

Ugelstads kuler revolusjonerte laboratoriemedisinen

Michael 2013; 10: 7–13.

Dette aktørseminaret¹ presenterer forskerbragden som via oppfinnelsen av store monodisperse partikler førte frem til paramagnetiske monodisperse kuler. Kulene har funnet anvendelse på mange felt. Her omtales de store konsekvensene John Ugelstads (1921-1997) arbeid har fått for medisinen. Seminaret ble arrangert i Det norske Videnskaps-Akademi 1. oktober 2012. Sentrale personer fra kjemimiljøet der John Ugelstad arbeidet, møttes med samarbeidspartnere fra medisinsk forskningsmiljø og industri i inn- og utland. Også personer med bred medisinsk-historisk kompetanse var invitert. Lydopptak av seminaret samt ordrett utskrift er deponert i Riksarkivet, mens et redigert referat er publisert i dette nummeret av Michael (1).

Historien om Ugelstads kuler handler om basalforskning innen polymerkjemii, nemlig om *monodisperse kuler*.

Hva er monodisperse kuler? Dispersitet er et mål for variabilitet i størrelse av for eksempel partikler eller kuler. Når kuler er *monodisperse* betyr det at kulene har samme størrelse og form. At kulene er *paramagnetiske* betyr at de bare er magnetiske når de befinner seg i et magnetisk felt. Fjernes magneten, oppfører de seg som ordinære kuler og kan sveve fritt separert fra hverandre.

John Ugelstad (figur 1) var en fremragende kjemiker ved Norges Tekniske Høyskole i Trondheim. Han hadde bakgrunn og interesser som skapt for å gjøre den oppfinnelsen som verden trengte. Utdfordringen var å lage polymerpartikler som var nøyaktig like i størrelse og med slike overflateegen-

1 Serien av aktørseminarer som «Ugelstads kuler» er en del av, bringer sammen personer som enten var direkte involvert i , eller som var nære vitner til begivenheter med stor betydning for utviklingen av norsk medisin.



Figur 1: John Ugelstad.

skaper at de ikke selv ble kjemisk involvert i prosesser de deltok i. Ugelstads kuler møtte dette kravet perfekt (2).

Det var svært viktig å fremstille partikler som hadde en overflate med kjemiske grupper som tillot kobling av bindings-ligander som f. eks. anti-stoffer. Skulle slike partikler kunne brukes i større målestokk, var det et krav at de måtte kunne fremstilles industrielt etter standardiserte metoder. Det var også behov for å syntetisere kuler av forskjellig størrelse for å øke anvendeligheten av kulene i diverse separasjonsteknikker. Før Ugelstad ga seg i kast med oppgaven, hadde de fleste mislykkes med større kuler på grunn av begrensninger i forståelsen av prosessene som leder til polymere partikler.

De første kulene

Ugelstad klarte å fremstille store monodisperse partikler i 1977. Med det var grunnlaget lagt for en eventyrlig utvikling. Han klarte ikke dette alene, men de teoretiske beregningene som viste at det var mulig, var hans. Sammen med gode medarbeidere i Trondheim (figur 2) ble glitrende ideer omsatt i elegante praktiske resultater.

Nøkkelen til forståelsen av hva Ugelstad og hans gruppe av forskere fikk til, er å forstå begrepet *svelling*. At polymerpartikler fremstilles ved svelling var vel kjent fra før. Men Ugelstad klargjorde at for å kontrollere prosessen og ikke minst lage så store partikler som var nødvendig, måtte svelling foregå



Figur 2: Tre av forskningsteamet med bilder av kulene: Arvid Berge, Turid Ellingsen og John Ugelstad.

i to trinn. I første trinn lot han et lavmolekylært stoff med lav vannløselighet diffundere inn i små monodisperse partikler, kalt seedpartikler. Denne lavmolekylære forbindelsen «ble låst inne» i den opprinnelige seedpartikkelen slik at den ikke kunne komme ut i den væsken som partikkelen var i.

Med dette hadde han laget partikler med enormt økt evne til å motta monomer. Slike partikler kunne svulle til langt større partikler i ett trinn enn seedpartikler uten forbehandling. En følgende ordinær polymeriseringsprosess ga en stabil partikkel.

Skulle man lage særlig store partikler, kunne prosessen gjentas en eller flere ganger. På grunnlag av mengdene som inngikk i reaksjonene kunne sluttstørrelsen av partiklene beregnes og hele prosessen kunne oppskaleres til industriell produksjon. Dette kalles *to trinns svelling* og er hemmeligheten bak hans oppfinnelse.

