stefan Edberg och Boris Becker i juli 1988 när telefonen ringde. Måttligt road gick jag och svarade och i luren sades det "Hi I am **Martin Ronis**, I want to make a post doc with you". Aha sade jag och fortsatte titta på tennisen och var föga intresserad. Han ringde igen vid senare tillfälle och genomförde en lyckad post doc som fortsatte med ett långvarigt

samarbete med hans chef på University of Arkansas, USA **Tom Badger** och med åren utvecklades stark vänskap med båda. Tillsammans gjorde vi 25 arbeten som på visade bl a vikten av syreradikaler från etanolinducerbart CYP2E1 för utveckling av levercirrhos och för metabolism av etanol och substratmedierad styrning av degradationsmekanismer för P450 enzymen. Vi fick gemensamt amerikanskt anslag från NIH och besökte varande ofta. **Martin Ronis** fick först en professur vid University of Arkansas och är nu professor vid University of New Orleans. I programmet deltog även **Kai O Lindros** från Helsingfors, som jag träffade på ett diskotek i Finse i Norska bergen kl 01.30 på en konferens, som blev en mycket god vän och medförfattare till ett 15-tal publikationer.

En färgstark doktorand var **Collen M Masimirembwa**. Han skickades till labbet av sin handledare **Julia Hasler** och kom en mörk och kall januaridag 1993. Han hade med sig blodprover från Zimbabwe och skulle identifiera Afrikaspecifika mutationer i *CYP2D6* genen. Han vantrivdes stort i början och blev lite gladare när han införskaffat en bandspelare som spelade afrikansk musik. Efter ett år av arbete kunde vi identifiera *CYP2D6\*17* som ger defekt läkemedelsmetabolism av kliniskt värde för bl a malariabehandling. Collen är en stor visionär och handlingskraftig man. Efter disputation var han post doc på Uppsala Universitet och sedan principal scientist på Astra Zeneca i Göteborg i 10 år varefter han flyttade tillbaka till Afrika och byggde upp en stor forskningsorganisation African Institute of Biomedical Science and technology (AiBST) som han är chef för och som utvecklar personalized medicine med fokus på Afrika (beskriven i boken Masimirembwa C, The AiBST Story (2022)). Han är även professor i Health Sciences vid University of the Witwatersrand i Johannesburg, Sydafrika.

En annan mycket begåvad person är **Volker Lauschke** som kom som post doc från EMBL 2015. Hans bioinformatiska kunnande gjorde att vi kunde lösa frågan om kvalitén på våra leversfäroider 2015, och vi har därefter haft ett väldigt fruktbart och stimulerande samarbete rörande toxikologi, 3D-leversfäroiderna och farmakogenetik och tillsammans skrivit ca 40 arbeten som överlag är mycket citerade. Volker som har blivit en väldigt god vän, har nu sin egen forskargrupp i Biomedicum och är på väg att bli professor. Vi har också 2016 startat ett bolag, HepaPredict AB tillsammans.

**Sarah Sim** var medarbetare under ca 20 år. Under avhandlingsarbetet var hon projektledare för en studie som resulterade i upptäckten av genetiskt styrd ultrasnabb metabolism av CYP2C19 substrat, t ex antidepressiva och kardiovaskulärt aktiva läkemedel. Hon arbetade parallellt som ansvarig för nomenklaturen för P450 genvarianter, en websida som startades av **Mikael Oscarson**. Med bravur höll hon i hela världens nomenklaturfrågor fram tills 2017 och senare överfördes den till USA med NIH stöd till The Pharmacogene Variation (PharmVar) Consortium (<https://www.pharmvar.org/>). Vårt samarbete, där hon ofta var ansvarig för olika projekt, resulterade i 27 gemensamma publikationer och utvecklades till god vänskap. Hon har nu en högre chefsposition på Svenska institutet för standarder, SIS.

En annan viktig person i forskningen har **Cristina Rodriguez-Antona** varit. Hon doktorerade under ganska tuffa förhållanden i Valencia innan hon kom som post doc och under åren 2003-2018 publicerade vi 19 viktiga arbeten med fokus på onkologisk farmakogenetik. Cristinas goda analytiska förmåga och höga arbetskapacitet var väldigt stimulerande för verksamheten.

Stimulerande optimistiska personer har **Hans Jörnvall** och **Hans Wigzell** varit. Hans J som mentor och stimulans under etableringsfasen av forskargruppen på MBB och Hans W för otaliga vittra och stimulerande luncher som hade alla en stor kreativitet. Vid ett tillfälle där även **Rune Fransson** var med karakteriserade Hans W tillställningen i klass med Gökboet. Hans W och jag hade ett par projekt gående, ett rörande P450 humanisering av möss och ett rörande användande av tumörspecifikt CYP2W1 enzym till riktad cancerbehandling.

