

Tone Tønjum

Mikrober, DNA og cellereparasjon

Microbes, DNA and cell repair

Intervjuet 9. februar 2011, Oslo



Tone Tønjum er utdannet lege. Hun tok sin doktorgrad i 1993 og arbeidet utover i 1990-årene i ulike forskerstillinger på Rikshospitalet. Samtidig hadde hun flere forsknings- og undervisningsopphold ved University of Michigan, USA. Fra 2000 var hun professor og overlege ved Mikrobiologisk institutt ved Universitetet i Oslo/Rikshospitalet. Hun har vært gruppeleder ved Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap siden senteret ble etablert og i 2009 tok hun over som leder for hele senteret. Forskningen hennes har vært fokusert mot balansen mellom skader og vedlikehold av arvematerialet (DNA) og mot sykdomsutvikling blant annet ved hjernehinnebetennelse og aldring/demens.

Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap (CMBN) ved Universitetet i Oslo og Oslo universitetssykehus (OUS) utgjør det største hjerneforskningsmiljøet i Norge. Det ble etablert som et forskningsrådsstøttet senter for fremragende forskning i 2003. Målet var å føre sammen forskere som drev med henholdsvis molekylærbiologi og nevrovitenskap, og ikke minst å knytte sammen grunnforskning og klinisk medisin. Senteret har et faglig mål om å ta en ledende rolle i utforskningen av hvilke betydninger mekanismer for signaloverføring, DNA-reparasjon og genomvedlikehold har for å forhindre neurologiske sykdommer og aldring. Senteret sysselsetter i 2011 om lag 200 personer. Det er organisert i 11 forskningsgrupper, fem er knyttet til Mikrobiologisk institutt, fem til Institutt for medisinske basalfag og en til Institutt for molekylær biovitenskap.

Meningokokk-bakterien

Tønjum har forsket på meningokokk-bakterien som blant annet forårsaker hjernehinnebetennelse og blodforgiftning. Hjernehinnebetennelse er den sekken inni skallen som rommer hjernen og spinalvæsken som omgir den. Hjernehinnebetennelse rammer om lag en halv million mennesker i verden hvert år, ca en tredel av disse dør og blant dem som får behandling og blir friske, får mange varige skader som døvhet eller epilepsi. Meningokokk-bakterien er en vanlig bakterie i menneskekroppen, opptil 40-50 prosent av barn og unge har den i halsen uten at den gir sykdom. Tønjum har blant annet kartlagt hvordan denne bakterien “oppfører” seg i kroppen, hvordan den fester

Tone Tønjum is a medical doctor. She completed her PhD in 1993 and during the 1990s had various research positions at Rikshospitalet University Hospital. In 1996-1999, she was a postdoc and research assistant (tenure track position) at the University of Michigan, USA. In 2000, she became professor and head physician at the Institute of Microbiology at the University of Oslo and Rikshospitalet University Hospital. She has been a group leader at the Centre for Molecular Biology and Neuroscience (CMBN) since the center was established, and in 2009 she became the Director of CMBN. Her research has focused on the balance between damage and maintenance of genetic material (DNA) and the development of diseases such as meningitis and aging / dementia.

Center for Molecular Biology and Neuroscience (CMBN) at the University of Oslo (UiO) and Oslo University Hospital (OUS) constitute the largest brain research community in Norway. It was established by the Research Council of Norway as a Centre of Excellence in 2003. The goal was to bring together scientists within the fields of molecular biology and neuroscience, and especially to bring together basic science and clinical medicine. The center has as its scientific goal to take a leading role in the exploration of the mechanisms of signal transmission, DNA repair and genome maintenance in preventing neurological diseases and aging. In 2011, the center employs about 200 people. These are organized in 11 research groups; five of these are related to the Department of Microbiology, five to the Institute of Basic Medical Sciences and one group to the Department of Molecular Biosciences.

