

Michael



Publication Series of The Norwegian Medical Society



Ugelstads kuler

1/13



Michael Skjelderup

Michael is a publication series named after professor *Michael Skjelderup* (1769-1852), one of the fathers of Norwegian medicine. He was born in Hof, Vestfold in Norway as the son of a priest, and was raised in the Norwegian countryside. Because of severe speech disturbances as a boy he did not get proper schooling, but was at last accepted as an apprentice in an apothecary's dispensary in the city of Fredrikstad at the age of 16. During his youth he tried through hard work and by means of an intensive self-discipline to overcome his handicap, and he really succeeded, except for in stressed situations.

Lacking a student examination, an academic training seemed out of question, in spite of his obvious bright mind. However, in 1789 he was admitted to the new Surgical Academy in Copenhagen, where academic qualifications were not required.

From now on, his career flourished. He passed the surgical examination with the highest grade in 1794, entered positions in Copenhagen hospitals and at the University, where he defended his doctoral thesis in 1803 and was appointed professor in 1805.

The first University in Norway was founded in Christiania (now: Oslo) in 1811. Medical teaching was supposed to commence from the very beginning, and from 1814 the new medical faculty could offer medical training. Michael Skjelderup was appointed its first professor 1813, and started his teaching, mainly in anatomy in the fall of 1814, after a dramatic war time sea voyage from Denmark across the waters of Skagerrak where hostile Swedes fired at his swift sailing vessel.

As a University pioneer, he became active in several medical fields. Among other achievements, he published an authoritative textbook in forensic medicine in 1838. When he resigned in 1849, eighty years old, he had seen all Norwegian trained medical doctors in his lecture room.

Skjelderup was instrumental in building a scientific medical community in Christiania. Together with his University colleague Frederik Holst (1791-1871) he founded the first Norwegian medical journal *Eyr*, named after a Norse medical goddess, in 1826. A reading club of physicians established in 1826 was formalized into an association in 1833, the still existing Det norske medicinske Selskab (The Norwegian Medical Society), which over the decades to come played an important role in the development of the health services and of a national medicine.

Michael is devoted to the memory of the man who first realized the importance of a regular, national medical publication activity in Norway and implemented his ideas in 1826. *Michael* is published by the same association as was founded by Michael Skjelderup and his colleagues – Det norske medicinske Selskab.

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 polymer-kjemi, 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. Utfordringen 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 swelle 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 swelling* 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.

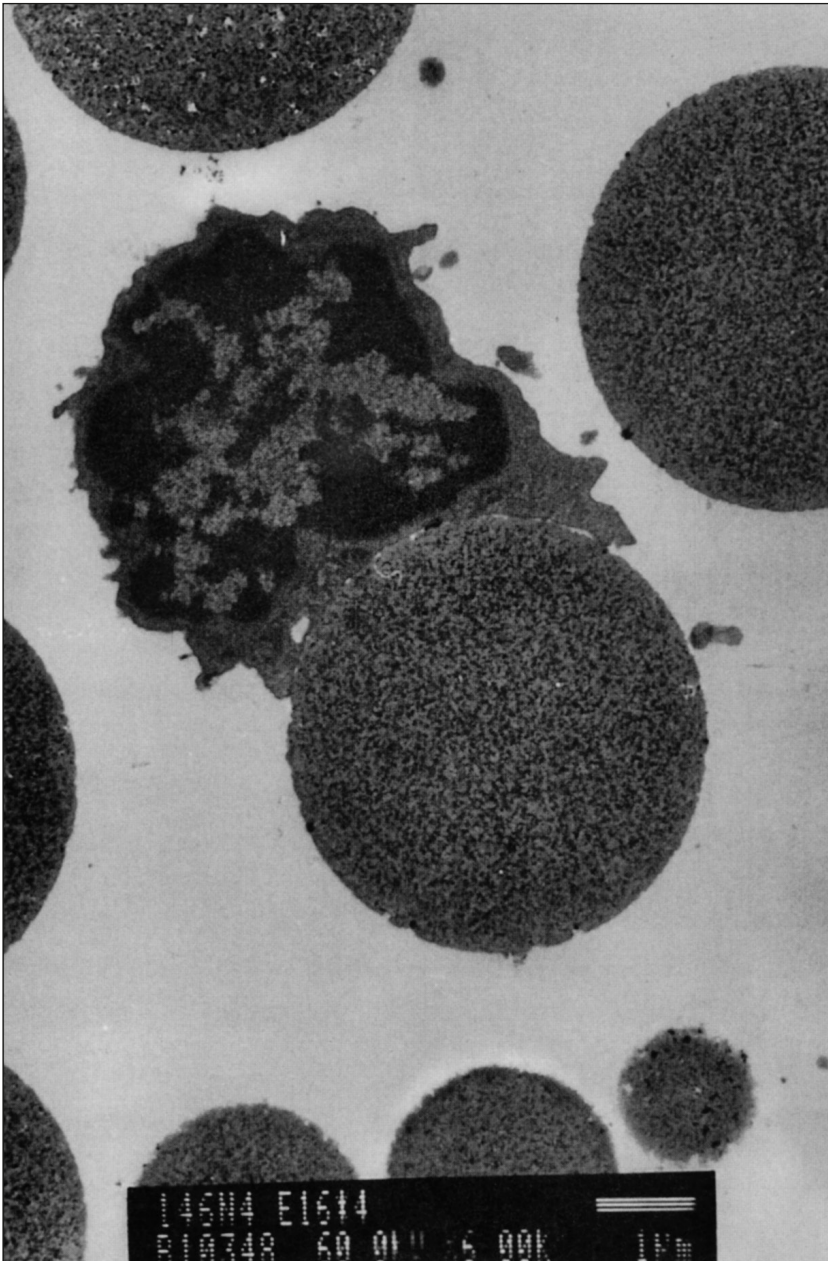
Samme prinsipp brukes for å hente løselige antigener fra blod for analytiske formål.

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 ansettelse 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.

Ugelstads kuler

Michael 2013; 10: 14–112.

*Aktørseminar i Det Norske Videnskaps-Akademi
Drammensveien 78, 0271 Oslo
mandag 1. oktober 2012*

Deltakere

Arvid Berge, professor emeritus. Gruppeleder Polymergruppen SINTEF Teknisk kjemi 1966 – 1993. Professor II Inst. for industriell kjemi NTH 1984 – 1993, Professor Institutt for industriell kjemi, senere Institutt for kjemisk prosessteknologi NTNU 1993 – 2004. *arvid.berge@chemeng.ntnu.no*.

Stein A. Evensen, professor emeritus, (indremedisin) UiO. Dekanus ved Det medisinske fakultet UiO 1998 – 2006. Leder av Styringsgruppen for aktørseminarer. *s.a.evensen@medisin.uio.no*.

Geir Fonnum, PhD i organisk og polymer kjemi, NTNU Trondheim. Utvikler av kommersielle produkter basert på magnetiske og ikke-magnetiske «Ugelstad» – kuler i følgende selskap: DynoChrom 1991 – 92, Pharmacia Biotech 1992 – 1999. Dyno Particles 1999 – 2001, Dynal Biotech/ Life Technologies 2001 – 2012. *Geir.Fonnum@lifetech.com*.

Steinar Funderud, professor emeritus (kreftimmunologi), Universitetet i Oslo. Forskningssjef avdeling for immunologi, Radiumhospitalet. Flere patenter og lisenser for immunomagnetisk isolering av celler. *steinar.funderud@medisin.uio.no*.

Carl Christian Gilhuus-Moe, cand. real (klinisk biokjemi) Universitetet i Oslo 1970. Management training ved Swedish Institute of Management

og Sloane School of Management, MIT Boston. NycoMed Senior Vice president Head of Diagnostics, 1971 – 1985 Dynal, CEO, 1985 – 1997, senior partner 1998 – 2011. Nåværende stilling: Senior advisor, Neo Med Management. Styreleder i en rekke selskaper. *cgmoe@neomed.net*.

Christoph Gradmann, historiker og professor i medisinsk historie ved Universitetet i Oslo. *christoph.gradmann@medisin.uio.no*.

Olav Hamran, historiker og dr. art fra Universitetet i Oslo. Leder for Nasjonalt medisinsk museum ved Norsk Teknisk Museum. *olav.hamran@teknisk-museum.no*.

John Trevor Kemshead, BSc and PhD University of London. Awarded fellowship Royal College of Pathologists. Post doctoral fellowship National Institute of Medical Research in immunology. Principle Scientist Imperial Cancer Research Fund working on immunomagnetic separation techniques and therapeutic strategies for children with neuroblastoma and adults with neural tumours. In Baxter as Director of Clinical and Scientific Affairs since 2001 working in the area of regenerative medicine with a focus on the selection of CD34+ cells for patients with chronic myocardial ischemia. *John Kemshead@Baxter.com*.

Gunnar Kvalheim, cand. med. University of Oslo 1978, specialist in medical oncology and radiotherapy 1989. PhD University of Oslo 1989. Director of Laboratory for cellular therapy 1989 – 1994. Associate professor in experimental haematopoiesis and stem cell transplantation, later in clinical oncology, University of Oslo. Head of Department of cellular therapy, Oslo University Hospital, Radiumhospitalet 2006 – . Innehaver av en rekke patenter. *gunnar.kvalheim@medisin.uio.no*.

Øivind Larsen, professor emeritus, medisinsk historie, Universitetet i Oslo. Styreleder i Det norske medicinske Selskab. Redaktør i *Michael*. *oivind.larsen@medisin.uio.no*.

Tor Lea, professor, Universitetet for miljø og biovitenskap, Ås. *tor.lea@umb.no*.

Jacob B. Natvig, professor emeritus, medisinsk immunologi, Universitetet i Oslo. Styreleder i Stiftelsen nasjonalt medisinsk museum gjennom flere år. Rikshospitalets direktør 1978 – 86. *j.b.natvig@medisin.uio.no*.

Kjell Nustad, cand. med. Universitetet i Oslo 1967, forsker ved National Institute of Health, USA 1969 – 70, dr. med., Universitetet i Oslo 1974, arbeidet ved Sentrallaboratoriet, Radiumhospitalet 1973 – 2009. *k-nusta@online.no*.

Erlend Ragnhildstveit, cand. scient i genregulering og utviklingsbiologi, Universitetet i Bergen. Gjesteforsker i genetikk og molekylærbiologi, University of California, San Diego. Stilling siden 2009: R &D leder, Life Technologies. *erlend.ragnhildstveit@lifetech.com*.

Svein Ramstad, cand. real., PhD Edinburgh university 1956. Laboratoriesjef Norsk Hydro Rjukan, laboratoriesjef Dyno industrier, forskningssjef Dyno industrier. Nå pensjonist. *sveinram@gmail.com*.

Ruth Schmid, Dr. Sc Nat. ETH, for tiden markedsdirektør i SINTEF Materialer og Kjemi. Arbeidet i 30 år med utvikling og karakterisering av polymere mikro- og nanopartikler. Leder av faglaget Polymerpartikler og Overflatekjemi 1997 – 2010. *ruth.b.schmid@sintef.no*.

Frode Vartdal, professor dr. med. Dekanus ved Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo. *frode.vartdal@medisin.uio.no*.

Sven Widmalm, professor i idé- och lärdoms historia, Uppsala universitet. Tidligere (2005 – 2010) professor vid Tema teknik och social förändring, Linköpings universitet. *sven.widmalm@idehist.uu.se*.

Øystein Aamellem, PhD ved Universitetet i Oslo 1997, senere post doc. ved Radiumhospitalet. Fra 2000 FOU direktør Dynal Biotech. Vice Preident for forretningsområdet immunosystems i Dynal 2004. Siden 2008 leder for forretningsområdet Cell Therapy i Life Technologies. *oystein.aamellem@lifetech.com*.

Morten Ariansen, teknisk bistand, lydopptak. *morten.ariansen@medisin.uio.no*.

Gina Fraas Henriksen, teknisk bistand. *pegghenr@online.no*.

Turid Jensen, teknisk bistand, transkripsjon av lydopptak, innredigering av korreksjoner fra deltagerne, fotografering. *turid.jensen@ebnett.no*.

Program

Møteledere: Stein A. Evensen og Jacob B. Natvig

- 0900 Registrering
- 0930 Stein A. Evensen: Hvorfor aktørseminar om Ugelstads kuler?
- 0940 Arvid Berge: Kreativitet og pågangsmot: Jon Ugelstad som forsker og gründer
- 1000 Arvid Berge: Utviklingen av de store monodisperse kulene i 1977
- 1030 Svein Ramstad: Hva kan vi bruke kulene til? Dyno kommer på banen.
- 1100 Kaffepause
- 1120 Kjell Nustad: Starten på den medisinske bruken
- 1150 John Kemshead: Why we wanted magnetic beads
- 1220 Lunsj
- 1315 Gunnar Kvalheim: Rensing av benmarg for kreftceller
- 1345 Frode Vartdal: Bruk av paramagnetiske kuler til celleseparasjon og vevstyping
- 1415 Øystein Åmellem: Bruk av kulene i celleterapi
- 1445 Kaffepause
- 1505 Geir Fonnum: Bruken i kromatografi og sekvensering
- 1535 Carl Christian Gilhuus-Moe: Dynabeads og Dynal: Strategiske grep som utløste industriutvikling
- 1620 Generell diskusjon

Middag

Hvorfor aktørseminar om Uglestads kuler?

Stein Evensen: Velkommen alle sammen! Mitt navn er Stein Evensen. Jeg er leder av styringsgruppen for aktørseminarer. Den består av Øivind Larsen, Christoph Gradmann, Jacob B. Natvig, som er møteleder sammen med meg her i dag, og Olav Hamran. Et utdelt mini-CV viser hvor deltagerne arbeider og hva deltagerne driver med til vanlig.

Seminaret foregår på norsk. Therefore a special welcome to John Kemshead sitting here at my left. He has come all the way from England to participate in this seminar. My apologies to John who is forced to listen to long talks in Norwegian. Most of us will certainly understand if you take longer breaks than the rest of us during the day. But I hope you understand that the very nature of this seminar made us conclude that the main language had to be Norwegian. But please ask at anytime if there are things you want clarified, and you are certainly welcome to make comments anytime.

Aktørseminar, det handler om hendelser – vanligvis menneskeskapte – som forandrer medisinsens utvikling på en avgjørende måte. Dette seminaret er det femte i rekken. De tidligere er: *Da allmennmedisinen ble et universitetsfag*. Så hadde vi et seminar om *Da HIV kom til Norge*. Det tredje: *Nedleggelsen av Reitgjerdet sykehus*, omtaler et skifte i psykiatrihistorien på mange måter. Og det fjerde som var for ca. halvannet år siden, var om *Tsjernobylulykken*, hvor kommunikasjon rundt hendelser med helseinnhold var noe av poenget med seminaret.