**Peter Reichard** blev väldigt intresserad av den P450 beroende mekanismen för produktion av syreradikaler som vi beskrev 1984. Vi hade långa diskussioner varefter han själv började studera radikalformationen i enzymet ribonukleotidreduktas som han identifierat. Han kom ofta upp oanmäld till mitt lab iförd vit rock och rotade igenom en av våra labfrysar för kemikalier som jag hade använt i

radikalforskningen som han var intresserad av. För radikalundersökningarna lånade han ut sin EPR maskin och var glad ända tills ett par italienska forskare i mitt lab kom över en kväll för att köra sitt försök men för att kunna göra det monterade de ner hela hans experimentella uppsättning som skulle ekvibreras under natten. På morgonen efter ringde han och skrek något som lät som "jävla banditer". Ilskan gick över och efter några månader sade han att jag skulle ha EPR maskinen som transporterades till mitt lab. Men efter ytterligare något år ringde han och sade att han ångrat sig och maskinen transporterades tillbaka till Biokemihuset.

### 12.3 Flytten till farmakologen

Det gick bra i forskningen och min forskningsgrupp expanderades till 30 personer. Efter 6 år på IMM skulle det vara nytt prefektval. Personalen röstade och jag fick en stor majoritet (75 %) av rösterna. Den tillämpade delen av IMM:s verksamhet styrd av den miljömedicinska styrelsen gillade dock inte mig som varandes för kritisk till det miljömedicinska tänkandet och arbetssättet utan lade in sitt veto. Jag tyckte dock jag bjudit till och kände att jag hade personalens förtroende men kanske ändå skulle söka mig någon annanstans där det skedde forskning mer i linje med vad vi höll på med. Det forskningsområde som låg oss närmast var ju egentligen farmakologi. **Stefan Eriksson** var nyvald prefekt där. Stefan och jag hade tillsammans arbetat i Etiopienprojektet bl a tillsammans nere i Addis Abeba och jag kände honom en del. Han och jag hade en speciell jargong med ömsesidig arrogans i humorns tecken. En dag ringde jag honom på mobilen och hörde om läget att flytta min forskningsgrupp. Vi bestämde att träffas på en restaurang för att diskutera. Jag hade tur, för farmakologen hade just tömts på en forskargrupp vars ledare pensionerats och det fanns lokaler som dock måste byggas om. Vi träffades i hemlighet ännu en mörk kväll i november 2005 på Capri Due och började förhandla. Det gick bra och framåt elvatiden skrev han på en servett 2.5 k vilket var det basanslag han erbjöd plus ombyggda lokaler och annat. Stefan startade projekt MIS som var lyckat då vi integrerat kunde arbeta med arkitekten och få lokalerna som vi ville. Projektet pågick några månader och i mars 2006 flyttade vi och firade med invigning. På IMM hade de ordnat en farvältillställning. Det kändes konstigt att skaka hand med alla kolleger man arbetat mycket med som radade upp sig för ett personligt farväl innan utträdet från rummet, vilka man sedan i stort sett aldrig såg igen. Det tog 8 år innan jag fysiskt besökte IMM igen. För oss var det stimulerande att komma till FyFa med många forskningshungriga personer med samma intresse som vi.

Den 4 maj 2018 flyttade vi från Farmakologen till Biomedicum. Fördelarna med Biomedicum var många: mycket stora möjligheter till interaktioner och utnyttjande av core lab och apparatur. Nackdelarna var att hyrespriserna till att börja med var mycket högre än vad vi hade i de gamla lokalerna och huset som sådant överdimensionerat i förhållande till de möjligheter man trodde år 2013. Man förutsatte att när huset projekterades skulle många starka grupper rekryteras utifrån som skulle bidra till lokalkostnaderna men förutsättningarna ändrades under tiden och detta blev inte fallet i lika stor utsträckning som önskat. Jag, **Mats Wahlgren** och **Jesper Haeggström** sammankallade till ett flertal möten i Eva och Georg Kleins föreläsningssal för diskussioner mellan Biomedicums forskare och Kis ledning, fr a rektor och förvaltningsdirektören, rörande den uppkomna situationen och hur detta skulle kunna lösas. Med tiden har situationen stabiliserats.



**Figur 6.** Den 4e maj 2018 flyttade vi från farmakologen till Biomedicum kvarter 5B. Mitt skrivrum i förgrunden och Aula Medica i bakgrunden.

### 13. Forskningens resultat

Om man skall sammanfatta de upptäckter vi gjort i vårt lab ger jag nedan det underlag som gavs för nomineringen till *R. T. Williams Distinguished Scientific Achievement Award* vilket jag erhöll i juli 2022.

**1. CYP2E1 i ALD.** Mekanismerna bakom alkoholinducerad<sup>1</sup> leversjukdom (ALD) var i huvudsak okända. Bakgrunden var att vi fann en P450 beroende hydroxyradikalmedierad oxidation av etanol i våra *in vitro* system. I Augusti 1981 på en konferens i Tokyo presenterade MJ Coon bevis för att det fanns ett etanol inducerat P450 enzym. Fann jag att Vi renade och karakteriserade CYP2E1 (Cytokrom P450 2E1) och fann att enzymet producerade en stor mängd reaktiva syreämnen i frånvaro av substrat (a) och **Gunilla Ekström** (som också har varit en god vän under många år) visade att enzymet genom sin produktion av ROS inducerar lipid-peroxidation (b). Efter att ha fått denna kunskap etablerade vi kontakter med **Samuel W French** (UCLA). Genom att använda hans *in vivo* råttmodell av ALD kunde vi visa, i en serie av 26 artiklar, att hämning av CYP2E1 skyddad från ALD (c) och att CYP2E1-beroende radikalbildning orsakar en autoimmun respons (d) och att ALD var starkt inducerad i transgena Cyp2e1-möss (e). Detta utgör en grund för utvecklingen av nya läkemedel mot ALD som beskrivs i Harjumäki et al., 2022. CYP2E1 visade sig också vara viktigt i NASH (f).