The meningococcal bacteria

Tønjum has studied the meningococcal bacteria which cause meningitis and blood poisoning. The meninges is a membrane sac inside the skull that houses the brain and spinal fluid and surrounds the brain. Meningitis affects about half a million people each year worldwide, and about one third die. Among those that receive treatment and are cured, many get permanent injuries such as deafness or epilepsy. Meningococcal bacteria are commensals in the human body; up to 40-50 percent of children and young people are colonized by these bacteria in their throats without developing disease. Tønjum has mapped how the bacteria “behaves” in

seg til celler ved hjelp av hår (fimbrier), og hvorfor den i noen tilfeller blir sykdomsfremkallende og farlig. Hun er opptatt av hvordan bakterien i noen tilfeller kommer seg inn i hjernehinnene og lager betennelse der. Den gjeldende teorien er at den på en eller annen måte kommer inn i blodbanen og videre inn i hjernen via sentrale blodkarnøster. En annen hypotese er at den går via nervene i neselinhinnen og derfra inn i hjernen. “Å studere dette er en teknologisk krevende øvelse,” sier Tønjum, “men det står på listen over hva vi skal prøve å finne ut av”.

Tønjum og kollegaer har også arbeidet med det som kan bli en mulig ny vaksine mot den farligste meningokokkvarianten, den som benevnes serogruppe B. Den eksisterende vaksinen mot andre serogrupper er lite effektiv hos barn og gir bare kortvarig beskyttelse, mens en vaksine mot serogruppe B ikke finnes. Prinsippet bak en vaksine er å tilføre stoffer som finnes på overflaten av bakteriene slik at kroppen selv skaper beskyttende antistoffer mot disse antigenene. Antistoffene “angriper” så disse stoffene og derigjennom ødelegges eller uskadeliggjøres de farlige bakteriene. Vanskene med å finne en vaksine mot meningokokk B har vært at bakteriene er i stadig endring. Evolusjonen skjer i voldsomt tempo, sier Tønjum. “Stoffene på bakterieoverflaten forandrer seg hele tiden. Hvorfor gjør de det? Jo, fordi miljøet forandrer seg hele tiden, så de tilpasser seg, samtidig som de unngår å bli gjenkjent av kroppens immunforsvar” peker hun på. De stadige endringene er en evolusjonær strategi. Det har vært vanskelig å finne stoffer på bakterieoverflaten som er stabile og som er det er tilstrekkelige mengder av, og som det kan dannes beskyttende antistoffer mot. Tønjum har imidlertid identifisert et spesielt molekyl som synes å være et lovende grunnlag for en vaksine. Det har blitt utprøvd på musemodeller. Stoffet kalles PilQ og finnes i store mengder i overflatemembranen hos alle typer meningokokk-bakterier. Stoffet utløser beskyttende antistoffer i kroppen.

Mikrober er betydningsfulle

Kartleggingen av meningokokk-bakterien utgjør sentrale deler av Tønjums forskning og faglige interessefelt. Mikrober er betydningsfulle i seg selv. De kan forårsake sykdom direkte eller indirekte. “Vi undersøker det mo-

the body, how they attach to cells by using hairs (fimbria), and how they become pathogenic and dangerous. She has a particular focus on how the bacteria in some cases move into the meninges and cause inflammation. The current theory is that the bacteria enter the bloodstream and then enter the brain through central blood vessels. Another hypothesis is that meningococci enter the meninges through the nerves in the mucous membrane of the nasal epithelium and from there enter into the brain. “Studying this is a technically challenging exercise,” says Tønjum, “but it is on the list of what we’re trying to figure out.”