Målet er å dokumentere slike hendelser. Vi følger noen faste regler for å oppnå et best mulig resultat. Dere er rimelig vel kjent med dem gjennom det som har vært sendt ut skriftlig, men jeg gjentar hovedpoengene. Det er bare det som *sies* som teller. Denne invitasjonen til å delta i seminaret går ut til dem som var nærest til hendelsene. Og helst de som tok avgjørelsene som førte opp til hendelsene. Derfor kaller vi dette for *aktørseminar*, mens engelskmennene som var pionerer på feltet, kaller det «*witness seminar*». Har vi ikke fått tak i de opprinnelige aktørene, så prøver vi å få tak i dem som sto nærmest. Det er også et viktig prinsipp ved *aktørseminar* at vi får tak i folk som har vært *uenig* i de avgjørelsene som ble truffet. Altså det er *dissidentene*, om dere skjønner hva jeg mener. Slik at vi kan få høre hva alternativene var. For i mange situasjoner så står vi jo tilbake undrende til – hvorfor ble avgjørelsene som de ble?

Et siste prinsipp er at alle de som deltar her, får anledning til å kontrollere hva de selv har sagt i ettertid. Men da er det bare *feil* som bli rettet opp. Og da med fotnoter i et referat som deponeres i Riksarkivet etter en særlig



Figur 1: Aktørseminaret om Ugelstads kuler ble avholdt i spisesalen i Videnskapsakademiet i Oslo. (Foto: Turid Jensen)

avtale vi har med dem. Et redigert referat hvor vi følger de samme prinsippene, blir trykket i tidsskriftet *Michael*.

Arbeidet med å få trykket og redigert referatet starter umiddelbart, så det er viktig at alle holder tiden når man får tilsendt sin del av referatet til gjennomlesning.

Noen praktiske opplysninger. På bordet finner dere programmet og et mini-CV. Dere vil legge merke til at det vil gå folk rundt og ta bilder. Det er til tidsskriftet hvor den redigerte versjonen av seminaret skal trykkes.

Opptaksutstyret som dere har foran dere, er usedvanlig enkelt å bruke. Dere ser at der er en grønn knapp nederst under der hvor det står *micro*. Når dere får ordet av Jacob eller meg, trykker dere på den, og da lyser mikrofonen opp slik som dere ser her hos meg. Og når man er ferdig, så trykker man igjen på knappen. Når man har en meningsutveksling, kan flere samtidig ha det røde lyset på. Si navnet ditt før du starter.

John Ugelstad ble født i 1921 og døde i 1997. Etter styringskomiteens oppfatning rangerer han blant de største og mest kjente norske vitenskapsmenn i moderne tid. Han bidro til utvikling av nyskapende kjemi på en rekke felt. Men det er *partikkelfremstillingen* han skulle bli virkelig berømt

for. Ugelstad mestret fremstillingen av *monodisperse partikler* til minste detalj og klarte i tillegg å lage dem *magnetiserbare*. Kulene er blitt tatt i bruk på mange felt over hele kloden spesielt innen *medisin* og *separasjonsmetodikk*. For oss i styringsgruppen tok det kort tid å bli enige om at *Ugelstads kuler* var fremste kandidat da vi for første gang skulle velge et naturvitenskapelig gjennombrudd fra nyere tid som tema for disse aktørseminarene.

Jeg gir da ordet til Ugelstads nære medarbeider, professor Arvid Berge, som skal beskrive *mannen og kulene*, vær så god!

Kreativitet og pågangsmot: Jon Ugelstad som forsker og gründer

Arvid Berge: Det er med ydmykhet jeg gir en kortfattet omtale av vitenskapsmannen John Ugelstad som jeg hadde det privilegium å kjenne og samarbeide med i nesten 40 år.

Ugelstad avla eksamen ved Kjemiavdelingen, Norges Tekniske Høgskole i 1948 og mottok tittelen dr. philos fra Universitetet i Leyden i 1955. Ugelstad ble beskikket som dosent i Industriell kjemi ved NTH i 1956 og ble professor i 1967. Kjemimiljøet på Gløshaugen skulle bli hans arbeidssted resten av livet.

Selv om Ugelstad betraktet seg selv som teoretiker, hadde han helt fra starten av i sin karriere en egen evne til å *kople teori og praksis*. Det var viktig for ham enten det gjaldt forelesninger, studentoppgaver eller forskningsoppgaver i laboratoriet at man skulle kunne se *nytteverdien*, gjerne koplet til *praktisk anvendelse*. Han var opptatt av nyskapning og fulgte nøye med i utviklingen av egne og beslektede fagområder.

Som nyutnevnt dosent skrev han kompendier og startet undervisning i fag som reaksjonsteknikk og polymerkjemi. Fag som det tidligere ikke var gitt undervisning i her i landet.

På den tiden var norsk sponplateindustri i sin spede begynnelse, og limprodusenten Dyno (den gang Norsk Sprængstoffindustri) startet et nært og langsiktig forskningssamarbeid med Ugelstad. Dette ledet til at Ugelstad etablerte en forskningsgruppe – Polymergruppen ved SINTEF Teknisk kjemi. Ugelstad gjorde tidlig suksess overfor Dyno da han lyktes i å redde et større parti urea pulverlim som hadde begynt å herde under lagring.

Samarbeidet med Dyno ble stadig utvidet og gjaldt etter hvert amino- og fenolharpikser, bindemidler og vannbaserte malingsdispersjoner. Dette påpekes for å nevne at samarbeidet mellom Dyno og SINTEF hadde fungert utmerket i mange år før en på 70-tallet kom i gang med partikkelaktiviteten.

I begynnelsen av 60-årene startet også et forskningssamarbeid med Norsk Hydro. Ugelstad hadde i 1965 friår ved NTH. Han tilbrakte da han meste-

parten av tiden ved Hydro Porsgrunn, der han studerte emulsjonspolymerisasjon av vinylklorid. Etter mange startvanskeligheter ble han etter hvert i stand til å forstå og beskrive prosessen med nye og forbedrede modeller, noe som fikk stor nytte i fabrikken hva gjaldt reproduserbarhet og videre utvikling. Men Hydros prosess var ikke patentert. Det kom senere til en skarp kontrovers mellom Hydro og Ugelstad om hemmelighold av det aktuelle emulgatorsystem. Fra et teoretisk synspunkt bidro benyttede stofftyper til generelle effekter omkring dråpestørrelse og partikkelstørrelse.

Etter hvert tok Ugelstad opp studier med andre monomertyper som *styren* og *akrylater*. Han publiserte en rekke omfattende arbeider over kinetikk og mekanismer ved emulsjonspolymerisasjon, og var allerede på 70-tallet ansett for å være en av de største internasjonale eksperter.

Fra slutten av 70-tallet og livet ut presterte Ugelstad en meget iderik og produktiv forskning, der flere av de metoder vi i dag benytter til partikkelfremstilling ble utarbeidet og patentert. Totalt omhandler dette metoder for stabilisering av emulsjoner mot diffusjon og benyttes f. eks i den såkalte miniemulsjonsteknikk med initiering i monomerdråper. Videre deltok han i fremstilling av polymerdispersjoner ved diffusjon, svelling og polymerisasjon, og fremstilling av polymerpartikler med enormt øket svellekapasitet. I dette ligger grunnlaget for hans revolusjonerende metode for fremstilling av *monodisperse polymerpartikler* eller *Ugelstad-kuler*.

Med denne oppfinnelsen, som for øvrig tok luven av NASAs sofistikerte partikkelfremstilling i romfartøy, kom John Ugelstad for alvor i det internasjonale rampelys, og bidro til å bringe norsk forskning fram i første front.

En meget viktig tilleggsoppfinnelse var metoder til å gjøre partiklene magnetiske – eller det vil si *magnetiserbare*. Dette er patentert sammen med tre SINTEF-forskere¹. Magnetiske partikler er en vesentlig årsak til at dagens seminar blir arrangert.

Praktisk kom Ugelstads nye prinsipper først til nytte ved utviklingen av en ny prosess for fremstilling av pasta-PVC. Den nye metoden ble tilbudt Norsk Hydro i 1975, men Hydro takket nei. Forskningsrådet som hadde gitt en god del penger til utviklingsprosjektet, tillot da SINTEF (som var patenteier) å gå utenlands under forutsetning av at SINTEF tilbakebetalte midler som var bevilget til prosjektet.

Kema Nord i Sverige overtok PVC-prosjektet i 1976 og oppskalerte prosessen til en meget vellykket industriell produksjon. Ironisk nok kom den fullt utviklede prosess tilbake til Norsk Hydro da Hydro 10 år senere

1 Oppfinnere av magnetiske partikler: John Ugelstad, Turid Ellingsen, Arvid Berge, Bertil Helgée.



Figur 2: Ordstyrere ved seminaret var Jacob B. Natvig (i midten) og Stein A. Evensen (t.v.). T.h. Olav Hamran. (Foto Øivind Larsen)

kjøpte opp deler av Kema Nord. Prosessen benyttes fortsatt hos INEOS som er det firmaet som har overtatt PVC-aktivitetene fra Hydro.

Teoretisk kunne økte sveile-egenskaper og stabilitet av dråper og partikler forklares og beregnes fra allerede eksisterende termodynamiske likninger, men alle hadde til da oversett små detaljer som Ugelstad påviste kunne ha dramatiske effekter.

John Ugelstads formidable vitenskapelige produksjon er vanskelig å fatte. Grunnlaget har vært hans omfattende kunnskaper og utrolige kreativitet kombinert med en enorm arbeidsglede. I det lokale NTH/SINTEF-miljø var han en inspirerende leder. Blant hans fremste aktiva var evnen han hadde til å begeistres over faglige utfordringer og landevinninger, en begeistring som uunngåelig også smittet over på studenter og medarbeidere.

Ugelstads merittliste omfatter nærmere 200 publikasjoner og en rekke patenter. Når det gjelder patentering, kommer det egentlige arbeidet med patenter etter innlevering. Ugelstadpatentene innebar mye nyskaping som hadde store industrielle interesser. Ikke bare måtte en forsvare seg mot protester fra store utenlandske konsern, men en måtte også etter beste evne

forsøke å fange opp overtramp i utenlandske patenter som på finurlig måte flettet inn Ugelstads teknologi. Et spesielt tilfelle var det franske selskap AtoChem som i nærmere 20 år protesterte mot Europa-patentet på monodisperse partikler. Protesten var antakelig lagt inn på vegne av søsterselskapet Rhone Poulenc som allerede hadde drevet en tid i partikkelbransjen og tidlig var i forhandlinger med Dyno. Patentarbeidet kostet tid og penger både for Ugelstad som sto for korrespondansen og SINTEF som måtte utføre en god del forsøk som motbevis. Denne saken ble endelig avgjort ved Europa Patent domstolen i München i 1995 med full norsk seier. Ugelstad, den gamle kriger, var selv til stede, selv om han nylig var operert for alvorlig kreftsykdom.

De siste 10-15 årene av sitt forskerliv ble Ugelstad mer og mer engasjert i tverrfaglig samarbeid mot det medisinske område, særlig det medisinske miljø i Norge. Innenfor tidligere ukjente felter som immunologi og celleseparasjon opparbeidet han med sin teft og erfaring relativt hurtig en betydelig kompetanse som forundret selv spesialister innen feltet. Så da Polymergruppen/polymerkjemi ved SINTEF i 1991 ble valgt som et av de første styrkeområder ved NTH/SINTEF, ble en vesentlig del av de tildelte midler, som var på 1 million kroner pr. år i 5 år, benyttet til studier av biodegraderbare polymerer/partikler samt studier av celleseparasjon. I 1993 fikk vi i tillegg ansatt to dr.ing. stipendiater med bakgrunn i biokjemi gjennom blokkstipend fra NTNF.

Oppgavene var: «Kopling og aktivitet av antistoffer/ligander på polymerpartikler» og «Studier over celleseparasjon ved hjelp av magnetiske partikler». I styringsgruppen satt forskningssjef Lars Korsnes Dynal, dr.med. Kjell Nustad, Radiumhospitalet, professor John Ugelstad NTNU/SINTEF og Arvid Berge NTNU/SINTEF:

Etter to års forskning ble kandidaten på det første doktorgradsprosjektet «headhundet» til Dynal i Oslo. I 1998 kom John Kemshead og Tor Lea til NTNU for å være sensorer på doktoravhandlingen om celleseparasjon. John Ugelstad var da gått bort et år tidligere. For sin vitenskapelige innsats er John Ugelstad hedret med seks nasjonale og fire internasjonale priser.

Nevnt i kronologisk orden har han mottatt følgende æresbevisninger:

- 1982: *SINTEFs Belønningsfond*. For innsats innen polymerkjemi.
- 1984: *Guldkuggen* (Sverige). For oppfinnelsen av monodisperse partikler til bruk i kromatografi.
- 1985: *Nihon University School of Medicine Price (Japan)*. Magnetiske partikler for celleseparasjon.

- 1985: *Fridtjof Nansens belønning* fra Det norske Videnskaps Akademi. For fremragende bidrag innen fysikalsk kjemi.
- 1985: *Guldberg og Waages Medalje*. For fremragende bidrag til fremme av kjemi og teknologi i Norge.
- 1986: *NTNF's Ærespris*. For teknisk og vitenskapelig arbeid som har bidratt vesentlig til ny industriskapning.
- 1986: *Le Livre Mondial des Oscar Prix (Frankrike)*. For oppfinnelsen av metoden for fremstilling av monodisperse partikler.
- 1986: *Norske Oppfinnerforenings pris – Oppfinnerprisen*. For oppfinnelsen av metoden for fremstilling av monodisperse partikler.
- 1986: *Gunnerusmedaljen – Kongelige Norske Vitenskapers Selskap*. For fremragende bidrag innen fysikalsk kjemi.
- 1990: *Kommandør av st. Olavs orden*.
- 1991: *Æresmedlem av Norges Tekniske Vitenskapsakademi*.
- 1993: *The Holger Crawford Award (Society of Blood Purification)*

Norges Tekniske Vitenskapsakademi arrangerte symposiet «Polymer Colloids. Monodisperse Particles» i Trondheim i 1991 til ære for John Ugelstad i anledning hans 70-års dag.

Han er også hedret i England med The First John Ugelstad Conference i Oxford 1991, arrangert av Dynal. I 1993 ble The Second John Ugelstad Conference holdt ved Massachusetts Institute of Technology (MIT) i Boston, også arrangert av Dynal.

Som vi har hørt, fikk Ugelstad NTNF's Ærespris i 1986. I den anledning kan det bemerkes at han midt på 70-tallet var ett år uten støtte fra Forskningsrådet til sine grunnleggende studier som blant annet omfattet idéer til å lage monodisperse partikler.