- a. Ingelman-Sundberg och Johansson *J. Biol. Chem* 259 (10) 6447-6458. (251 citeringar)
- b. Ekström och Ingelman-Sundberg *Biochem Pharmacol*: 38:1313-1319, 1989; (461 citeringar).
- c. Morimoto et al., *Hepatology*. 1995;21:1610-7. (152 citeringar).
- d. Bardag-Gorce et al., *Gastroenterology*. 2002 123:325-335;
- e. Butura et al., *J Hepatol*. 2009;50:572-83;
- f. Weltman et al., *Hepatology*. 1998 Jan;27(1):128-33. (469 citeringar)

**2. Första exemplet på duplicering och amplifiering av aktiva mänskliga gener.** 1993 identifierade vi det första exemplet på en stabil genduplicering, såväl som stabil genamplifiering, i det mänskliga genomet (a). Bakgrunden var att förutom dålig ämnesomsättning av många läkemedel som antipsykotika och antidepressiva, även vissa individer uppvisar snabb ämnesomsättning. Genom screening av gDNA från sådana individer kunde vi göra denna identifiering i CYP2D6-lokuset och koppla till den ultrasnabba metaboliserarens fenotyp (a, b). Detta är av klinisk betydelse, eftersom individer som bär flera CYP2D6-genkopior metaboliserar vissa läkemedel för snabbt, med minskad läkemedelseffektivitet som följd. T.ex. hos individer som tar kodein som metaboliseras till morfin av CYP2D6, kan den ultrasnabba metabolismen orsaka CNS-depression och till och med död. Denna ultrasnabba metaboliseringsfenotyp tas nu i beaktande i många kliniska prövningar och under behandling med läkemedel som har en farmakogenomisk märkning för denna fenotyp (se <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/ucm083378.htm> ). Fyndet gjorde det också möjligt att dra slutsatser om ett kostberoende urval av CYP2D6-genotyper, baserat på förmågan hos CYP2D6 att metabolisera växtgifter. De med en ultrasnabb fenotyp hade högre sannolikhet att överleva svältperioder i Afrika på grund av högre kapacitet att avgifta växtgifter (b). Vi beskrev också de rimliga mekanismerna för genamplifieringen i *Gene* (c).

Detta var ett resultat av det synnerligen lyckade samarbetet mellan **Folke Sjöqvists** kliniskt farmakologiska grupp och vår mer molekylärgenetiskt inriktade grupp och vårt samarbete utökades till identifiering av en mängd olika kliniska viktiga genetiska varianter hos gener som kodar för läkemedelsomsättande enzym (se även nedan). Denna tid mellan 1990 och 2000 får nog anses som kanske den mest stimulerande inom forskningen. I mitten av 2010 talet blev jag intervjuad av *TiPS* rörande min forskarkarriär och Folke Sjöqvist skrev om sin karaktär i *BCPT* i samband med ett nordisk pris han fick. Ovetande om varandra hade vi i dessa sammanfattande skrifter endast nämnt ett namn var, vilket var varandras.

- a. Johansson et al., *Proc. Acad Natl Sci (USA)* 90:24, 11825-11829; 1993 (565 citeringar)
- b. Ingelman-Sundberg, M, *Pharmacogenomics J.* 5: 6-13, 2005; (744 citeringar)
- c. Lundqvist E, et al., *Gene*. 1999 jan 21;226(2):327-38

**3. Identifiering av två vanliga ultrasnabba CYP2C19-alleler (CYP2C19\*17 och CYP2C:TG).** I CYP2C19-lokuset identifierade vi den första ultrasnabba metaboliserarens fenotyp genom att undersöka gDNA från personer med snabb S-mefenytinmetabolism som identifierats av **Leif Bertilsson**. Detta visade sig bero på en mutation i den uppströms 5'-otranslaterade regionen, vilket orsakade högre uttryck av enzymet (CYP2C19\*17). Detta fynd är av betydelse för flera stora patientgrupper, eftersom mutationen orsakar alldeles för låga plasmakoncentrationer av SSRI och andra CYP2C19-läkemedel, och för ökad aktivering av Plavix till dess aktiva metabolit, vilket medför ökad risk för blödning. Nyligen identifierade vi tillsammans med **Espen Moldens** grupp en ny ultrasnabb CYP2C-haplotyp (CYP2C:TG) (allelfrekvens 17 %) (b, c) som orsakar högre hastighet av läkemedelsmetabolism än CYP2C19\*17. För förebyggande genotypning av CYP2C19-aktivitet är det mycket viktigt att inkludera denna variant.