Tønjum and colleagues have also developed a possible new vaccine against the most dangerous meningococcal type, namely serogroup B. The existing vaccine against other serogroups has little effect in children and provides only short-term protection, while a vaccine against serogroup B does not exist. The principle behind a vaccine is to add the substances found on the surface of bacteria so that the body itself creates protective antibodies against these antigens. The antibodies then “attack” these substances and the dangerous bacteria are rendered harmless or destroyed. Finding a vaccine against meningococci of sergroup B has been difficult as the bacteria are mimicking the human body and are constantly changing. Evolution happens quickly in this setting, says Tønjum. The substances on the surface of bacteria change rapidly all the time. Why do they do so? Because the environment is constantly changing, so they adapt to ever-changing conditions, and at the same time they avoid being recognized by the body’s immune system, she points out. The perpetual change is an evolutionary strategy. Because of this, it has been difficult to find substances on the surfaces of bacteria that are stable enough and that at the same time there are sufficient quantities of, that the body can produce protective antibodies against. Still, Tønjum has identified a specific molecule that appears to be promising as the basis for a vaccine. It has been tested in mouse models. The molecule that is a vaccine candidate is called PilQ and is present in large quantities in the surface membrane of all types of meningococcal bacteria. The vaccine candidate triggers protective antibodies in the human body.

lekylære grunnlaget for hva som gjør dem sykdomsfremkallende,” peker hun på. Dessuten kan mikrobene utgjøre “gode modellsystemer for å studere sykdommer effektivt,” peker hun videre på. “Vi kan manipulere dem genetisk. Hver dag konstruerer vi hybridmolekyler som er akkurat slik vi vil ha dem, og så ser vi hva som skjer”. Kunnskaper om hvordan bakteriene reparerer seg, vedlikeholder sitt DNA og utvikler seg, kan gi kunnskaper om hvordan celler i det hele tatt beskytter seg mot ytre påvirkning og reparerer seg selv. “Kroppen har et fantastisk reparasjonssystem, ikke minst hjernen,” sier hun, “og det har også bakteriene. Arvestoffet er innrettet slik at det blir kontinuerlig reparert. Det skjer ca 70000 skader per celle per dag som blir reparert,” forteller Tønjum. Kunnskaper om prosessene er spesielt viktig for hjernecellenes del, som jo ikke deler seg og vokser slik f. eks hudcellene gjør. Og kunnskap om DNA-reparasjon kan også gi nøkler til å forstå og kanskje behandle en rekke sykdommer, inkludert hjernesykdommer og kreft.

Livsvitenskap

Tønjum arbeider for å knytte aktiviteten ved Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap til andre institusjoner, nettverk og organisasjoner. I 2007 var hun med og stiftet Hjernerådet (HR). Hjernerådet samler fagmiljøer og pasientorganisasjoner for å drive opplysnings- og interessepolitisk arbeid knyttet til funksjoner og sykdommer i hjernen og øvrige deler av nervesystemet. Det tar utgangspunkt i at det er behov for mer kunnskap og større oppmerksomhet og satsning på denne gruppen sykdommer. Tønjum er nå styremedlem og rådets kontaktperson i the European Brain Council.

Senter for molekylærbiologi og nevrovitenskap var i 2010 med på å etablere Nansen Neuroscience Network (NNN) som et nasjonalt nettverk for bygge bro mellom akademia og næringsliv/industri. Nettverket har som mål å fremme innovasjon og få frem nye produkter og tjenester som er relevante for lidelser i hjerne og nervesystemet. Senteret var sammen med Medical Imaging Laboratory (MI-Lab) ved Norges Teknisk-Naturvitenskapelige Universitet i Trondheim og Innovasjon Norge de sentrale initiativtagerne til dette nettverket, som er oppkalt etter

Microbes are important

The mapping of meningococcal bacteria is a central component in Tønjum’s research and scientific interest. Microbes are important in their own capacity. They can cause disease, directly or indirectly. “We are investigating the molecular basis of what is making bacteria pathogenic,” she points out. Besides, microbes are “good model systems for studying diseases in other systems efficiently,” she adds. “We can manipulate the bacteria genetically. Every day, we construct hybrid molecules that are exactly as we want them to be, and then we see what happens.” Knowledge of how a bacterium repairs itself, maintains its DNA and evolves, can provide knowledge about how cells in general protect themselves against external influence and repair themselves. “The body has an amazing maintenance system, especially the brain,” she says, “bacteria also have abundant DNA repair. Genes are expressed in such a way that damages are constantly being repaired. Approximately 70,000 injuries are repaired per cell per day,” says Tønjum. Knowledge of these processes are particularly important in relation to the brain as neurons do not replicate and grow, as for example, skin cells do. Knowledge on how DNA is repaired may also provide keys to understanding and perhaps treating a number of diseases, including brain disease and cancer.