Høyt kompetente vitenskapsmenn fra ulike verdensdeler hadde de siste årene mens Ugelstad levde, foreslått ham til Nobelprisen i kjemi. Vi får aldri svar på hvordan dette kunne ha gått.

Stein Evensen: Takk skal du ha! I min innledning glemte jeg å nevne at vi har fått støtte fra flere forskjellige institusjoner til å arrangere dette seminaret. Støtte er gitt fra Medinnova, fra Life Technologies, fra Inven2 og fra TTO ved NTNU. Da er det muligheter for å komme med supplerende opplysninger eller eventuelle spørsmål til Arvid Berge.

Jacob B. Natvig : Inntrykket er at Ugelstad var en vel etablert forsker før kulene kom inn i bildet, så det var ikke bare kulene som gjorde ham til en internasjonal forsker.



Figur 3: Fra venstre Steinar Funderud, Carl Christian Gilhuus-Moe, Sven Widmalm, Arvid Berge. I bakgrunnen Turid Jensen. (Foto: Øivind Larsen)

Du nevnte den kontroversen han hadde med Hydro. Var kontroversen av betydning da Hydro senere sa nei til å delta i videre kommersialisering da kulene kom på banen?

Arvid Berge: Jeg vet ikke om det ble alvorlig diskutert hvor vidt Hydro skulle inn på kuler eller ikke. Da de sa *nei*, så var det nei til denne nye PVC-prosessen for å lage pasta-PVC. En av årsakene som er kommet fram i ettertid, var at de akkurat på det tidspunktet var i ferd med å bygge om hele fabrikken for PVC, fordi det var problemer med mye restmonomer blant annet. Så vidt jeg husker, så fikk Hydro senere – kanskje via Dyno en eller annen – underlisens på å bruke metoden hvis det var mer enn 50 prosent PVC i partiklene. Senere ble det laget en spesielt ny metode for å lage monodisperse partikler av PVC.

Stein Evensen: I boken som er skrevet om John Ugelstad av Per Rangnes, fremgår det at John Ugelstad i enkelte perioder av sitt liv var betydelig deprimeret. Og at han også var innlagt i psykiatrisk sykehus flere ganger. Det er jo flere her i salen som har arbeidet mye sammen med ham og vært

sammen med ham lenge. Er det noen indikasjon på at depresjon og psykologisk påkjenning influerte på hans kreativitet og arbeid?

Arvid Berge: Det er klart at når man er inne i en sann periode, så er man vel ikke akkurat så produktiv mens det står på. Det kunne hende at han måtte ta seg fri og reise så han kom bort fra dagens mas. Nå er ikke jeg noen lege, men man kan vel si at det var tilfeller av grå og vanskelige perioder. Ellers visste han sjøl at han i tidligere år, hadde et uberegnelig temperament, – Men hvis han hadde rakk ned på noen, så ordna han opp i forholdet etterpå..

Stein Evensen: Jeg vil ikke være unødvendig nærgående, men det er klart at en del av oss har lest denne boken. Starten gjør inntrykk, Berge. Medisinsk trente personer kan undres om han i tillegg til depresjoner, også var plaget med det motsatte. Han er jo tillagt i denne boken en uttalelse som kanskje du vil si at ikke er hans, men det påstås da at han i 1977 skal han ha sagt følgende:

«Take Aristoteles, take Galilei, take Newton, and don't forget Einstein, draw a line between them – and what will you find? You will find me!»

Har du en kommentar – eller har noen av de andre -?

Arvid Berge: Han hadde en god form for humor. Dette var egentlig en bemerkning som han fremførte overfor sjefen for SINTEF Teknisk Kjemi. Han hadde ellers god støtte av sin bror Endre i tunge stunder, for broren var jo en kjent psykiater på Gaustad sykehus.

Carl Christian Gilhuus-Moe: Jeg vil påpeke at Per Rangnes er ingen historiker. Han er en pensjonert til dels oppsagt direktør fra Hydro. Jeg røk ganske grundig uenig med ham, og jeg syns ikke det er en god bok. Jeg ville ikke omtales i boken.. Og det er heller ikke noe bilde av meg i den. Det er leit at det ikke er skrevet en ordentlig biografi om Ugelstad.

Stein Evensen: Jeg syns jeg så en hånd her borte, vær så god Ruth Schmid!

Ruth Schmid: Jeg vil bare bekrefte litt det som Arvid sa, for jeg har jobbet sammen med Ugelstad i femten år jeg også. Men jeg kom inn litt senere, og jeg har ikke opplevd de depresjonsperiodene, men jeg har opplevd ham som en person som var veldig engasjert. Ja, han smittet sin begeistring, men han kunne også eksplodere til de grader, men han kom alltid etterpå og unnskyldte seg og ordnet opp. Og en annen ting som han var flink til, som

kanskje ikke kom frem så mye verken i boka eller hos Arvid, han var veldig flink til å bruke de rundt seg for å forme sine idéer. Når han hadde en idé, så satte han seg inn til Arvid først og diskuterte med han, så gikk han etter tur hit, så diskuterte han videre der, og idéen ble – den ble mer og mer til. Og han gikk fra kontor til kontor og nesten begynte forfra igjen, og på den måten utviklet mange av hans idéer seg så langt at man kunne gå på labben og gjøre det.

Stein Evensen: Takk for det! Da går ordet til vår besøkende professor fra Uppsala.

Sven Widmalm: Widmalm. Jag har en helt annan fråga. Utan jag undrade angående den här patenttvisten med det franska företaget. Var det någon form utav intrång. Innebär det att liknande typer utav tekniskt utvecklingsarbete förekom – hos konkurrent – så att säga – eller innebär det – var det någon annan typ utav tvist som det handlar om?

Arvid Berge: Nei. Rhone Poulenc hadde en liten produksjon av partikler. Monodispersiteten kunne jo være litt semre enn det som kom fra Ugelstad-laboratoriet. Rhone Poulenc var veldig tidlig i kontakt med Dyno for eventuelt å få en underlisens, men dette vet jeg ikke sikkert. Rhone Poulenc hadde et søsterselskap som til stadighet var på banen. En del av protestene som kom fra dette søsterselskapet var ganske banale. Husker at de en gang protesterte på at man kunne ikke skrive på *engelsk* i *Die Makromolekulare Chemie*, hvor selvfølgelig 70 % av artiklene *er på engelsk*.

Stein Evensen: Da tror jeg vi må komme videre i programmet. Arvid Berge introduserer den utviklingen som førte fram til de monodisperse kulene i 1977. Vær så god, Berge!

Utviklingen av de store monodisperse kulene i 1977

Arvid Berge: Under professor Ugelstads faglige ledelse arbeidet gruppen for Polymerkjem i ved SINTEF siden siste halvdel av 70-tallet med nye prinsipper av fundamental betydning for fremstilling og stabilisering av emulsjoner, med nye metoder for emulsjonspolymerisasjon og sist, men ikke minst med en ny metode unik for fremstilling av monodisperse polymerpartikler. Flere av de metoder som ble utviklet, ble straks patentsøkt i en rekke land.

Små monodisperse partikler av størrelse 0,5 μm for eksempel i polystyren, har vært kjent siden 1947, og mange polymerkjemikere har opp gjen-



Figur 4: Øystein Åmellem, i bakgrunnen Svein Ramstad, (Foto: Øivind Larsen)

nom årene prøvd å lage større monodisperse partikler. Små monodisperse partikler er benyttet som *seed* eller *så Korn*. *Utfordringen var å få transportert mer monomer inn i såkornene og deretter foreta en polymerisasjon*. Dette er en meget tidkrevende teknikk fordi vanlige polymerpartikler bare vil kunne svelle 2-5 ganger sitt eget volum, og prosessen må gjentas ganske mange ganger for å få noen betydelig økning i størrelse. Partiklene kan bli klebrige og andre problemer er *creaming* og *settling*². Dette har ført til at en inntil da ikke hadde klart å lage større monodisperse partikler enn ca. 2 μm ved vanlig såkorn polymerisasjon.

NASA valgte å benytte vanlig såkorn-prosess i romfartøy under micro-gravitet for å unngå problemer som *creaming* og *settling* samt for å begrense røring i reaktoren. Prosjektet hadde faktisk tittelen: «Large Size Monodisperse Latexes as a Commercial Product». Produksjon i vektløs tilstand ble patentert lenge før reelle forsøk var utført. Det ble laget overoptimistiske kalkyler av lønnsomheten av slik produksjon. Partikler på 7 μm til kalibrering av Coulter Countere som ble brukt til blodcelletellere, skulle utgjøre

2 *Creaming* i. e. Partiklene samler seg på toppen av vannfasen som en krem.
Settling i. e. Partiklene samler seg på bunnen av reaksjonskaret.

\$ 15 millioner pr. år. Forsøkene på produksjon i verdensrommet kom i gang fem år etter at Ugelstad allerede hadde laget store monodisperse polymerpartikler på moder jord. Spaceprogrammet pågikk i mindre enn 10 år dog uten de store resultater.

Omkring 1976–77 kom Ugelstadprosessen på banen og skapte straks stor oppsikt. Også her starter en med små monodisperse partikler fremstilt ved vanlig emulsjonspolymerisasjon, men foretar en aktivert svelling som går over to trinn. I første trinn innfører en i såkorn-partiklene et lavmolekylært stoff med lav vannløselighet. Dette gjøres under betingelser der det lavmolekylære stoff kan diffundere gjennom vannfasen og inn i såkornpartiklene som derved får en enormt øket svellekapasitet. I siste trinn opptas store mengder monomer som deretter blir brakt til å polymerisere i nærvær av initiator (en kjemisk «utløser»). For eksempel vil en med 1 μm aktiverte seedpartikler direkte kunne få 4,5 μm ferdige partikler dersom en oppnår en 100 ganger svelling i annet trinn. Ønsker en ekstra store monodisperse partikler, må en gjenta svelling – polymerisasjon i flere trinn. Ut fra volumforholdet mellom tilsatt mengde monomer i annet trinn i forhold til volumet av aktiverte såkornpartikler fra første trinn, kan en med god tilnærming beregne sluttstørrelsen på ferdige monodisperse partikler. Prinsippet som ligger til grunn for fremstillingen av store polymerpartikler ved svelling har foruten den rent praktiske anvendelsen også betydelig teoretisk interesse.

Men utgangspunkt i den klassiske Flory-Huggins likningen for den fri energiforandring ved svelling av polymerer, og hensyntatt grenseflatespenningen mellom partikkeloverflaten og vannfasen, kan en sette opp en enkel likning for den semi-likevektssituasjonen som oppstår når en sveller partikler. Slik kan man også forklare hvorfor seedpartikler sveller mye mer når de i tillegg til polymerer også inneholder et lavmolekylært stoff. Det er svelingsentropien som blir så mye gunstigere. Størst svelling får en når det vannløselige stoffet som innføres i seedpartiklen i første trinn har minst mulig molekylstørrelse, dog uten at dette går utover kravet om at det skal være vannløselig eller ha ekstremt lav vannløselighet.

Senkning av grenseflatespenningen mellom partikler og vannfasen gir økning i svellingen, og en større partikkelradius før svelling vil også gi en høyere svellingsgrad ved likevekt.

Prosessen er robust og egner seg for oppskalering. Under kontrollerte betingelser oppnås standardavvik i partikkelradius på 1–2 %. Partikkelstørrelser og monodispersitet ble bestemt i elektronmikroskop, lysmikroskop og Coulter Counter. Ekstern testing av våre partikler med sistnevnte instrument ga ikke monodispersiteten full rettferdighet fordi det i målekapillaret også ble registrert såkalte «kissing particles» samt at det også var en viss

tilbakestrømming i måleområdet. Litt senere kom vi kontakt med Harald Steen ved Radiumhospitalet. Han hadde et selvbygget flowcytometer som kunne registrere laserscattering fra en og en partikkel. Med dette instrumentet kunne en se hvor smal størrelsesfordelingen egentlig var.

Partikkelaktiviteten ved SINTEF/NTH var ikke spesielt stor før det hele tok av i 1979 da man fikk en opsjonsavtale med Dyno.

Og så til slutt vil jeg si: «Thanks heaven for little beads – they grew up in the most delightful way.»

– humring og latter i salen –

Stein Evensen: Takk for det! To av deltakerne her i dag, Geir Fonnum og Erlend Ragnhildstveit har brakt med seg kuler og de finnes ved det bordet i hjørnet. I kaffepausene kan dere få demonstrert kuler i praksis.

Men nå tilbake til deg, Berge. Det helt sentrale i prosessen som jeg forstår det, er «*svelling*». Og det er ikke bare lett å få tak i for en ikke-kjemiker. Jeg forstår det slik at man introduserer på grunn av forskjeller i overflatespenning monomerer inn i en partikkel. De kjemiske prosessene er slik at noe strømmer inn i partiklene. Da tenker jeg meg samtidig at det må jo være en overflate som bli *strukket* i betydelig grad. Hvordan håndterer man dette? Hender det at hele greia sprekker eller hva? Når det begynner å svelle, hvordan stopper man prosessen? Ja, jeg ser at folk smiler av meg rundt bordet, men jeg vil gjerne *forstå det* litt bedre. Så hvis du kan gi en enkel sjel forklaring på denne svelling-prosessen i svært enkle ordelag, så ville jeg være takknemlig.

Arvid Berge: Jeg skal forsøke. Vi ønsker at monomerer og andre stoffer som tilsettes i annet trinn skal bli absorbert i partikkelen. Og når det gjelder å utvide overflaten som du sier, er det riktig at strekk på overflaten også vil bidra til å holde igjen på svellinga. Så det kommer inn en overflatekomponent.

Ugelstad og medarbeidere har i et stort antall publikasjoner gitt detaljerte diskusjoner av svellingsproblematikken. Dette har vært til stor nytte for det eksperimentelle arbeidet i laboratoriet. Det er jo en del eksperimentelle triks som ikke er nevnt her. For å få inn det lavmolekylære og lite vannløselige stoffet kan man endre litt på sammensetningen i den ytre vannfasen, for eksempel ved å tilsette litt aceton eller alkohol i første trinn og så fjerne disse stoffer ved avdamping før en går løs på annet trinn. Man kan også benytte visse typer initiatorer som svellemiddel, og da har man jo initiatoren liggende der på forhånd, noe som er mye brukt. Ugelstad pleide å forklare enkelte fenomener på en litt annen måte. Det var mange som spurte



Figur 5: Tor Lea og Svein Ramstad. (Foto: Øivind Larsen)

hvorfor man skulle innføre svellemidlet i en egen operasjon (trinn 1). Han pleide å sammenligne, så vidt jeg husker, prosessen med et ekteskap. Det var ingen gagn ved å nyte ekteskapets gleder på forhånd ved å blande seg ute i den ytre fase. Det måtte skje inne i partikkelen – eller i kirka, da, for å si det sånn.