- a. Sim et al., *Clin Pharm Ther* 79; 103-113; 2006; (519 citeringar)
- b. Bråten et al., *Clin Pharm Ther.* 2021;110:786-793.
- c. Bråten et al., *Clin Transl Sci.* 6 juni 2022. doi: 10.1111/cts.13347.

**4. Identifiering av flera frekventa defekta CYP2D6-alleler som CYP2D6\*2, CYP2D6\*9, \*10, (a) CYP2D6\*17 (b), CYP2D6\*29. (d)**

Samarbetet med Folke Sjöqvists grupp ledde till identifieringen av många nya vanliga varianter av CYP2D6 med regional ackumulering i vissa områden som nu är av stor betydelse för förutsägelse av CYP2D6-aktivitet *in vivo*.

- a. Johansson et al., *Mol Pharmacol.* 1994;46(3):452-9. (407 citeringar)
- b. Masimirembwa et al., *Pharmacogenetics.* 1993 3(6):275-80
- c. Johansson och Ingelman-Sundberg *Toxicol Sci.* 2011;120(1):1-13.
- d. Wennerholm et al., *Pharmacogenetics.* 2001;11(5):417-27.
- e. Oscarson et al., *Mol Pharmacol* 1997 52 (6), 1034-1040 (118 citeringar)

**5. Kloning av många nya humana cytokrom P450-gener inklusive CYP2W1, tumörspecifikt enzym som katalyserar aktivering av procancerläkemedel.**

Efter det första utkastet till humana genomsekvenser klonade vi och karakteriserade nya P450-gener som CYP2U1, CYP2S1, CYP2W1, CYP3A43 till stor del drivet av **Mikael Oscarson**. Av särskilt intresse var CYP2W1 som klonades och karakteriserades av **Maria Karlgren** (som också varit en god vän under alla år efter hennes disputation) som visade sig vara specifikt uttryckt i human tumörvävnad och där vi i samarbete med Laurence Patterson utvecklade läkemedel som aktiveras av enzymet som dödar tumörerna (f). CYP2W1 visade sig också vara en prognostisk faktor för tjocktarmscancer (g).

- a. Westlind et al., *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 Mar;281(5):1349-55 (246 citeringar)
- b. Rylander et al., *Biochem Biophys Res Commun.* 2001 februari 23;281(2):529-35
- c. Karlgren M, et al., *Biochem Biophys Res Commun.* 2004 Mar 12;315(3):679-85.
- d. Karlgren et al., *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Mar 10;341(2):451-458
- e. Sheldrake et al., *J Med Chem.* 2013;56(15):6273-7.
- f. Travica et al., *Clin Cancer Res.* 2013 19(11):2952-61.
- g. Edler et al., *Eur J Cancer.* 2009 45(4):705-12.

6. **Högre CYP2C19-uttryck i fostrets hjärna orsakar ångest och depression i vuxenlivet.** Vid screening av 1 740 tvillingar i samarbete ned **Nancy Pedersen** fann vi att individer som saknade funktionellt CYP2C19-enzym uppvisade ett mycket mindre deprimerat läge (a). Vi använde en transgen mus CYP2C19-modell som utvecklats av AstraZeneca för farmakokinetiska undersökningar och fann att överuttryck av CYP2C19 orsakade minskad hippocampusvolym och ökad stress och ångest, såväl som mindre omogna neuroner i hippocampus (b). Det visade sig att dessa förändringar inducerades i fosterlivet när CYP2C19-enzymet uttrycks i hjärnan. I en stor multicenterstudie har vi funnit att även hos människor relaterar storleken på hippocampus till CYP2C19-fenotypen (c). Dessa fynd är av betydelse för att förstå mekanismer vid depression, med möjligheter till nya typer av farmakologiska interventioner. Inom detta projekt har **Marin Jukic** varit av enormt stor betydelse. Han kom till labbet som post doc från Israel med en publikation i bagaget och har sedan utvecklats till en fantastisk forskare under en period av 6 år. Vi har skrivit 17 arbeten ihop, många publicerade i tidskrifter med mycket höga impact-faktorer.

- a. Sim et al., *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2010;153B:1160-6
- b. Persson et al., *Mol Psychiatry*. 2014;19:733-41
- c. Jukic et al., *Mol Psychiatry*. 2017 18 april. doi: 10.1038/mp.2017.93

7. **Rollen av CYP2D6 och CYP2C19 polymorfism för metabolismen av antipsykotika och antidepressiva medel.** Med hjälp av mycket stora kohorter av patienter kunde vi presentera läkemedlens dosberoende för optimal behandling och en högre förekomst av läkemedelsbyte bland bärare av dåliga och ultrasnabba fenotyper av enzymerna, ett arbete drivet i stor utsträckning and **Marin Jukic** i mycket samarbete med **Espen Molden**. Detta gäller t.ex. escitalopram (d) och risperidon (c). Vi fann också att fenotypen är stabil hos specifika patienter oavsett vilken typ av läkemedel de ges (a). Vi identifierade 5 olika psykoaktiva läkemedel där tillämpningar av förebyggande genotypning på den psykiatriska kliniken är klara (b).