De paramagnetiske kulene

Selv om slike partikler ble og blir brukt i en rekke typer av separeringsprosesser, blant annet ved kromatografi, hadde Ugelstad fortsatt ikke levert det som er kronen på verket. Det var utviklingen av *magnetiske monodisperse partikler*. Dette kom et par år senere. Under en forelesningstur i USA i 1979 spurte Dr Alan Rembaum ved Jet Propulsion Laboratories i Pasadena om ikke Ugelstad kunne gjøre kulene magnetiske, fordi han mente at de da kunne brukes til å separere celler. John Ugelstad dro hjem med denne bestillingen. Ikke lenge etter hadde han magnetiske kuler klare for utprøving.

I motsetning til alle andre som lager partikler rundt et magnetisk materiale, tok Ugelstad utgangspunkt i sine egne porøse partikler. Der la han inn spesifikke grupper som har den egenskap at en løsning av ikke magnetiske jernsalter ble utfelt som uløselige magnetiserbare jernforbindelser. Figur 3 viser et elektronmikroskopisk bilde der de sorte prikkene inne i partiklene er disse jernutfellingene.

Konvensjonelle metoder for å lage partikler magnetiske innebar for eksempel innbygging av jernfilspen. Dette førte uvegerlig til at kulene klistret seg sammen til en amorf masse som det var vanskelig å arbeide videre med. Ugelstad og medarbeidere hadde klart noe så enkelt og elegant som å gjøre partiklene *magnetiske bare når de var i et magnetisk felt*. Fjernet man magneten, kunne partiklene lett skilles fra hverandre igjen.

Med dette var suksessen sikret. Ved å feste blant annet forskjellige monoklonale antistoffer til overflaten av kulene hadde man utrolig mange nye muligheter til å gjøre spesifikk uthenting av celler fra blod eller benmarg, basert på overflateantigenene til cellene man ønsket å få tak i.

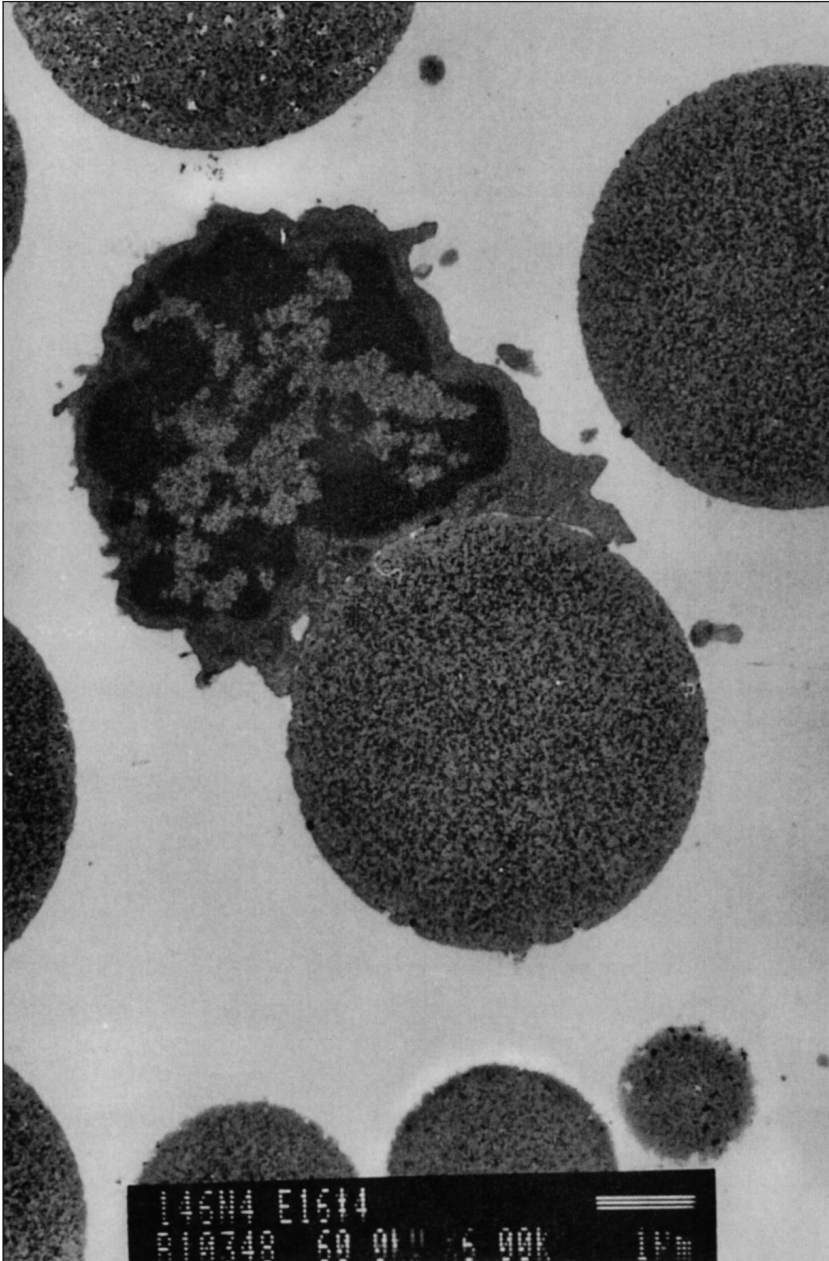
Samme prinsipp brukes for å hente løselige antigener fra blod for analytiske formål.