Stein Evensen: Da var det Fonnum, vær så god!

Geir Fonnum: Jeg har gleden av å jobbe sammen med mange kjemikere og biologer og har en annen måte å forklare Ugelstads svelling på. Det er ved hjelp av analogien med *osmose*. Du har altså en liten seedpartikkel, vi bruker en polystyrenpartikkel, dispergert i vann. Denne seedpartikkelen inneholder en organisk forbindelse som har så lav vannløselighet at den i praksis er vannuløselig. Deretter tilsetter du alle de monomerene du ønsker å få inn i seedpartikkelen. Det som er poenget er at det vannuløselige stoffet som er inni seeden ønsker å bli fortynnet – helt analogt med *osmose*. Så monomeren din må da diffundere gjennom en membran – som her er vannet – og inn i seeden. Dette er drivkraften for prosessen og *bruken av det vannuløselige stoffet var Ugelstads oppfinnelse*.

Stein Evensen: Da var det Gilhuus-Moe!

Carl Christian Gilhuus-Moe: Arvid, du er en mann av få ord. Det er viktig før vi går videre i programmet å minne om din og din for tyve år siden avdøde *kone, Turid Ellingsens innsats*. Du var den *grunnsolide motpart* til en meget *empatisk* sjef. Og så hadde du en lykkelig forening med en kone som holdt journal. Jeg vet at John gjentatte ganger skulle gjenta ting hvor Turid kom og sa:

«Jammen John, det her har vi prøvd en gang før. Så det vet vi ikke går.»
Trekanten dere tre dannet var et vesentlig bidrag til suksessen.

Og så har jeg lyst til å be deg verifisere to utsagn, slik at vi får tegnet personligheten John Ugelstad på best mulig måte. Da han kom tilbake fra The Gordon Conference og hadde sitter og regnet på opptegnelsene, sa han:

«Du Arvid, kor dæm jug!»

Så forsvant han inn på kontoret, og gjorde de beregningene du har beskrevet. Så kom han ut og sa,,

«Æ e itj geni, æ, Arvid. Men det e itj langt fra!»

Takk!

Stein Evensen: Ja, Berge. Har du kommentarer?

Arvid Berge: Nei, det vil kreve ei hel bok å ta opp de enkelte situasjoner, så det går ikke. Jeg fikk for eksempel overhøvling én gang, og det var når jeg satte'n ut av fotball-laget.

– latter –

Han hadde tidligere på formiddagen sagt at han kunne ikke være med fordi han skulle spille golf. Men ut på ettermiddagen så ville han være med likevel. Og da syns jeg det begynte å bli litt vanskelig, for det var folk som var bedt om å stille.

Stein Evensen: Jeg forstår at folk hadde jobbet med å lage partikler av denne type i mange år. Det var mange aktører på banen. Mange begavede mennesker hadde gjort forsøk. Var det ett bestemt ledd i fremstillingen som ingen andre hadde tenkt på som førte til braksuksessen, og i tilfelle hva var det?

Arvid Berge: Kunsten var å få inn mer byggesten i startpartikkelen. Og det var om å gjøre å ha et lavmolekylært stoff til stede. Skulle man se virkningen

av det lavmolekylære stoffet, så gjelder det å forstå enkelte termodynamiske prinsipper. Ugelstad begynte å regne på energibalanser, fri partiell energi og likevekt mellom faser. Så det hadde stor effekt. Men da han *sa* det, så var det jo selvfølgelig – da var det jo aldeles *opplagt* for mange folk, og da kom det jo inn enda mye mer protester.

Men egentlig var det en kombinasjon av flere kjente effekter som førte til resultatene. På 60-tallet hadde japanske farmasøyter klart å lage diffusionsstabile dråper ved å ha et lavmolekylært stoff inni dråpene. Transport av materiale foregår på molekylær basis ved diffusjon gjennom vannfasen. Men det kom ikke sånn over natta, det var en kombinasjon av små effekter innen overflate og kolloidkjemi og polymerkjemi.

Sven Widmalm: Jag undrar om du kan säga något om varför intresset för det här var så stort. Å ena sidan så har jag sett att Ugelstad själv säger att han hade ingen aning om vad dom här kulorna skulle kunna användas till, vilket låter väldigt konstigt. Att han såg det som ett rent grundforskningsprojekt. Det låter som en sån där sak som man säger, men kanske inte nödvändigtvis att det stämmer överens med verkligheten. NASA ville satsa på det här, med han höll på med den här typen av teknikutveckling sedan femtitalet. Men samtidigt var det inte självklart att det skulle kunna bli en kommersiell succe. Så jag undrar kanske egentligen vad som var den huvudsakliga drivkraften bakom dom ansträngningar att tillverka monodispersa kulor vid den här tiden och även tidigare.

Arvid Berge: Hvis man ser på tidlige NASA-rapporter som er skrevet fra Marshall Space Flight center i Alabama, var intensjonen å bruke slike kuler til diverse former for kalibrering. Men fordi de bare hadde klart å lage kuler i liten skala, så var ikke alt mulig. Skal man fylle kromatografikolonner, trenger man litt mer stoff. Men det var ikke så mange ideer som var forsøkt. Situasjonen endret seg da magnetisk materiale kom på banen. Men det hadde han tydligen inte tänkt från början.

Arvid Berge: Det var en veldig hektisk og travel periode som først tok av i 1979 med opsjonsavtalen med Dyno. Første år laget vi hundre kjøringer av ulike partikkeltyper. Det var ganske mange partikler.

Stein Evensen: For å penetrere det spørsmålet som Widmalm reiser, for jeg har akkurat undret meg over akkurat det samme. Er det korrekt at John Ugelstad reiste rundt og falbød kulene og var selv lite bevisst på hva de

kunne brukes til? Eller er dette en omskrivning i ettertid som skal bidra til å forflate litt av hans innsats?

Arvid Berge: Han hadde ingen bakgrunn i immunologi, for eksempel. Så de medisinske applikasjonene var fullstendig ukjente for ham. Han var i utgangspunktet egentlig litt imot at vi skulle spre oss for mye, også mot medisin. Det tok jo ganske lang tid det å oppgradere seg ved for eksempel å lese bøker i immunologi. Det gikk en stund før han fikk øynene opp for hva som lå i medisinen av muligheter. Det får vi kanskje høre om i senere foredrag.

Stein Evensen: Takk for det! Jeg ser det er noen som ønsker ordet, men de får vente litt. Det blir sikkert mulighet senere. Da går vi videre, og neste på programmet er Svein Ramstad. Hva kan vi bruke kulene til er hva vi nå får høre mer om og om Dynos innsats på det feltet. Vær så god, Svein Ramstad!

Hva kan vi bruke kulene til? Dyno kommer på banen.

Svein Ramstad: Ramstad, forskningssjef ved Dyno 1968 til 1992. Maling- og lakkbindemidler løst i white-spirit var en stor produktgruppe i Dyno Industrier. Organiske løsningsmidler var på vei ut og vannbaserte systemer på vei inn. Dyno besluttet på slutten av sekstiårene å være med på denne trenden. En egen gruppe på laboratoriet ble opprettet for dette formålet med sivilingeniør Arne Jørgedal som leder. Gruppen fremstilte fra 1970 malingdispensjoner med egne resepter ved emulsjonspolymerisering. Denne polymeriseringsmetoden var ny hos oss, men Jørgedal hadde erfaring fra Norsk Hydro. Vi begynte med våre egne polyvinylacetatdispensjoner. Siden så kjøpte vi lisens fra Du Pont på velrenommerte akrylatdispensjoner som ga skikkelig bra maling.

John Ugelstad hadde hatt mange konsulent oppdrag for Dyno tidligere og med gode resultater. Han var også SINTEF's konsulent. Ugelstad og hans medarbeidere hadde stor kompetanse nettopp på emulsjonspolymerisering. Gjennom oppdragsforskning som Ugelstad gjorde for Dyno, fikk vi verdifull hjelp med tilpasning med våre nye malingdispensjoner og hjelp med å løse problemer som kunder kom til oss med.

Dynos gruppe undersøkte muligheten for oppskalering av Ugelstads prosesser fra kolber på 1 til 150 l og siden til 5000 l i fabrikkmålestokk. Dyno hadde velegnet apparatur som kunne brukes til disse tingene som for eksempel en trykkmogenisator som var veldig viktig.

Samarbeidet med SINTEF og Ugelstad gikk på oppdragsbasis og gjaldt egentlig bare malingdispensjoner. SINTEF/Ugelstad tok ut mange patenter i det aktuelle området. Per 17.11.1978 hadde Ugelstad patenter på blant annet tre metodeområder som Dyno var interessert i:

- Fremgangsmåte for fremstilling av Latex – (fortsett maling i tonn-størrelse)
- Oligomermetoden – fremstilling av svellede partikler
- Fremstilling av store monodisperse partikler – det kaller vi for MPP (Monodisperse Polymer Particles) for ordens skyld.

Det var nå mye snakk om store MPP, og det kunne Ugelstad lage. En tidsbegrenset opsjonsavtale med SINTEF ga Dyno rett til å fremstille MPP og teste markedet igjennom 1979, for siden å ha mulighet til å kjøpe alle rettighetene. En prosjektgruppe for dette ble opprettet 06.03.1979, og besto av fire fra Dyno og fem fra SINTEF. Undertegnede var hovedansvarlig for prosjektgruppen og Ugelstad faglig ansvarlig. Pr. 10.09. 1979 forelå godkjente prøver av 11 forskjellige størrelser, MPP fra 4,6 μ til 18 μ i mengder fra 15g til 300g tørrstoff. Dette var verdensrekord, absolutt.

Markedsinformasjon som vi arbeidet etter var: *kalibrering, avstandselementer, tonere for film, kromatografikolonner, ionebyttermasse, diagnostikk, depotmedisinering, kontrastmiddel for MR* – altså magnetisk resonans –, *metallbelagte kuler for elektronikk, og friksjonsnedsettende middel.*

Rhone Poulenc og Dow Diagnostics kunne på dette tidspunktet kun levere små mengder MPP opp til 2 μ til en svært høy pris. Begge selskapene ønsket å samarbeide med oss. Jeg vil også nevne NASA og John Vanderhoff's fremstilling av MPP i Spacelab 83.

1979 ble et spennende år. Det ble sendt ut en mengde prøver og mange av tilbakemeldingene var svært positive. Mange forskere rundt om i verden hadde ønsker om ulike partikkeltyper, noe som Ugelstad ofte kunne tilfredsstille. Det kunne gå på overflatebehandling, sammensetning og porøsitet. Kromatografi var et opplagt markedsmål og utprøving førte til en lisens til Pharmacia.

Fra 1982 begynte tanken om magnetiserbare partikler å bli aktuelle. Dette lå utenfor det området Dyno hadde kjøpt rettigheter til. Vi fikk da en tilleggsavtale for dette. Ugelstad samarbeidet til å begynne med Dr. Rembaum, Dr. Kemshead og Dr. Nustad. Ugelstad var ikke lenger bare en dyktig kjemiker. Han var også kommet godt inn i immunologi.

Dyno kjøpte alle rettigheter til magnetiske MPP som ble et stort prosjekt og krevde en egen organisasjon. Det ble laget en foretningsplan i 1983, og MPP ble skilt ut som et eget forretningsområde med navnet Dyno Particles.



Figur 6: Ruth Schmid, Gunnar Kvalheim og Øivind Larsen. (Foto: Turid Jensen)

Håkon Haugen tiltrådte som leder sommeren 1984. Dyno Particles ble registrert som eget selskap 7.7.1985 med Dyno som 100 % eier.

Arbeidet med de magnetiske kulene til bioteknologiske formål gikk på flere hold, men endte opp med en samarbeidsavtale mellom Dyno og Apotekernes Laboratorium (AL). Samarbeidet gikk videre til dannelsen av et nytt selskap DYNAL på 50/50 basis.

De 10-12 årene jeg arbeidet i kulemiljøet er uten tvil de mest interessante og morsomste årene i mitt yrkesliv. Samarbeidet Dyno/SINTEF var eksemplarisk. Samarbeidet og samværet med Ugelstad var utrolig givende på mange måter:

Jeg får også prøve meg litt med poesi:

Piet Hein kunne godt ha tenkt på Ugelstad da han skrev sitt Gruk:

Den Guds klarsyn faller på
Han ser det store i det små.

Stein Evensen: Mange takk, Ramstad. Kommentarer og spørsmål til Ramstad?

Geir Fonnum: Det hadde vært fint om du kunne utdype hvilken jobb som måtte gjøres for å skaffe penger til Dyno Particles og til DYNAL. Hvem var det som bestemte, hvem var det som satset? Jeg vet at Håkon Haugen kjempet for å kunne drive Dyno Particles videre.

Svein Ramstad: Ja, det var problemer. Vi hadde én sjef som lurte fælt på om vi spanderte nok, mens en annen betydningsfull person sa:

«Nå må vi slutte med dette, vi skal ikke lage små kuler i gramkvantitet, vi selger hundretusen tonn lim osv. – vi selger ikke i under tankvogn-størrelse.»

Så det var problemer! Men vi fikk Forskningsrådets støtte på én million hvis jeg kunne greie å skaffe én million fra Dyno. Det greide jeg, og da var vi i gang.

Sven Widmalm: Jag frågar på svenska: Vem fick kulorna?. *Kulor* betyder *pengar* också på svenska. Vad jag är ute efter är hur man hanterade denna patentfrågan i samverkan mellan forskare och företag. Jag har ju själv undersökt i viss utsträckning relationerna mellan institutioner för biokemi som höll på med separationsvetenskap och gelfiltrering och affinitetskromatografi och såna saker i Pharmacia och en del andra företag. Där bildade man runt 1970 ett speciellt företag för att hantera den här kommersen, alltså trafiken mellan å ena sidan en akademisk forskargrupp och å andra sidan framför allt Pharmacia, men också en del andra företag. Man bildade ett företag som hette TBF, Tillämpad Biokemisk Forskning. Det var dom som ägde patenten och sen betalade ut till forskarna enligt, ja, hur dom själv bestämde. En hel del utav pengarna gick också in i forskningen, så att man delade upp den här mellan å ena sidan forskarna som privatpersoner å andra sidan forskargruppen. Och det var inte en enkel sak därför att det här var nån ting helt nytt i den här tiden. Man visste inte riktigt hur man skulle göra det. Så kom man fram til en modell. Så jag undrade hur man gjorde i Trondheim.