- a. Jukic et al., *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(3):750-758
- b. Milosavljevic et al., *JAMA Psychiatry*. 2021 78(3):270-280.
- c. Jukic et al., *Lancet Psychiatry*. 2019;6(5):418-426.
- d. Jukic et al., *Am J Psychiatry*. 2018;175(5):463-470.

8. **Upptäckt av betydelsen av det polymorfa nukleära proteinet NFIB i regleringen av CYP2D6 och metabolism av antipsykotika.** En variant av NFIB TC med 5 % allelfrekvens visade sig orsaka ökad CYP2D6-aktivitet hos psykiatriska patienter, vilket orsakade en ultrasnabb fenotyp bland normala metaboliserare. Mekanismen visade sig involvera mindre uttryck av NFIB-proteinet i hepatocytkärnor i bärare av NFIB TC, vilket i sin tur orsakar mindre hämning av NFIB i uttrycket av CYP2D6.

- a. Lenk et al, *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111:1165-1174.

9. **Identifiering av betydelsen av sällsynta genetiska varianter som orsakar interindividuella variationer i läkemedelsmetabolism.** Omfattande bioinformatiska analyser visade att cirka 4-5 % av interindividuell variation i läkemedelsmetabolism orsakas av sällsynta mutationer i P450-generna. Detta har reproducerats med hjälp av den brittiska biobanken.

- a. Westlind-Johnson et al., *Clin Pharmacol Ther*. 2006;79(4):339-49.
- b. Fujukura et al., *Pharmacogenet Genomics*. 2015;25(12):584-94.
- c. Kozyra et al., *Genet Med*. 2017;19(1):20-29.
- d. Ingelman-Sundberg et al., *Hum Genomics*. 2018 25;12(1):26.
- e. Lauschke VM & Ingelman-Sundberg M. *NPJ Genom Med*. 2020 5;5:9 och *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(5):745-748.



### 9. Utveckling av ett sfäroidsystem *in vitro* för att studera mänsklig leverfunktion.

Ett nytt 3D-leversfäroid *in vitro*-system utvecklades (a) och visade sig uppvisa transkriptomiska, proteomiska och metabonomiska egenskaper som mycket liknar levern varifrån cellerna kom. Detta system har vi använt i vårt labb bl a för framgångsrik förutsägelse av läkemedelstoxicitet (a, b), läkemedelskolestas (d), för reglering av leverregenerering (e), och i Volkers lab för verkningsmekanismer för lever virus och Coc-SARS-2 (f).

- a. Bell et al., *Sci Rep.* 2016 6:25187 (336 citeringar)
- b. Hendriks et al., *Toxicol Sci.* 27 2019:kfz195.
- c. Cordero-Herrera et al., *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2019;116(1):217-226.
- d. Vorrink et al. *Toxicol Sci.* 2018;163(2):655-665
- e. Oliva-Vilarnau et al. *Adv Sci (Weinh).* 2020;7(15):2000248.
- f. Stebbing et al., *Sci Adv.* 2021;7(1):eabe4724.

### 10. Utveckling av ett *in vivo*-liknande mänskligt sfäroidsystem för att studera läkemedelsinducerad stressreaktioner och kostinducerad steatos och NASH och dess mekanismer och behandling.

Genom att använda det nya 3D-leversfäroidsystemet kunde vi utveckla det första mångsidiga *in vitro*-systemet för studier av fettinducerbar steatos (a) och NASH (b) undersöka bakomliggande mekanismer och visa dess behandling med specifika anti-NASH-föreningar i ett arbete drivet av **Tracey Hurrell**, en post doc från Sydafrika. Dessutom identifierade vi nya markörer för läkemedelsinducerad ECM-stress i form av taggar (c).

- a. Kozyra et al., *Sci Rep.* 2018;8(1):14297.(123 citeringar)
- b. Hurrell et al, *Cells.* 2020 14;9(4):964.
- c. Pridgeon et al. *Cells.* 2022;11(10):1597.

### 11. Ny EGF-signaltransduktionsmekanism av betydelse för läkemedelsinducerat uttryck av CYP3A4 och tidigare en indirekt induktion av CYP1A av omeprazol.

Från studier av läkemedelsutveckling inom onkologi fann man att ett visst nytt anticancerläkemedel misslyckades med vidareutveckling på grund av autoinduktion av CYP3A4, trots att djur- och cellodlingsstudier inte gav någon induktion. Med hjälp av sfäroidsystemet kunde vi identifiera en ny mekanism för CYP3A4-induktion som inte involverar direkt aktivering av PXR eller CAR, ett arbete där **Delilah Hendriks** har haft en stor roll (a). En liknande kinasberoende regleringsmekanism har tidigare hittats för CYP1A-induktion av omeprazol av **Maria Backlund** (b,c). För CYP2E1 identifierade vi en ligand- och kinasberoende posttranslationell mekanism som det huvudsakliga sättet för enzymreglering (d).