Et stort fortrinn er at separasjon basert på paramagnetiske partikler tar vesentlig kortere tid enn alle metoder den erstattet. I løpet av få år ble en lang rekke prosedyrer i medisinske laboratorier lagt om med bruk av kuler med eller uten magnetiske egenskaper og den prosessen er ikke avsluttet.

Nysgjerrighetsforskning som ble industri

Seminaret forteller historien om vitenskapsmannen John Ugelstad, en av landets største kjemikere gjennom tidene, kulene, medarbeiderene og de konsekvenser hans verk har hatt for ettertiden (3). Ugelstads pionerinnsats førte også til et industrielt eventyr som får bred plass.

Men hvor planlagt var denne suksesshistorien? Forsto Ugelstad at hvis han mestret å konstruere monodisperse partikler – som amerikanske kjemikere mente forutsatte produksjon i vektløs tilstand – ville verden ligge



Figur 3: Paramagnetiske kuler. De svarte prikkene er jern som tiltrekkes så lenge kulene er magnetiske. (Fra Rangnes (1997) s. 155)

åpen for ham? Lite tyder på det. Snarere får man inntrykk av at han så det som en intellektuell utfordring å klare oppgaven. Faktisk var det flere av hans medarbeidere som under seminaret bekreftet at Ugelstad hadde beskjedne vurderinger om anvendeligheten av kulene sine. På reiser rundt i verden var han på jakt etter samarbeidspartnere og nesten falbød kulene til interesserte. Han forsto så absolutt at han hadde gjort et mesterstykke som han boblet av glede over å ha klart, men han hadde ingen stor plan om hva han skulle gjøre videre med dette.

Historien om kulene er enda et eksempel på hvordan basal nysgjerrighetsforskning gir verden et gjennombrudd med store positive følger. Men da industrien fikk øynene opp for mulighetene kulene hadde, var Ugelstad godt forberedt. Ugelstad hadde hele sitt voksne liv vist stor interesse for praktisk arbeid der kjemi kom til anvendelse i industrien. Allerede som 28-åring hadde han ledet forsøksproduksjon av plast fra eggehvite i et Bergens-firma og senere hadde han hatt flere kortere ansettelser i industrien.

Interesse- og kulturkonflikter kunne oppstå mellom avansert basalforskning som Ugelstad sto for og industrien. For eksempel var Ugelstad i en periode på kollisjonskurs med Norsk Hydro i en sak som dreide seg om publisering og patentering.

Når det gjaldt Ugelstad-kulene, oppsto det tidlig en forventning om industrielle resultater som også NTH-miljøet delte. Men viktigst er evnen til å se mulighetene med kulene. Et særlig godt eksempel er episoden da Frode Vartdal var til stede ved en forelesning som Ugelstad holdt. Samme dag satte Vartdal opp eksperimenter som ledet til patentering av en revolusjonerende teknikk for vevstyping. Den nye forskningsstiftelsen *Medinnova* ved Rikshospitalet sto klar til å patentere metoden og *Dynal* til å produsere. Kulene kom raskt til anvendelse i firmaer som særlig syslet med separasjon av celler. I den første fasen var firmaer som *Pharmacia* og *Dynal* særlig viktige, men i dag er kuler bygget på Ugelstads oppfinnelse i bruk i hundrevis av firmaer over hele kloden.

Det er med et visst vemod en konstaterer at heller ikke dette verdensproduktet klarte Norge å holde på, som kjerne i nasjonal industribygging. Produktet var og er så godt at amerikanerne har tatt over. Men dette er ikke en utvikling som kan lastes John Ugelstad. Hans innsats ruver. I tillegg fremgår det med all tydelighet av vitnesbyrdene som følger at Ugelstad var et særdeles likande menneske med enestående evne til å stimulere sine samarbeidspartnere.

Takk

Følgende fond og institusjoner bidro med midler til seminaret: *Medinnova*, *Life Technology*, *Inven2* og *NTNU – TTO*. En særlig takk til Carl Christian Gilhuus-Moe som formidlet kontakter og åpnet mange dører.

Litteratur

1. Evensen SA, Natvig JB, Gradmann C, Larsen Ø (red.) Ugelstads kuler. *Michael* 2013; 10:14–112.
2. Rangnes P. *John Ugelstad – the man behind the beads*. Scandinavian University Press, Oslo 1997
3. Berge A. John Ugelstad. Minnetale. Oslo: Det norske Videnskaps-Akademi. *Årbok*. 1998.