Life sciences

Tønjum is working on linking research activities at the Centre for Molecular Biology and Neuroscience to other institutions, networks and organizations. In 2007, CMBN contributed to the founding of the Norwegian Brain Council (HR). The Norwegian Brain Council brings together science communities and patient organizations to conduct education and special interest politics related to the functions and diseases of the brain and other parts of the nervous system. HR is focused on the need for information, heightened awareness and focus on brain diseases. Tønjum is a HR board member and the Council’s contact to the European Brain Council (EBC).

The Centre for Molecular Biology and Neuroscience in 2010 supported the establishment of the Nansen Neuroscience Network (NNN), as a national network aimed at

Fridtjof Nansen, som fikk godkjent sin doktoravhandling om nervesystemet hos slimålen i 1888, og som den såkalte Osloskolen innenfor neuroanatomi og CMBN ser seg selv som arvtager etter. Nettverkets uttrykte visjon er å være en drivende kraft i å føre sammen hjerneforskning og industri for å skape “smart solutions” for individer og samfunn. Ved åpningen av nettverket sa helseminister Anne Grethe Strøm-Erichsen at lidelser i hjerne og nervesystemet er den viktigste årsak til sykkelighet i den vestlige verden, og pekte spesielt på at demens og Alzheimers sykdom bidrar til å redusere livskvaliteten til mange mennesker.

Tønjum har også pekt på mikrobiologiens og senterets samfunnsrelevans på andre måter. Sammen med andre forskere ved Universitetet i Oslo har hun tatt til orde for en satsning på “livsvitenskap” for å kunne bli en viktig del av Norges framtidige arbeids- og næringsliv når utvinningen av olje og gass i Nordsjøen tar slutt. Livsvitenskap (life sciences) er den overgripende betegnelsen på ny innsikt i hva liv er ut fra molekylene som underliggende byggesteiner. Livsvitenskap angår fag som biologi, kjemi, fysikk, farmasi, molekylærbiologi, medisin og informatikk. Det har i den forbindelse blitt foreslått et eget bygg ved universitetet til forskning på livsvitenskap. Senterleder Tone Tønjum har sluttet seg til dette og pekt på at det i tillegg til et betydelig kunnskaps- og kompetanseløft vil kunne føre til ny innovasjon, et styrket næringsliv og til bedre helse.

building bridges between academia and business / industry. The main goal of the network is to promote innovation and bring about new products and services that are relevant to the brain and nervous system disorders. CMBN, together with the Medical Imaging Laboratory (MI-Lab) at the Norwegian University of Sciences and Technology in Trondheim, and Innovation Norway, are the initiators of the NNN, which is named after Fridtjof Nansen, who submitted his doctoral dissertation on the nervous system in hagfish in the Bergen Museum in 1887. CMBN sees itself as one of the main successors of the Oslo school of neuroanatomy. The NNN's expressed vision is to be a driving force in bringing together brain research and industry to create “smart solutions” for individuals and society. At the opening of NNN, Minister of Health and Care Services Anne Grete Strøm-Erichsen pointed out that disorders of the brain and nervous system are the major causes of illness in the Western world, and she specifically mentioned dementia and Alzheimer's disease as reducing the quality of life for many people.

Tønjum has also pointed to the social responsibility of microbiology and the CMBN in other ways. Together with other researchers at the University of Oslo, she has advocated that the “life sciences” should be developed to become an important part of future employment and business development when the North Sea is emptied for oil and gas. Life Sciences is the overarching term into new insights on what life is, with the focus on molecules as the underlying building blocks. Life Science is related to subjects such as biology, chemistry, physics, pharmacology, molecular biology, medicine, and computer science. In relation to this, it has been proposed that a new building should be built at the University dedicated to the research of life sciences. Director Tone Tønjum has endorsed this and pointed out that in addition to a substantial increase in knowledge and competence, this could lead to new innovation, strengthening business and improved health.