- a. Hendriks et al., *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(4):844-855
- b. Backlund et al., *J Biol Chem.* 1997;272(50):31755-63 (109 citeringar)
- c. Backlund och Ingelman-Sundberg *Cell Signal.* 2005;17(1):39-48.
- d. Eliasson et al., *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1990 87 (8), 3225-322 (134 citeringar)

### Citeringar och examina

Forskningen vi gjort har varit välciterad. Idag 34 888 citeringar (WoS), och 54 147 i Google Scholar och en h-faktor på 94 (WoS) eller 121 (Google Scholar). Har fått utmärkelsen Highly Cited Researcher för 2014, 2015, 2016, 2017 och 2021 och är rankad som nr 6 topp citerad bland alla svenska forskare inom biokemi och biologi (<https://research.com/scientists-rankings/biology-and-biochemistry/se>). (Nr 434 i världen) och rangordnad som nr 13 inom farmakologi och farmaci i världen med särskild tonvikt

på första och sista författarskap

<https://journals.plos.org/plosbiology/article/file?id=10.1371/journal.pbio.3000384&type=printable> .

Erhållit ca 6 vetenskapliga priser, senast 2022 *R. T. Williams Distinguished Scientific Achievement Award* och blivit hedersdoktor vid Syd-Dansk Universitet 2021.

#### Huvudhandledare för doktorander (33 st):

Anders Hansson, Gunilla Ekström, Inger Johansson, Göran Skoglund, Ylva Terelius, Erik Eliasson, Collen M Masimirembwa, Niclas Tindberg, Irene Persson, Yin Hu, Mikael Oscarson, Roman A. McLellan, Che Fang, Etienne Neve, Souren Mkrtchian, Mats Hidestrand, Eleni Aklillu, Maria Backlund, Anastasia Simi, Tove-Rylander Rudqvist, Anna Westlind Johnsson, Jue Wang, Maria Karlgren, Sarah Sim, Ylva Edling, Alvin Gomez, Jessica Mwinyi, Louise Sivertsson, Sandra Travica, Anna Persson, Juo Gia, Delilah Hendriks, Mikael Kozyra.

#### Huvudhandledare för post docs (35 st).

Mariá Pitarque, Oliver von Richter, Vessela Nedelcheva, Cristina Rodriguez-Antona, Jukka Hakkola, Vita Dolzan, Seokjoo Yoon, Shin Ichii Miura, Yvonne Hoffman, Martin Ronis, Maria-Louisa Ledesma, Simon D Lytton, Vincenzo Longo, Mike Baldwin, Monica Ek, Rasmus Pedersen, Isa Cavaco, Jana Nekvindova, Irene Loryan, Sarah Sim, Maxim Ivanov, Marina Kacevska, Isabel Barragan, Volker Lauschke, Sabrina Moro, Catherine Bell, Lisa Fredriksson, Marin Jukic, Sabine Vorrink, Tracey Hurrell, Julia Riede, Sander v Riet, Katharina Klöditz, Christopher Pridgeon, Riina Harjumäki.

### 14. Aktioner mot åldersdiskriminering som drabbar äldre professorer

De senaste åren har jag engagerat mig mycket för att öka status hos Karolinska Institutets (KIs) ca 100 äldre professorer, professorer som efter ansökan återanställts på egna externa forskningsanslag under begränsad tid efter pension. Samarbetet i dessa frågor har till att börja med varit utmärkt med givande stormöten med forskningsdekanus **Anders Gustafsson** och rektor **Ole Petter Ottersen**. Det bildades en styrgrupp i vad vi kallade Senior Faculty (SF) som ursprungligen emanerade på initiativ av professorerna **Vinod Diwan**, **Anders Ahlbom** och **Marie Vahter** i spetsen och som utökades med **Sven Cnattingius**, **Ingemar Ernberg**, **Jan- Inge Henter**, **Anders Rane**, **Annika Scheynius** och **mig**. Ändamålet var att företräda de äldre professorerna och motverka åldersdiskriminering. Vi höll hearings med alla pensionerade professorer och KIs ledning och var med i diskussioner om nya regler för anställning efter pension. Våra interaktioner med KIs ledning resulterade i vissa förändringar i det regelverk för professorer som uppnått LAS ålder, men inte tillräckligt, t ex behölls en 5-års gräns för att vara fortsatt anställd efter pensionsåldern och att kunna vara max 50 % anställd, vilket många anser är åldersdiskriminerande. Vi kände inte support från specifika delar av KIs administrativa ledning och några av KIs 20 institutionsprefekter i detta. SF har därför fortsatt sitt arbete.