Svein Ramstad: Arvid Berge kan svare bedre på det. Det var alltid spørsmål om patenter, og det var alltid noe som skulle betales. En måtte lirke det til på et eller annet vis, men det var vel SINTEF som organiserte det hele. Noen av oss var utrolig sikre på at det her ble noe av. Mens noen andre de var litt skeptiske.

Stein Evensen: Oppklaring fra Widmalm og kanskje også Berge vil svare?

Sven Widmalm: Jag undrar om pengarna – vem fick inkomsterna från dom här patenterna? Gick dom tillbaka inom forskningsverksamheterna eller var dom så att säga mer i form utav privatekonomiska uppgörelser mellan forskarna eller företagen eller – ?

Svein Ramstad: Dette får Arvid Berge forklare.

Arvid Berge: Det var satt opp avtaler mellom oppfinnere og SINTEF. Vi brukte i inntjeningsfasen utrolig mye penger på å anskaffe utstyr. Det var veldig viktig å få bygd seg opp så vi kjøpte et stort antall mikroskoper, vi kjøpte celletellere, og vi hadde også en stor gammateller med karusell som kom i sving når det begynte med proteininteraksjoner og celler etc. etc. Vi hadde også lagt ut en del, så vi brukte en god del penger til å betale tilbake det vi skyldte Forskningsrådet på PVC-sida. Det var jo penger ut av systemet igjen. Men i det hele så var det jo satt opp faste kontrakter med blant annet hva man kunne få på privatsiden.

Stein Evensen: Da er vi ferdige med replikkordskiftet. Jeg har tre på listen, det er Gilhuus-Moe, det er Schmid og det er Fonnum. –Jeg nevner at Håkon Haugen er blitt invitert til dette seminaret, men han kunne ikke delta. Da er det Gilhuus-Moe.

Carl Christian Gilhuus-Moe: En oppfølgingskommentar til dette med finansiering. Etter at jeg var kommet godt i gang med DYNAL, så møtte jeg Anton Merckoll som var sjef i Dyno før Ragnar Halvorsen. Han var din sjef, Svein Ramstad. Han gjorde det klart at jeg måtte ha følgende budskap til et møte som dette: Hvis noen i ettertid skulle skrive en bok om hva som skjedde, og Merckoll blir tillagt æren for visjonær handling ved å bringe dette inn i Dyno's eie, så er det feil. Den eneste årsak til at Merckoll sa, ja, var for å få Svein Ramstad ut av Merckoll sitt kontor. Og ditt *stamina* for å få dette igjennom, Svein, har alltid imponert meg. Gjentatte ganger ble du ved store strategisamlinger i Dyno omtalt som Dynos *dyreste mann*. Og i ettertid har de som sa det, holdt klokkelig munn.

– latter –

Takk!

Svein Ramstad: Jeg kan bare si takk!

Stein Evensen: Da var det Schmid.

Ruth Schmid: Det er en kommentar til hvordan pengene ble fordelt. Det var klare avtaler i SINTEF-miljøet. Ca en tredjedel av lisensinntektene kom tilbake til det forskningsmiljøet som hadde utviklet partiklene direkte på SINTEF. Pengene ble brukt først og fremst på utstyr, og så littegrann på helt nye forskningsideer for å prøve ut nye plattformer..



Figur 7: Erlend Ragnhildstveit, Ruth Schmid og Gunnar Kvalheim. (Foto: Øivind Larsen)

Geir Fonnum: I lisensavtalen mellom SINTEF og Dyno Particles lå det en avtale om at Dyno Particles skulle utføre mye av forskningen på mono-disperse partikler hos SINTEF. Det gjorde at SINTEF hadde mange forskningsprosjekter gjennom mange år. Jeg vet ikke hvor mange personer på fulltid, men det var mange. I ettertid syns jeg at den balansen i *forskningsinnsatsen* i Dyno Particles og SINTEF, var trukket for langt over mot SINTEF. Jeg ser i dag at hvis Dyno Particles hadde tatt av mer av forskningen på et tidligere tidspunkt, så ville de hatt et bedre teknologisk grunnlag til å oppskalere prosessene og kanskje også finne nye produkter og prosesser. Det er lett å være etterpåklok, men jeg tror at Dyno Particles skulle utført mer av forskningen selv. Jeg tror det hadde vært en fordel for bedriftsutviklingen.

Stein Evensen: Ja, da har vi ingen flere på talerlisten. Vi som har jobbet mye med forskning husker at bak alle suksesser finner man alltid mye som mislyktes. Var det tidspunkt dere lurte på om dere måtte gi opp – eller var det bare suksess hele veien?

Svein Ramstad: Vi var veldig optimistiske. Og det vi vel hørte med størst interesse på, var anvendelsen i medisinen. Ellers er det klart at vi gikk i vannet på en del ting. For eksempel når en ingeniør hos «HansenVakuum-

rør» hadde lest om oss i Teknisk Ukeblad og funnet ut at det fantes små kuler som var akkurat like store. Han skulle lage store Liquid Crystal Display for alle fotballbaner og alle biler og alt mulig. Han trengte avstand mellom to glassplater eller tre eller fire filmtyper eller noe sånt, om han kunne få en prøve?

– Jada, det kan du få. Hvor mye var det snakk om at han ville ha?

– Ja, egentlig så hadde han tenkt seg åtte stykker, sa han.

– Latter –

Vi klarte heller ikke å utnytte kulenes optiske egenskaper.

Stein Evensen: Jeg forstår det. Da var det Fonnum, deretter Natvig.

Geir Fonnum: Et av prosjektene som ikke gikk så bra, var samarbeidet med Nycomed. Vi startet utviklingen av kontrastmiddel, MR-kontrastmiddel. Det var magnetiske partikler i en væske som pasienten rett og slett skulle drikke. Det skulle gjøre at tarmbevegelsene ble borte så en kunne ta MR av organene som dels er dekket av tarm. Poenget var at hvis tarmene beveget seg for mye så du fikk ikke klare bilder. Vi leverte produktet til Nycomed og dette ble solgt som et slags *forskningsprodukt*, i veldig mange år. Det ble lagt ned ganske mye penger i utviklingen og i produksjonen av dett kontrastmiddelet. Men det kom aldri ut som et godkjent produkt, så vidt jeg vet, da. Den teknologiske utviklingen gikk videre. MR-instrumentene fikk bedre teknologi og ble såpass mye forbedret at man trengte ikke dette produktet lenger. I år 2000 ca. så ble produksjonen av kontrastmiddelet lagt ned.

Jacob B. Natvig: Fonnum, du nevnte at Dyno vurderte å satse på mer forskning. Har det fått noen konsekvenser for hva Dyno Life Technologies gjør av forskning i dag?

Geir Fonnum: Jeg tror ikke det har noen betydning for forskningen i dag. Men Dyno Particles ble et selskap som drev oppskalering og produksjon. Vi fikk for eksempel overført en prosess fra SINTEF som Roche krevde å få oppskalert. Det skulle foregå på tre måneder. De fleste vil si at en så komplisert prosess burde ikke vært mulig å gjennomføre på den tiden som sto til rådighet. Det ble gjort feil på den tiden som firmaet har brukt femten årsverk på å rette opp. Men i forhold til forskning som utføres i dag, så ser jeg ikke at det har vært noen problemer.

Jacob B. Natvig : Mitt spørsmål er hvordan står Dyno Life Technologies i dagens situasjon? Det kommer vi muligens mer tilbake til, men –

Geir Fonnum: Ja, nå sitter jo også Erlend Ragnhildstveit her. Du kan kommentere du og. Det er ofte vanskelig å drive forskning fra Norge. Vi anses for å være dyre, noe vi ikke er i virkeligheten, og vi har greid oss bra. DYNAL er en av de «site»-ene som ledelsen ser på som interessante fordi at vi har et verktøy å selge til utrolig mange applikasjonsområder. Vi var så langt i dag bare vært innom et *fåttall* av de applikasjonsområdene. Nettopp det at vi kan serve alle de seks-sju divisjonene i Life Technologies med partikler som de videreutvikler gjør at vi står i en unik situasjon. Vi kan alltid klage over at det ikke gis nok penger til forskning, men stort sett så kommer vi bra ut.

Stein Evensen: Det er replikk her fra Natvig, kanskje også replikk fra Ragnhildstveit etterpå. Men først Natvig.

Jacob B. Natvig : En av de overraskende ting som jeg ikke var klar over før vi begynte å jobbe med dette seminaret, er at de nye stormaskinene på medisinsk kjemi nå er avhengig av *kuler*. Og at denne utviklingen har nedsett tiden for besvarelser fra 24 timer til noen få timer.

Geir Fonnum: Den største økonomiske suksessen er bruk av magnetiske partikler i *in-vitrodiagnostikk*. Ved å feste et antistoff på partikkeloverflaten, kan man trekke ut et antigen og etterpå detektere antigenet med kjemoluminiscens. Dette er teknologien som brukes i alle de store sykehuslaboratoriene der instrumenter på 2-4 meter kan ha paneler på kanskje hundre og mer diagnostiske assays som utføres på en maskin. Ut fra beregningene vi gjør på mengder partikler vi produserer, tror vi at det analyseres et eller annet sted mellom en halv milliard og en milliard blodprøver verden over som bruker *våre* magnetiske partikler.

Stein Evensen: Da tror jeg vi bare skal runde av. Det var først en replikk fra Ragnhildstveit og deretter avslutter Schmid før vi tar pause.

Erlend Ragnhildstveit: Spørsmål ble reist om hvordan Life satser på forskning, – slik jeg forstår, *grunnforskning*. Jeg kjenner bare tiden etter at man ble kjøpt opp av Invitrogen. – Vi har sett en tendens til at det lenge har vært mer fokus på *development* enn på *research*. Strategien skifter nå i favør av å tenke mer langsiktig og styrker behovet for å få mer grunnforskning på plass igjen.

Ruth Schmid: Det var egentlig mer et spørsmål. Det at man investerte virkelig på Lillestrøm og bygget fabrikk, det førte til at vi har nå i Norge en infrastruktur for å lage disse partiklene. Er ikke det litt avgjørende for at man fortsatt har denne biten i Norge? Ellers ville alt bare blitt flyttet til et annet sted i verden.

Geir Fonnum: Ja, absolutt. Fordi vi er så sterkt på banen innenfor *in-vitro-diagnostikk*, vil alle kundene måtte revalidere sine diagnostiske assay hvis produksjonen blir flyttet. Prisen for denne prosessen er anslått til mange hundre millioner kroner. Det gjør at vi sitter ganske trygt.

Øivind Larsen: Jeg har et kort spørsmål til Ramstad. I din siste replikk nevnte du noe om optiske egenskaper ved kulene som ikke ble utnyttet. Av hensyn til leserne av referatet, kan du bare knytte noen setninger til hva det gikk ut på?

Svein Ramstad: Ideen var å lage en ny type optisk hukommelse (sammenlign med en CD). Kulene ble fordelt regelmessig på et underlag som det var lett å brenne hull i med en laserstråle. Hver kule ble betraktet som en konveks linse. En laserstråle loddrett på underlaget ville brenne et hull rett under hver kule, et senterhull. Sendes strålen med en annen vinkel mot underlaget vil man kunne brenne hull med et visst mønster (avstand) i forhold til senterhullet.

Stein Evensen: Jeg takker alle som har deltatt i denne sesjonen. Det er nå en kvarters pause.

Jacob B. Natvig (ordstyrer): Kjell Nustad var en av de første som møtte Ugelstad med utfordringen: hva kan vi bruke disse kulene til innenfor medisinen? Vær så god, Kjell Nustad!

Starten på den medisinske bruken

Kjell Nustad: Jeg leste Aftenposten den 24. juli 1980 som inneholdt et intervju med Ugelstad.. «*SINTEF med verdensoppfinnelse*» var den første overskriften. Og under der: «*Små kuler gir store penger*». Pengespørsmålet som lå i overskriften var antakelig at man kunne spare mye ved å lage kulene på jorda fremfor å dra ut i verdensrommet. I artikkelen sier Ugelstad at:



Figur 8: Frode Vartdal og John Kemshead. (Foto: Øivind Larsen)

«Jeg kom på ideen over natten, og den var så enkel at et barn kunne ha gjort det.»

Det måtte i tilfelle være et vidunderbarn, men han var da ca. 60. Det fokuseres på forskere under førti. Han var en forsker på rundt seksti. Og det er derifra og ut han gjør de store tingene.

Takket være Arvid Berge har jeg brevet som jeg sendte ham og Aftenpostens utklipp og har lest dem begge grundig. På det tidspunktet i 1980 hadde Ugelstad følgende tanker om bruk av kuler: *kalibrering av partikeltellere, bestemmelse av hvor store partikler som kan filtreres ut fra sirkulasjon i patologiske situasjoner*, og så hadde han faktisk *diagnostisk bruk i medisinske analyser*, og som det fjerde, *avstandsdelere for film*.

Kulene kom nærmest som manna fra himmelen til oss. Vi var i gang med å lage tumormarkøranalyser basert på polyklonale antistoffer og lette etter en solid fase å henge antistoffene på. Vi hadde prøvd partikler fra Bio-Rad og Amicon, men fordi jeg hadde vært i USA og brukt mye cellulose, så var det faktisk cellulosepartikler jeg endte opp med bl.a fordi de var veldig billige. Jeg ante at her hadde vi muligheten for å prøve oss på en ny type partikler.

Den verdensberømte professor turde jeg ikke ta kontakt med, men jeg hadde en venn fra hjembygda mi på NTH, Karl Schjetne, som tilfeldigvis også hadde gått sammen med Arvid Berge på «Katta». Så jeg sendte brevet via Karl Schjetne og skrev; kan ikke du prøve å få kontakt med denne interessante professoren på høyskolen? Brevet inneholdt fire punkter:

- At jeg ville ha partikler med egenvekt som gjorde at de ble stående i suspensjon i fra to til fire timer fordi det trengte analysene våre som regel. Ideelt sett så kunne de gjerne stå til neste dag.
- Kulene måtte kunne samles ved sentrifugering med en enkel sentrifuge, 1500 G i ti-femten minutter.
- Kulene måtte ha en kjemi som tillot kjemisk binding av antistoffet, gjerne via en kjede på en seks til tolv karbonatomer, og den kjemiske strukturen måtte være stabil og gi best mulig orientering av antistoffene.
- Deretter ramset jeg opp en hel rekke av analyser som kunne brukes for å evaluere dette.

Artikkelen inneholdt en ingress som jeg mislikte veldig. Det sto at Dyno hadde gjort en avtale om at overflatekjemien skulle videreføres i USA. Jeg protesterte og sa at jeg skulle gjerne gjøre det slik at vi prøver å utvikle den overflatekjemien her i Norge og ikke overlate dette til amerikanere.