Idag omfattar SFs styrgrupp professorerna **Ingemar Ernberg**, **Kristina Alexandersson**, **Claes Frostell**, **Anders Rane**, **Kerstin Brismar**, **Annika Scheynius** och **jag**. Många kreativa möten har hållits inom styrgruppen samt även med deltagande av ca 50 % av de äldre professorerna med stöd av **Barbro Westerholm**. En enkät utarbetades där huvudfrågan var att inventera hur mycket de professorer som nått pensionsåldern bidrar till KIs aktivitet. Enkätsvaren (79 % deltagande) sammanställdes i en rapport som visar att professorernas ideella arbetsinsats, utöver den löneersättning som betalas ut från KI baserat på professorernas egna externa forskningsanslag motsvarar cirka 50 heltidsanställningar. När det slås samman med den externa finansiering som professorerna redovisar ger det lärosätet ett ekonomiskt tillskott av närmare 300 miljoner kronor per år. Professorer som pensionerats står som medförfattare på 10 % av alla KIs vetenskapliga artiklar per år och i 18 % av de artiklar som publiceras i tidskrifter med IF (Impact Factor) >10. Med detta resultat som underlag har goda diskussioner hållits med KIs ledning om ytterligare förbättringar i anställningsreglerna och attityd till äldre professorer inom KI. Detta arbete kommer att fortsätta och har aktualitet i ett betänkande från Delegationen för

senior arbetskraft *Äldre har aldrig varit yngre – allt fler kan och vill arbeta längre* (SOU 2020:69). Här sägs att seniorer i dag är friskare än seniorer förr, de är mer välutbildade jämfört med tidigare generationer, de trivs oftast med sina arbetsuppgifter och önskar fortsätta i arbetslivet, men också att staten är sämst på att anställa personer efter LAS-åldern. Man frågar sig varför en slutålder överhuvudtaget behövs? **Åsa Morbergs** kommentar till detta ”*Seniora lärare och forskare stoppas med åldersrasism*” i universitetsläraren illustrerar detta koncept tydligt <https://universitetslararen.se/2022/06/07/seniora-larare-och-forskare-stoppas-med-aldersrasism/>. I relation till andra Svenska universitet står KI dock nu i framkant vad beträffar denna fråga.

## 15. Slutord

Under de 51 år jag arbetat på Karolinska Institutet har jag aldrig ångrat mitt yrkesval eller val av arbetsplats någon gång. Forskningen, samarbete med kolleger och interaktioner med doktorander och studenter har givit en kontinuerligt stimulerande arbetsstillvaro. Vi har haft turen att kontinuerligt få goda forskningsmedel från förutom från KI från t ex NIH, EU, IMI, ERC, Vetenskapsrådet, Hjärnfonden, Cancerfonden som oftast givit en trygg bas för fortsatt forskning. Möjligheten att växla mellan forskning, forskarutbildning, administration och undervisning ger en stor omväxling i arbetet. Men den roligaste tråden genom alla år har varit de väntade och oväntade forskningsupptäckterna. Med en forskningsinriktning som ligger ganska nära kliniken har vi också kunnat se den konkreta kliniska användningen av många av våra upptäckter. Med detta vill jag avsluta och tacka alla på KI som hjälpt oss i detta arbete inkluderande all duktig TA personal, i vårt lab speciellt **Åsa Nordling, Sussi Virding, Anita Norström, Ann-Louise Hagbjörk och Margareta Porsmyr**.

## 16. Namnregister

|                        |        |                           |         |
|------------------------|--------|---------------------------|---------|
| Agneta Philipson       | 6      | Bengt Samuelsson          | 4, 6, 8 |
| Agneta Sjövall         | 2      | Bertil Fredholm           | 14      |
| Alvin Gomez            | 22     | Birger Winblad            | 6       |
| Anastasia Simi         | 22     | Björn Pernow              | 5       |
| Anders Ahlbom          | 22     | Carl Tham                 | 8       |
| Anders Gustafsson      | 22     | Carlos Ibanez             | 13      |
| Anders Hansson         | 14, 22 | Catherine Bell            | 22      |
| Anders Rane            | 22     | Charles Kurland           | 9       |
| Andreas Wladis         | 6      | Che Fang                  | 22      |
| Anita Norström         | 23     | Christopher Pridgeon      | 22      |
| Anna Persson           | 22     | Claes Frostell            | 22      |
| Anna Westlind Johnson  | 22     | Claes Wilhemson           | 10      |
| Annika Scheynius       | 22     | Collen Masimirembwa       | 16, 22  |
| Arne Ljungqvist        | 6      | Cristina Rodriguez-Antona | 16, 22  |
| Asrat Woldeyes         | 12     | Dawid Waxman              |         |
| Axel Ingelman-Sundberg | 10     | Delilah Hendriks          | 22      |
| Barbro Westerholm      | 22     | Dick Mårtenson            | 11      |
| Bengt Andersson        | 9      | Edvard Moser              | 9       |
| Bengt Fagrell          | 6      | Eleni Aklillu             | 12, 22  |
| Bengt Gustafsson       | 3      | Erik Eliasson             | 15, 22  |
| Bengt Persson          | 5      | Ernest Arenas             | 13      |