Resultatet var at jeg fikk en telefon fra Ugelstad øyeblikkelig, og det fortsatte med mange telefoner. Han gikk ikke bare fra kontor til kontor, men han tok også telefoner og ringte verden rundt og presenterte sine ideer, ustopkelig i sin tankevirksomhet. En morsom ting som jeg husker fra da vi reiste rundt og prøvde å selge kuler var at han holdt hånden opp og sa, «Excuse my ignorance» – og så kom det et *veldig presist og godt spørsmål*. Han ble faktisk veldig god på mange felter som han hadde ingen greie på da han startet ut, han fanget opp litt her og litt der, og så satte han det sammen. Han var en intelligent og fenomenal person.

Vi fikk en strøm av partikler. Og prøvde faktisk alle de kjemiske koblingsmetoder jeg var i stand til å prøve. Og snublet inn i *tosyl aktivering av hydroksylgrupper*. Og av en eller annen grunn så ble det den *beste orientering av antistoffene* målt ved *antistoffenes evne til å binde antigenet*. Det kunne vi gjøre fordi vi jo hadde radioaktivt merkede antistoffer. Vi visste hvor mange antistoffer som satt på overflaten, og vi kunne måle hvor god bindingsegenskapene var i forhold til det enkelte molekyl. Og så hadde vi hele tiden, ikke-spesifikk *bindings* som den virkelige testen på at noe er virkelig godt, det vil si binding av analytt til kuleoverflate som ikke har spesifikke antistoffer.

Immunoassay ble et hjelpemiddel for gruppen på SINTEF i modifisering av overflater. Og det er antakelig der vi hadde mest glede av hverandre.

Dessuten begynte vi å forstå at *den gode orientering på tosylgruppene* var *hydrofob binding*, og at den hydrofobe bindingen gikk på at Fc-delen på det antistoffet som skulle bindes, var partielt denaturert. Det der var noe som Gilhuus-Moe nektet meg å snakke mye om. Kontrollen med kulenes egenskaper hadde stor verdi for senere salg av kuler.

Da de *magnetiske partiklene* kom, så gjentok prosessen seg fordi det gjaldt å finne egenskapene som skulle til for at en magnetisk partikkel er god i forhold til en celleoverflate. Det er lav ikke-spesifikk binding, og evne til å binde antistoff med en god orientering og en god funksjon. Derfor var fortsatt immunoassay en god måte å teste magnetiske partikler på. Vi hadde i en lang periode godt samarbeid med Dyno Particles. XP-partikler ble sendt oss og vi testet. Deretter ga vi beskjed; jo, dette holder mål, eller disse holder ikke mål.

Men vår orientering ble derfor å koble antistoff til kuler og sende dem til Steinar Funderud eller Gunnar Kvalheim. Vi hadde også en flott periode med Håvard Danielsen som så på den cellulære interaksjon mellom en partikkel som har bundet et antistoff som er spesifikt for en celle, og hva som skjer over tid. Denne fagocytoseprosess var veldig vakker og svært interessant.

Til slutt noen ord om en argentiner som het Jose Milan. Han kom vandrende inn på laben med det første monoklonale antistoff jeg har arbeidet med. Det var et mus-antiplacenta alkalisk fosfatase. Han er i dag en av de store inne alkalisk fosfatase-feltet i verden, og var også den gangen en smart person. Han sammenlignet kinetikken av partikler med en mikrotitrerbrønn og kontrollerte det slik at han hadde eksakt samme mengde antistoff på partiklene som han hadde i brønnen. Han så at partiklene var i stand til å fjerne all alkalisk fosfatase i løpet av fem til ti minutter. Han sier ti minutter i artikkelen, men han har alltid sagt *five*, så da kan jeg si *fem* her også. Så kunne han bruke de raske bindingseffektene av partiklene til å finne ut hvor langsom brønnen var, nemlig ved å ta ut prøver, inkubere med partikler og se hvor mye som var igjen i brønnen. Brønnen var tom etter 24 timer. Denne kjempeforskjellen var en av de tingene som de store kommersielle firmaene på et tidlig tidspunkt fattet interesse for, og som gjorde at de gikk bort fra mikrotitrerplatene som var den store plattformen opptil da. Gradvis ble det bygget maskiner for å automatisere magnetiske partikler i immunoassay. I dag har vi lagt ned våre egne analyser på mikrotitrerbrønner og kjøper kommersielle kit. Det er forferdelig, men – noen av dem har våre antistoffer på seg. Da får vi jo litt royalty.



Figur 9: Stein A. Evensen, Christoph Gradmann og John Kemshead. (Foto: Øivind Larsen)

En annen egenskap ved kulene, nemlig *konsentreringseffekten*, er også viktig. Jose Milan kjørte fra femti mikroliter prøver til tusen mikroliter hvilket jo er en formidabel konsentreringseffekt som kan brukes. Milan kunne måle alkalisk fosfatase på et helt normalmateriale, også de som hadde veldig, veldig lave konsentrasjoner og se at sensitivitetsforskjellen mellom å gjøre det på den ene eller på den andre måten var ca. 100 ganger. Dette er en av mange gode egenskaper ved kulene.

Perioden vi fikk lov til å jobbe sammen med SINTEF, Ugelstad, Dyno, DYNAL og Dyno Particles er den rikeste utviklingsperiode jeg og vårt laboratorium har hatt.

Takk!

Jacob B. Natvig : Ordet er fritt. Jeg begynner med et spørsmål. Hvor raskt gikk overgangen fra mikrotiterplater til kuler? Og gikk det smertefritt sånn at det var en naturlig overgang? Etter mitt skjønn har kanskje tidsaspektet vært veldig avgjørende. Man gikk fra en tidsfase på opptil ett døgn for å oppnå balanse mellom antigen og antistoff med *microtiterplater* til kulene der det går på fem minutter.

Kjell Nustad: Hvordan dette utviklet seg, kan DYNAL bedre tallfeste gjennom salgstallene. Vi var en liten lab og greide ikke å automatisere det selv. Det måtte bygges en maskin omkring magnetiske kuler før dette ble *ordentlig*. Vi prøvde oss på noe, men det ble aldri bra nok. Det var en kjempeomlegging og måtte nødvendigvis ta tid å legge om konseptet fra å bygge *alt omkring microtiterrbrønnen* til å bygge *alt omkring magnetiske partikler*. DYNAL kan svare bedre.

Carl Christian Gilhuus-Moe: Jeg husker godt hva du ikke fikk lov å si. Jeg husker godt bevisstgjøringen av hva som er *secret knowhow* og hva som er *patentert knowhow*. Det var mye vanskeligere å komme i gang på immunoassay enn jeg noen sinne hadde trodd. Det var betydelige motkrefter fra instrumentprodusenter og testbrønnprodusenter. Jeg kommer tilbake til dette i min fremstilling om hva vi lyktes med først og i hvilken grad vi klarte å lykkes. Det var det japanske selskapet Shionogi som etter tre års hard innsats, fem år etter at vi hadde startet DYNAL, til slutt begynte å prøve immunoassays kommersielt. I ettertid er alt så mye enklere, når man først har forandret instrumenteringen. Da ser man fordelene i et klart lys.

Jacob B. Natvig: Det var Fonnum først. Og så ba du om ordet, Steinar Funderud.

Geir Fonnum: En kommentar til hvor lang tid det tar: Fremdeles er det firmaer som gjør om sine assays til magnetiske partikler. Så den overgangen foregår ennå.

Ellers, av de seks-sju største diagnostikkfirmaer i verden, er det bare *ett firma* i dag som *ikke* bruker magnetiske partikler.

Jacob B. Natvig: Steinar Funderud!

Steinar Funderud: Det er flere som lider av beskjedenhet her inklusive min sidemann. Samarbeidet mellom Kjell Nustad her og SINTEF ved Nustad var helt viktig for å komme fram til riktig kule – og kuleoverflate. Det kom jo tiltalls kulevarianter til deg, Kjell, som du testa ut. Æres den som æres bør. Kjell Nustads innsats var svært viktig for å komme fram til riktig kule. Takk!

Ruth Schmid: Jeg har et spørsmål til deg, Kjell. Hvor viktig var det at monoklonale antistoff ble funnet sånn omtrent samtidig med kulene? Hadde

kulene hatt samme suksessen hvis det ikke hadde fantes monoklonale antistoff?

Kjell Nustad: Du har helt rett. Vi startet opp med de polyklonale, riktignok affinitetsrenset – sau antikanin antistoff som ble en universalkule som kunne ta praktisk talt alle våre kaninantistoffer som bærere. Å legge antistoffet på toppen av et annet antistoff viste seg i mange situasjoner å være mye bedre enn å koble et antistoff direkte på kuleoverflaten. Men det er klart for immunassays i alminnelighet har de monoklonale hatt enorm betydning. Uten dem ville vi stått på en helt annen grunn i dag. Det var de metriske analysene ved sin hurtighet som gjorde at immunassay kunne bli brukt i den kliniske hverdag. Kulenes kinetikk gjorde at analysene kan skje ekstremt hurtig.

Frode Vartdal: Vi som var så heldig å få teste de kulene som Kjell Nustad hadde kvalitetssikret i celleassay, vi er nokså sikre på at hadde ikkje vi hatt de monoklonale antistoffer så hadde ikkje dette blitt et stort produkt innenfor cellulær immunologi. Det er mitt synspunkt.

Jacob B. Natvig: Jeg har en kommentar selv. Jeg kjente personlig César Milstein som var både en nær venn og bekjent gjennom internasjonalt arbeid. Alle kan takke ham for at han nektet å patentere sine monoklonale antistoffer, slik at de ble tilgjengelig for hele verden. Han fikk i sin tid reprimande av Maggie Thatcher fordi han ikke hadde patentert dem. Tenk hva DYNAL og Life Sciences og andre som lever av dette i dag, ville vært hvis han ikke hadde stått på sitt prinsipp om ikke å patentere. Dette er også en del av historien om kulene. Ja, ba du om ordet i sted, Kvalheim?

Gunnar Kvalheim: Jeg kan bare supplere det som ble sagt av Steinar Funderud, at Kjells (Nustad) rolle i denne utviklingen var helt uvurderlig. Jeg skal komme litt tilbake til det i mitt innlegg.

Tor Lea: Sammenfallet med monoklonal antistoffteknologi var selvfølgelig veldig viktig. Vi hadde selv på slutten av syttitallet klart å etablere denne metodikken i laboratoriet. Men vi hadde samtidig veldig grundige kunnskaper om polyklonale antistoffer og rensing av polyklonale antistoffpreparater. Første gangen jeg møtte Ugelstad var etter et møte på Radiumhospitalet som Kjell kalte inn til. Han var på jakt etter anvendelser. Han holdt et entusiastisk foredrag hvor han viste kuler i alle mulige størrelser. Han viste da farvede kuler og fluoriserende kuler osv. og spurte rett og slett:

«Ser dere noen muligheter for å anvende dette? «

Og det er klart, vi så muligheter! Ikke minst fordi at jeg hadde sammen med en stipendiat, Torstein Egeland, publisert en artikkel hvor vi benyttet okse-blodlegemer, eller blodlegemer fra ku. Vi kobla antistoffer til blodlegemer fra ku for å bruke dette til celleseparasjon. Vi benyttet oss av den gamle norske oppfinnelsen med gradientsentrifugering. Fordi røde blodlegemer sedimenterte raskere i en tetthetsgradient enn andre blodlegemer. Monoklonale antistoffer ble brukt i kombinasjon med polyklonale antistoffer og røde blodlegemer til celleseparasjon. Dette opplevde jeg var de første forsøkene på å anvende denne type teknologi.

Med Ugelstads kuler så vi muligheter med en gang. Dette ville være en fantastisk anledning! Vi var heldige som fikk være en forsøkslabb for utprøving av magnetiserbare partikler for celleseparasjonsformål. På Institutt for Generell Revmatologisk Immunologi, Rikshospitalet, i samarbeid med Frode, prøvde vi ut en masse forskjellige partikkeltyper for celleseparasjonsformål. Det som var problemet med alle disse partiklene innledningsvis, var at de var ekstremt hydrofobe og bandt seg uspesifikt til alt som var av celler. Etter hvert dukker det opp en partikkel som begynte å vise noen av de egenskapene vi var på jakt etter, nemlig at partikkelen forholdt seg til spesifisiteten på det antistoffet som var på overflaten. Det het M450. Vi gjorde noen av de første forsøkene med M450 og publiserte den første artikkelen i «Scandinavian Journal of Immunology» hvor vi brukte John Ugelstads partikkel for celleseparasjon. Den gang så benytta vi ikke den kovalente koblingen som Kjell jobbet med. Vi benytta oss av passiv absorpsjon fordi disse partiklene var passe hydrofobe. De bandt «uspesifikt» biologisk materiale, proteiner inklusive antistoffer som vi hadde affinitetsrenset. Det viser seg at det å ta en IgG-fraksjon fra et polyklonalt antiserum, det ga ikke den effekten vi trengte. Vi måtte affinitetsrense det som kalles sekundærantistoffet før vi koblet det på partikkelen, og så ble det sensibilisert med det monoklonale antistoffet. Etter en blokkeringsprotokoll så fikk vi fram en partikkel som bandt fantastisk flott til cellene. Det var T-lymfocytter i humant blod vi var interessert i. Det var en fantastisk fin opplevelse den dagen vi satt i mikroskopet og faktisk så hvordan disse partiklene interagerer spesifikt med T-lymfocytter og ikke med andre cellyper i blodet. Det var for vår del gjennombruddet!

Jacob B. Natvig: Takk! Jeg har en kort kommentar. Før de gjennombruddene kom, så hadde jeg selv sammen med Stig Frøland vært involvert i å lage systemer for markører for humane B- og T-lymfocytter. Det var med

gamle metoder med interaksjon med blodlegemer fra sau for T-lymfocytter osv. Jeg skal ikke gå i detaljer.

Da er vi kommet til vår English Session:

We have already had a little snapshot into the UK through my old friend César Milstein, the discoverer of the monoclonal antibodies, and I mentioned the brave thing that he did not patent his invention. Immunology and science should be very thankful to him. But we are also very thankful too for having you here because you were the one who stood up first and said: «I want particles with magnetic properties». The word is yours!

Why we wanted magnetic beads

John Kemshead: Let me thank you for being here today. I consider it a great honour to come and talk to you about what happened in the past. And I know you've asked me to talk about the philosophy as to how the idea of using the monomagnetic separation came up. But I hope I am not going to disappoint you when I'm saying the fact that this is not some sort of monumental idea that just came out of the blue, it came out purely by accident. A series of coincidences happened that caused the development of this technology. And I think that's one of the most important points in scientific philosophy, that it brought together a series of people with different disciplines who happen to work together to create, in this case, what you see today, the monomagnetic particles.

I should also mention in terms of philosophy that another very important thing in this development was *trust*. When I remember my first meeting with John Ugelstad he came across a very young brash post doctoral fellow dressed in a very tatty jeans with slits in them. Needless to say John Ugelstad looked somewhat smarter than that. He had the ability to see beyond that and trusted me in terms of what I was saying to him. And equally I trusted him in terms of what he was doing. At that time I think, it is fair to say that John Ugelstad knew no medicine in terms of what we were trying to do. And equally I knew no thermodynamics. To his credit I think over the years John learned a lot about medicine. I have to say, I learned very little of thermodynamics.

I think the other thing that was very important in this development was that I was working at a scientific institute in London, the Imperial Cancer Research Fund, where actually I was given core scientific funding. This meant that I did not have to look for grant money every two or three years. As a consequence it was actually easy to put money into this project. I re-



Figur 10: Pausene var kanskje like viktige som seminaret – men da var det ikke lydopptak. Fra venstre John Kemshead, Erlend Ragnhildstveit, Ruth Schmid, Gunnar Kvalheim, Steinar Funderud, Øivind Larsen, Øystein Åmellem. (Foto: Turid Jensen)

member on one occasion having to go and stand in front of the director of the ICRF trying to explain why I wanted to buy an electromagnet in an institute that was focused on molecular biology and biochemistry. The whole idea of wanting to spend a significant amount of money on such an item was a complete anathema. But nevertheless, they did trust me and they believed in me.

Finally I should add one further point. It is a fact that in these sorts of developments where you work in the area of translational research it is very, very important and obvious that you cannot do it alone. You need to have the collaboration between industry and research to make progress. I think it is fair to say you never know where the world will lead you. If John Ugelstad today could see where this technology has gone, which is far beyond the field of oncology, I think he would be extremely proud.

So how did the development actually happen? As I said previously this occurred through a series of coincidences. I would not say accidents, I think coincidences. The first thing, I need to mention César Milstein. I was

actually one of the very lucky scientists back in the early days of my first post doc period to be introduced to César Milstein, and I actually worked for a small time in his lab learning the technology of how to make monoclonal antibodies. And I guess, at the time, this made me a valuable commodity within the post doc market because lots of people actually wanted to make antibodies at that time. I went to Imperial Cancer Research Fund as my second post doctoral fellowship to investigate a problem of a cancer called neuroblastoma. Neuroblastoma is a rare disease, but one that is really very significant for children who have it, because it metastasizes rapidly. At that time, but really still today, there is no satisfactory treatment for these children. Neuroblastoma in its stage 4 of the disease actually has a propensity to spread to the bone marrow. When this happens the cells can exist as either clumps or individual cells. When they are there as individual cells within the bone marrow, it is very difficult for a pathologist to distinguish between a normal blood and a tumor cell.

This was very important in the treatment of these children, because the only option to a treatment at that time was thought to be a bone marrow transplant. That basically means that some of the bone marrow from the child is removed before they are given very high doses of either chemo- and/or radiation therapy. This destroys the rest of the bone marrow remaining within the patient. And they are rescued by returning the bone marrow that was removed prior to the treatment back into the child. If there were tumour cells in this bone marrow, then it would represent a problem because all you'll be doing is reintroducing the tumour back into the patient. So the scientific problem that I was presented with was to try and find the way of identifying neuroblastoma cells in bone marrow. And the obvious way to do it back in the mid and late seventies was to use monoclonal antibodies. I was working in Imperial Cancer Research Fund on this project when for a summer sabbatical a doctor Alan Rembaum from Jet Propulsion Laboratories in Pasadena came to the laboratory to undertake a sabbatical. He was interested in using fluorescent microspheres for enhancing the signal seen by a Fluorescent Activated Cell Sorter, and he wanted to do this by targeting these spheres to cells using monoclonal antibodies.

I was the only person in the laboratory who had mononuclear antibodies. And so we struggled for week after week after week, I think about seven or eight weeks trying to get these fluorescent microspheres to actually bind selectively to tumour cells. They would bind to everything, and we could not really understand why at the time. We thought this could be due to charge on the fluorochrome or the inherent stickiness of the microspheres

we were using. We got to the point where I had to say, «This won't work». On a rainy Friday afternoon, Alan said to me quite out of the blue:

«I have got some magnetic beads that I have been given from a professor Ugelstad in Norway. Why don't we try these to see if this is an inherent problem with the fluorescent microspheres?»

As a very simple experiment – we took two cell-lines, a leukemic cell-line and a neuroblastoma cell-line. We put them in a tube, we added the antibodies to the neuroblastoma cells, and then we added the magnetic beads which had a reagent on them that bound to the first monoclonal antibody, put them next to a magnet, and I went down the road to a local hardware-store where I bought a magnet. We did the separation – *and it worked just like that!* And it worked in a way that you can't believe! – So that was how the whole philosophy of the immunomagnetic separation came about. As I say, a matter of coincidences.

And from there I guess the idea to go from the concept of being able to *identify* tumour cells in bone marrow to actually being able to *remove* them was not too much of a challenge. That was how the collaboration between John Ugelstad and my laboratory started. I was introduced to John through Alan Rembaum, and as I say, we started talking about biology versus biodynamic, and I think neither of us really understanding what we were doing. –

Then we entered a three year program to see if we could actually make this work as a *magnetic separation technology*. I think it is fair to say, at least from my side, and I am sure it will be from John's side as well, that we really did not understand the rules that we were following as there were no principles to understand. So we investigated whether the size of the particles mattered, how much magnetism you put in them, how much antibody you put on the surface, what was the surface coating, how efficient did they work, and most, probably most specific and most importantly the fact that they were very, very specific in terms of being able to target to the cancer cells we were interested in.

The other important factor was our ability to demonstrate that the magnetic particles did not bind non-specifically to other cells. It was done; I think it is fair to say, by trial and error. I would ship antibodies to John, and John would return antibody-coated microspheres to me. And we would test them in the system and see how efficiently they worked and came up with a series of principles that are probably still true today.

The other side of the work was to develop and scale up system to enable one to separate large amounts of bone marrow very simply and quickly. At the time there were ways of separating small numbers of cells using fluo-

rescent activated cell sorters. But they were not appropriate to the scales of cells we wanted to deal with. Consequently we were focused on trying to find a flow-through system for cell separation that used magnetic particles that were appropriate for large volumes of cells. We did it by trial and error. We learned what to do, what not to do, and came up with a system that was disposable and usable at the time.

From there Baxter came into equation as well, because I had spoken with several Americans on college meetings. I met somebody from Baxter at one of those meetings who basically indicated that they were very interested in licensing the technology. Basically Baxter staff repeated everything that we had done to demonstrate that the system did what we said it would do. They also went on to develop instrumentation, first of all an instrument that was called a MaxSep for removing tumour cells from bone marrow. Subsequently they went on to switch the system around. We were interested in taking tumor cells out of a bone marrow. For reasons I will not go into Baxter wanted to enrich the hemopoietic progenitor cells in the bone marrow and basically leave everything else behind.

Baxter developed a system for selecting the hemopoietic regenerative cells that express the CD34+ antigen on the surface. This technology has been used extensively since then. I think it is fair to say that the use of these cells in oncology has diminished, but there is a new field that has really grown up out of this technology and that is the area of regenerative medicine. It will be a miss of me if I did not mention that in this group here today because we have learned that cells expressing the CD34+ antigen appear to be able to differentiate into different cell types. This means that they can divide and develop into other tissues, not just blood cells. CD34+ cells can develop into endothelial cells that line certain capillaries in the body. There is also evidence in the literature that they may even differentiate into the liver cells, spleen cells, kidney cells, and nerve cells. This means that potentially you could use these cells to repair organs within the body. Believe it or not, that is actually what I have been involved in in the last seven years of my career within Baxter. These CD34+ cells today are actually part of a large clinical trial to see whether or not they can help patients with a heart disease called chronic myocardial ischaemia. Phase I and Phase II studies involving patients with chronic myocardial ischaemia have been extremely positive and there have been some remarkable responses to this type of treatment. In addition the technology may help patients with critical limb ischaemia, those who have lost critical bloodflow to their extremities. In a small study of patients with critical limb ischaemia, amputation rates were remarkably reduced by introducing these cells into the limbs of

people with this disease. Therefore, today the development of the immunomagnetic particles has impacted patients with both malignancies and heart disease, with the potential that others may be helped in the future. So I think the world has moved on through a series of collaboration. I don't think anybody in the late 1970s could have expected that the immunomagnetic technology could have developed into what we see today.

I would just like to finish by saying that the immunomagnetic technology truly has stood the test of time. Even today somewhat thirty years later on from the first development there is no better technology available to accomplish large scale separation of one population of cells from another.

Jacob B. Natvig: Thank you! The floor is open for comments, questions. Please, Berge.

Arvid Berge: I want to ask you, John, about the type of particles you had when you started this separation. It was not the M45 and M50, it was an uncoated, very porous particle. So you had to use large amounts of antibodies to fill up – is that correct?

John Kemshead: That is absolutely correct. The smaller the particles the better it tended to work in magnetic separation techniques. The M450 particles that have been used for many years was a compromise between size and functionality. Clearly that particle had much better nonspecific binding characteristics than the previous ones as it used less antibody and worked a little better. If you could have made it ten times smaller, I'd been a lot happier – but – reproducibility was a problem that then came up.

Christoph Gradmann: Thank you for your presentation! I am not a specialist on any of these fields, I am just an historian. What strikes me is that there are lots of different milieus involved in this process. People who have their base in chemistry and oncology – that is really not the same type of expertise. So I wonder, if there was ever a consciousness for problems of translation and communication between those different milieus or were people always sure that they would understand each other?

John Kemshead: I think in the early days of this project people didn't understand each other. That is absolutely clear. That is what I was trying to get over in terms of the word *trust* that I mentioned. John really trusted that I knew what I was doing in terms of what I wanted to do, and truly I trusted him explicitly in terms of his ability to make the particles that we



Figur 11: Tekniske minner fra utviklingsprosessen demonstreres av Geir Fonnum og Kjell Nustad. (Foto: Øivind Larsen)

were saying we wanted. It didn't necessarily require him to understand what I was doing, more than I could understand what he was doing. He brought scientific disciplines together.

Sven Widmalm: I was going to ask precisely that which you talked about now. I mean trust is a very important concept in sociology of science. I am also an historian of science. And of course the obvious question is: Why did you trust each other? You came from different disciplines, you didn't really understand the technicalities of your specialities, but yet you trusted one another, why?

John Kemshead: If I am honest, I saw an opportunity. We clearly had a magnetic particle that worked in very small scales, because we had been able to demonstrate that, and John had made that. I think it is fair to say he didn't know why he'd made it, he just made it. And that was a particle that was just looking for an opportunity to be used. I had that opportunity



*Figur 12: Livfull framvisning – Geir Fonnum og Kjell Nustad.
(Foto: Øivind Larsen)*

and we worked together because we had just hit it up together. It requires personalities that just get on with each other – we weren't competing in the same field, that's a very important point, I think. We weren't threatened by each other.

Tor Lea: The first time I saw John Kemshead, was in fact on Norwegian television in a news section. An ambulance arrived at a London hospital with blinking blue lights. A girl with neuroblastoma was admitted to the hospital. And then came the story about the success with removing those neuroblastoma cells.

We thought that now the trick had been done and we wanted to use the beads. But when we got the same beads and coated them with a concentration of antibodies that we used for coating polystyrene plates for ELISA or for coating red blood cells for cell separation, we were not able to demonstrate that they interacted specifically. I think these beads were porous beads.

Another thing, I would like to ask Arvid Berge about, because as result of these experiences I think it was started a new development, and that is the development of beads that were coated.

Arvid Berge: John Kemshead has stated that very porous beads were used first. Research then focused on how to get coatings that did not give so much unspecific absorption. We ended up with the M450 particles which you perhaps used later.

John Kemshead: Yes, in the early days of these developments non specific cell binding had to be overcome. The M-220 magnetic microspheres used in the clinic were actually developed just for one particular purpose, and that was for removing tumour cells from bone marrow. We used an awful lot of secondary antibodies on those beads at the time, far more than I think you would tend to use if you were using them for analytic estimation for example. So inherently we were blocking a lot of the nonspecific sites on those beads.

In addition they were developed with the idea of using them with a specific set of monoclonal antibodies. We probably still don't understand today how a magnetic polymerised particle actually interact with a cell. You can't just sit down and write a textbook with a series of rules and regulations. It requires development in different areas to make these particles work

Stein Evensen: John, in the steering committee we have been focused on what really was coming first. Something you told us just a few minutes ago surprised me, or perhaps I heard you wrongly. You described that you were stuck with the separation problem. That you were toiling with the problem over and over again trying to separate – it was so much nonspecific bindings. And then, as I heard it, you said that your coworker mentioned that he had got some paramagnetic beads from John Ugelstad. You decided to try them! And they worked.

Who took the initiative to make beads supramagnetic? That I think, is quite an important thing to be clear about. Was it Ugelstads own initiative or did somebody trigger him off to do this. And one last thing, can you describe to the rest of us what is the difference between a *magnetic bead* and a *supramagnetic bead*?

John Kemshead: The first thing I think is the fact that John made these magnetic beads. My interpretation here, and I more than happily stand

corrected if it is not true, I think John Ugelstad loved to play in the laboratory, he loved to make also all sort of different things, and he made these magnetic beads without really knowing what to do with them. Is that true, Arvid?

Arvid Berge: I can't see that this is an important point. The important point must be that we had magnetic beads, and concerning the question about supraparamagnetism, if you have some residual magnetic membrane in your beads it will be more difficult to do washing processes, because they stick together. The supraparamagnetic beads don't have that problem.

Stein Evensen: Just let me add one comment to this. I am much surprised that you say now that it is not important how magnetic beads were made.

Arvid Berge: Ja, I think it is –

Stein Evensen: In my opinion it is most important who thought it out to make a magnetic bead. Was it Ugelstads own initiative to make them magnetic?

Arvid Berge: There are John and three persons on the patent.

Stein Evensen: You and ----

Arvid Berge: – and my wife (Turid Ellingsen) and Swedish Bertil Helgée who worked in our laboratory at that time.

Stein Evensen: Thank you!

Jacob B. Natvig: We have in the steering committee of this symposium had the wrong opinion that you, John Kemshead, initiated the need for magnetic beads. This point has now been rectified. Tor Lea also asked for a short comment.