|                        |            |                     |            |
|------------------------|------------|---------------------|------------|
| Ernst Brodin           | 6          | Leif Bertilsson     | 15         |
| Espen Molden           | 19, 20     | Lennart Hyland      | 5          |
| Etienne Neve           | 22         | Lisa Fredriksson    | 22         |
| Ewa Stålldal           | 6          | Louise Sivertsson   | 22         |
| Folke Sjöqvist         | 15, 18     | Marc Bygdeman       | 11         |
| George Patrinos        | 10         | Margareta Almling   | 8          |
| Gunilla Ekström        | 18, 22     | Margareta Porsmyr   | 23         |
| Göran Pershagen        | 8          | Maria Backlund      | 22         |
| Göran Skoglund         | 11, 14, 22 | Maria Karlgren      | 19, 22     |
| Göran Sterky           | 11         | Mariá Pitarque      | 22         |
| Hans Glaumann          | 13         | Maria-Luisa Ledesma | 22         |
| Hans Jörnvall          | 14         | Marie Vahter        | 15, 22     |
| Hans Wigzell           | 11         | Marin Jukic         | 19, 20, 22 |
| Håkan Eriksson         | 4, 5, 13   | Marina Kacevska     | 22         |
| Ingeborg van der Ploeg | 13         | Marja-Liisa Dahl    | 15         |
| Ingemar Ernberg        | 22         | Martin Ronis        | 22         |
| Inger Johansson        | 15, 22     | Martin Ronis        | 15, 16     |
| Irene Loryan           | 22         | Mats Hidestrand     | 22         |
| Irene Persson          | 12, 22     | Mats Wahlgren       | 17         |
| Isa cavaco             | 22         | Maxim Ivanov        | 22         |
| Isabel Barragan        | 22         | May-Britt Moser     | 9          |
| Jan Bergman            | 3          | Michel Eichelbaum   | 15         |
| Jan Lundberg           | 10         | Mikael Holst        | 12         |
| Jan Sjövall            | 2          | Mikael Kozyra       | 16, 19, 22 |
| Jana Nekvindova        | 22         | Mikael Oscarson     | 22         |
| Jan-Carlstedt-Duke     | 8          | Mike Baldwin        | 22         |
| Jan-Inge Henter        | 22         | Mike Waterman       | 10         |
| Jan-Åke Gustafsson     | 3          | Minor Coon          | 10         |
| Jesper Haeggström      | 17         | Monica Ek           | 22         |
| Jessica Mwinyi         | 22         | Nancy Pedersen      | 20         |
| Jim Halpert            | 15         | Niclas Tindberg     | 22         |
| Johan Carlson          | 13         | Nico Vermeulen      | 10         |
| Jue Wang               | 22         | Ole Petter Ottersen | 22         |
| Jukka Hakkola          | 22         | Oliver von Richter  | 22         |
| Julia Hasler           | 16         | Paolo Macchiarini   | 9          |
| Julia Riede            | 22         | Per Lundbergh       | 6, 7       |
| Julia Stingl           | 10         | Per Olof Berggren   | 14         |
| Juo Gia                | 22         | Peter Reichart      | 16         |
| Kai O Lindros          | 16         | Pierluigi Nicotera  | 14         |
| Karl Tryggvason        | 8          | Ragnar Thunell      | 8          |
| Katharina Klöditz      | 22         | Rasmus Pedersen     | 22         |
| Kerstin Brismar        | 22         | Riina Harjumäki     | 22         |
| Kerstin Hagenfeldt     | 6          | Rolf Bergin         | 5          |
| Kristina Alexandersson | 22         | Roger Skagervall    | 5          |
| Lars G Gustafsson      | 15         | Roman A McLellan    | 22         |
| Legesse Zerihun        | 11         | Ron von Schaik      | 10         |

|                        |        |
|------------------------|--------|
| Rune Toftgård          | 15     |
| Sabine Vorrink         | 22     |
| Sabrina Moro           | 22     |
| Samuel French          | 18     |
| Sander v Riet          | 22     |
| Sandra Travica         | 22     |
| Sarah Sim              | 16, 22 |
| Seokjoo Yoon           | 22     |
| Shin Ichii Miura       | 22     |
| Simon Lytton           | 22     |
| Souren Mkrtchian       | 22     |
| Staffan Ewerth         | 6      |
| Stefan Eriksson        | 8, 17  |
| Sten Orrenius          | 14     |
| Sune Bergström         | 8, 11  |
| Sune Reinhold          | 6      |
| Sussi Virding          | 23     |
| Svante Wold            | 9      |
| Sven Britton           | 11     |
| Sven Cnattingius       | 22     |
| Sven Lindstedt         | 3      |
| Sven-Erik Dahlén       | 14     |
| Tobias Wirén           | 6      |
| Tom Badger             | 15     |
| Tomas Ihre             | 6      |
| Tommy B Andersson      | 10     |
| Tommy Linné            | 13     |
| Tove Rylander-Rydqvist | 22     |
| Tracey Hurrell         | 21, 22 |
| Urs Meyer              | 15     |
| Vessela Nedelcheva     | 22     |
| Vinod Diwan            | 22     |
| Vinzenzo Longo         | 22     |
| Vita Dolzan            | 22     |
| Volker Lauschke        | 16, 22 |
| Yasutomi Nishizuka     | 14     |
| Yin Hu                 | 22     |
| Ylva Edling            | 22     |
| Ylva Terelius          | 22     |
| Yvonne Hoffman         | 22     |
| Åsa Morberg            | 23     |
| Åsa Nordling           | 23     |