Tor Lea: I have a slide in my collection from John Ugelstad which is a transmission electronmicroscopic picture of one of his beads that have been used to isolate intracellular components. This slide shows very tiny magnetite that were finally dispersed all over the inner part of the bead. That is in effect the key to the low magnetic remembrance of these beads, and I



Figur 13: Kjell Nustad og Steinar Funderud. (Foto: Øivind Larsen)

think this demonstrates the knowledge and the skills of John Ugelstad who solved this question.

John Kemshead: If I can just comment of what you said in terms of the magnetic bead development. Yes, it is absolutely clear that John did develop them. But he did not develop them for the purpose that they were used for.

Jacob B. Natvig : – No ----?

John Kemshead: He brought different scientific rationales together. That I believe was so important.

Jacob B. Natvig: In the medical field he obviously needed some sort of guidance to what to use them for.

Carl Christian Gilhuus-Moe: It should be mentioned that we here in Norway believe John Kemshead's contribution has been of substantial value to the development of this technology. John was the first internationally well positioned researcher in a reputed institution who made these very surprising discoveries. He published them well and stayed on loyal to the technology for a decade. Ten years later it was very obvious that you could have turned around and gone to the growing number of competitors. But you worked with us through that process, and I must say I was always grateful to you for that.

Jacob B. Natvig: I have Widmalm on the list –

Sven Widmalm: A commentary to the patent. It's maybe is a stupid question, but could you patent the magnetic beads without designating a specific use for them?

Arvid Berge: It's a long time since we did the patent, but you can patent things, products and processes and so on. Of course you can do patent how to make magnetic beads. And you can put in some additional claims, for example about how the beads can be used. I don't exactly remember what was written in the patent.

Jacob B. Natvig: Just a brief commentary from Kemshead.

John Kemshead: The institute that I worked for, the Imperial Cancer Research Fund at that time had every intention to patent clinical use of these magnetic particles. They actually made a significant mistake though, in terms of inviting me to speak in front of an audience of four hundred and fifty women on Saturday morning. I actually got to the point that I was ready to give this talk. Then they realized that they were going to lose their patent position.

– Laughter –

We had a significant fight over this which resulted in me giving the talk.

Jacob B. Natvig: I think we have had a quite interesting discussion right in the core of the happenings.

Jacob B. Natvig: Yes, Doctor Kemshead, I'm sorry we have to go back to Norwegian.

– latter –

But thank you for an interesting session with you! And maybe you learn a few Norwegian words so that you can understand. So now we are going to Doctor Gunnar Kvalheim: Værsågod!

Rensing av benmarg for kreftceller

Gunnar Kvalheim: Takk skal du ha! Jeg skal gå tilbake til norsk. For å gi dere litt bakgrunn, var det slik at jeg utdannet meg primært som *onkolog*. Den gangen på Radiumhospitalet var det tradisjon at hvis du ønsket fast overlegestilling måtte du gjøre et doktorarbeid. Det var Hermans (Høst) første filosofi, som jeg tror var ganske god. Som en følge av det fikk jeg et tilbud om å starte et doktorarbeid på biokjemisk under Alexander Pihl. Det var allerede vitenskapelige data som tydet på at høydosebehandling av lymfomer kunne være en viktig type behandling for både *non Hodgkins lymfomer* og for *Hodgkins lymfomer*. Den gangen brukte man benmarg, og det var kommet en rapport i fra en gruppe i fra Boston på Dana-Farber om at hvis det var kontaminering i disse graftene, altså hvis det var tumorceller i benmargsgraftene og lymfomene, var dette en indikator for at pasientene hadde en dårligere overlevelse.

Lee Nadler ved Dana-Farber Cancer Institute utviklet en metode for benmargsrensing ved hjelp av komplement og diverse B-celle-antistoffer. Gruppen viste at rensing av benmarg med denne metoden var klinisk nyttig på B-celle-lymfomer som fikk høydosebehandling med benmargsstøtte. Vårt spørsmål var om kulene kunne brukes til å rense benmargen for lymfoceller.

Da jeg begynte som stipendiat var det allerede et veldig godt miljø som kunne mye om kuler. Det var også et miljø som hadde god kunnskap om å lage antistoffer mot B-celle-lymfomer. Dette var de to som sitter på det andre hjørnet her, Nustad og Funderud, altså Kjell og Steinar. Slik ble det dannet en forskningsgruppe allerede tidlig for å utvikle en metode for å rense benmarg for B-celle-kreftceller, og hvor man baserte seg på kulene.

Det ble gjort en rekke forsøk på hvordan vi skulle bruke kuler og antistoffer. Det er to konsepter som jeg føler er viktig å ta med her. Det ene er om du kunne sette antistoffene rett på kulene, eller om du måtte gjøre en indirekte metode ved først å binde antistoffene på tumorcellene, og så komme etter med en anti-mus-kule.

Steinar hadde laget noen veldig interessante B-celle-antistoffer som var IGM og som kunne settes rett på kulene. Det var faktisk den første publi-

kasjonen vi hadde i 1987 i «Cancer Research» om hvordan man effektivt kunne eliminere B-celle-lymfomer i preklinisk setting. Dette var et veldig interessant paper, fordi vi hadde store problemer for å få det inn. Bakgrunnen for dette var at et av antistoffene vi hadde brukt, hadde tidligere vist seg i hundeforsøk fra Seattle å binde til stamcellene i benmarg, og at rensing med et antistoff av denne typen kunne fjerne stamcellene i benmargen. Vi kunne ikke finne dette ved våre forsøk. Men det medførte en masse frem og tilbake før vi fikk inn dette paperet. Og de av dere som kjenner Alexander Pihl – han var nok den som gjorde manuskriptet så godt at vi fikk det inn.

I 1988 ble det på Radiumshospitalet laget en celleseparator som kunne brukes klinisk for å rense benmargen med kuler. Sørensen, som var sivilingeniør, hadde mye kunnskaper om magnetiske felt. Sammen med instrumentverkstedet utviklet han den kliniske separatoren for å rense benmargen med kuler. Parallelt med dette ble det laget en klinisk protokoll hvor vi skulle begynne å gjøre de første studiene. Dette var tilbake i 1988.

For de første pasientene brukte vi de direkte kulene. Vi rensset først benmargen på pasienter med lymfoblastiske B-celle-lymfomer og høygradige B-celle-lymfomer. Etter hvert hadde vi også et samarbeid med Tyskland på *akutt lymfatisk leukemi* (ALL). Transplantasjonsteamet i Frankfurt brukte vår metode for å rense benmargen på ALL-pasienter. De kliniske resultatene var så oppsiktsvekkende at de ønsket å bruke vår metode til en større studie.

Så gikk vi til industrien og sa at nå ønsker vi å få laget IGM-kulene GMP av DYNAL. Da kom problemet. IGM-kuler: å produsere dette i en GMP-setting, viste seg å være veldig krevende, og vi fikk faktisk tommelen ned. Så den protokollen ble stoppet, selv om vi hadde en ganske unik rensemetode. Jeg mener fortsatt i dag at om benmargsrensing var av betydning, var den direkte metoden den beste.

Så måtte vi gå tilbake til den *indirekte metoden*. Sammen med Steinars antistoffer brukte vi også antistoffer fra Heidelberg. Vi brukte faktisk fem forskjellige B-celleantistoffer. Det viste seg klinisk, selv om dette ikke var et randomisert studie, at pasienter som fikk effektivt fjernet lymfocytter fra benmargen i stamcelleproduktet, hadde en bedre overlevelse.

Så kommer vi fram til 1996–97, hvor vi hadde gjort alle disse fase1-utprøvingene. For endelig å vise nytten av benmargsrensing av B-celle-lymfomer måtte vi vise dette i et randomisert studie. Studien kalte vi EUROPEAN CUP-TRIAL. CUP står for Chemoterapi Unpurged stamcells og Purged stamcells. Dette var et samarbeid vi hadde med EBMT, altså European Bone Marrow Transplantation group. Allerede nå var vi faktisk i mer konkret samarbeid med Baxter, siden de ga oss økonomisk support.

Denne studien startet etter at jeg hadde trent opp 20 sentre for å lære dem. Vi inkluderte 140 pasienter i den studien. Og det vi fant i den studien, som ble publisert i JCO (Journal of Clinical Oncology), var at høydose for follikulære lymfomer var vesentlig bedre enn standardbehandling. Pasienter som fikk høydosebehandling med rensset benmarg hadde ikke en statistisk signifikant bedre overlevelse, selv om det var en trend, enn de som fikk umanipulert benmarg.

Det som gjorde denne studien litt komplisert, var at midt i studieperioden kom det en ny metode for å lage stamceller. Det vil si, istedenfor å bruke benmarg, begynte man å *høste stamceller fra blodbanen*. Og når man høster stamceller fra blodbanen, er man plutselig i den situasjonen at hvis man skulle gjort en immunomagnetisk rensing, snakker man om å rense svulstceller fra 10–15 ganger flere celler sammenlignet med benmarg. Og alt det vi hadde laget for rensing, det var basert på *benmarg*. Det ble praktisk vanskelig å utføre vår immunomagnetiske rensemetoder på perifere blodstamceller.

Hva skjedde så? Vel, som også nevnt av John, var det teknologi nå hvor man kunne gjøre anrikning av stamcellene, CD34-anrikning, med kuler. Da brukte vi det som rensing. Vi utviklet denne teknologien, hvor vi faktisk brukte immunomagnetisk anrikning av CD34+ stamceller kombinert med B-celle rens.

Grunnen til at vi sluttet å gjøre rensing av lymfomceller fra perifere stamcelle-autograft var at vi i våre egne studier ikke lenger kunne vise klinisk nytte av dette.

I tillegg til at benmargsrensing av autograft ikke viste effekt, har vi i dag fått antistoffer som systematisk fjerner effektivt B-lymfomceller fra blod og benmarg. Det samme er også tilfelle for pasienter med Hodgkins sykdom.

Hvis man skal summere opp, tror jeg at vi begynte ganske optimistisk. Jeg er fortsatt av den mening at benmargsrensing hadde en biologisk betydning. Grunnen til dette er at lymfomceller i benmargen har en helt annen klonogen egenskap enn de tumorcellene du finner i blodbanen. Dette er i alle fall min hypotese.

Sven Widmalm: Den här metoden blev ju väldigt uppskriven, eftersom den, om jag förstod det rätt, blev väldigt kraftfullt marknadsförd. Samtidig som det måste vara problematisk. Kan du kommentera den aspekten?

Gunnar Kvalheim: I de ti årene vi jobbet aktivt med denne rensemetoden, er det klart at de dataene vi hadde fra benmarg, var oppsiktsvekkende. Og det var også helt klart at Dana-Farber-gruppen hadde gått over til å gjøre



Figur 14: Ved lydopptaksbordet Gina Fraas Henrichsen og Morten Ariansen. (Foto: Øivind Larsen)

rens med kuler. Så vitenskapelig var det all grunn til å tro at dette hadde en impact. Men det som endret hele opplegget vårt, var da vi begynte å bruke *perifere blodstamceller*. Og jeg tror at i det skjæringspunktet forsvant mye av den kliniske nytten. Det har vi også beskrevet selv i et paper senere, at det ikke har vært noe benefit ved å manipulere perifere blodstamceller. Så min hypotese er at, ja, så lenge vi hadde benmarg, tror jeg det var noe i dette. Og det er klart at hvis man ser i litteraturen, er det over tyve papere relatert til rensing i den perioden.

Stein Evensen: Mine kommentarer til Gunnar går *ut over det å være møteleder*. Bare så det er helt klart. Dette er et felt som jeg har *arbeidet innenfor selv* med behandling av pasienter med leukemi av forskjellige slag. Og de nybrottene som celleterapiavdelingen ved Radiumhospitalet har gjort generelt, de ble enormt mye diskutert på Rikshospitalet hvor jeg arbeidet. Jeg vil bare med en gang si at uansett hva jeg måtte komme med kommentarer senere, så har jeg all respekt for nybrottsarbeidet med celleterapi på høyeste internasjonale nivå som Gunnar Kvalheim har stått for. Det står helt urokket av hva jeg har å si om rensing med kuler.

Jeg har lagt merke til at John Ugelstad var veldig opptatt nettopp av hva det var som hendte omkring rensing med kuler. Det skjønner jeg veldig godt. Han var engasjert i den kliniske bruken hos kreftpasienter..

Vi som drev med blodkreftbehandling ved Rikshospitalet, vi var langt *mindre optimistiske* enn Radiumhospitalet på dette feltet. Grunnen til det er biologisk veldig enkelt. Vi mente det var relativt *usannsynlig* at man ved rensing med antistoffer rettet mot veldifferensierte overflateantigener kunne bli kvitt de vanskeligste cellene, nemlig tumor-stamcellene. Det var hele bakgrunnen for hvorfor vi sa: «Dette tror vi ikke kommer til å virke!»

La meg understreke: Celleterapi på denne måten, var hva *science* trengte for å komme videre. Så det må ikke misforstås. Men grunntanken om at man kunne klare å rense ut tumorstamceller, den hadde vi liten tro på. Så min hypotese er at jeg tror det ikke ville ha ført fram. Og at det var urealistisk å tro at benmargsrensing i en mer avansert form ville ha ført til den type fremskritt som vi alle trengte. Men jeg vil gjerne høre Gunnars egne kommentarer til det.

Gunnar Kvalheim: Jeg husker godt de gode debattene vi hadde. Vi hadde nok ulike syn på dette. Jeg hadde selvfølgelig et veldig klart syn på at dette hadde noe for seg, ellers hadde jeg jo ikke drevet med det. Men hvis vi nå går retrospektivt tilbake, så har jeg vært veldig klar på *benmarg*. Når vi i dag studerer tumor i benmargen vitenskapelig, finner vi at lymfomcellene som andre typer svulstceller, er regulert gjennom kontakt med benmargsstroma. I follikulære lymfomer er cellene i benmargen de mest behandlingsresistente cellene og slike celler er også omtalt som tumorceller.

Så min teori, og hvis man skal kunne si det såpass sterkt, er at når vi tok ut tumorceller fra *benmargen*, så hadde de en helt annen klonogen evne enn de cellene som vi senere fant i *perifert blod*.

Jacob B. Natvig: Ja, jeg har et annet aspekt som egentlig også er et spørsmål eller kommentar: Vi hørte litt i den forrige sesjonen med Keamshead at det var åpenbart at det foregikk ganske mye utvikling i Norge. Og jeg forstår at flere av dem som var i den utviklingsgruppen, Nustad, Funderud, Tor Lea, og selvfølgelig du, Kvalheim, som både forsker og kliniker. Det var kanskje en utfordring faktisk å høre litt om den utviklingen som dere gjorde over noen viktige år rundt applikasjonen av kulene, men særlig også de magnetiske kulene i de første årene da dette kom på markedet, og den betydningen det hadde. Hvis dere har lyst til å ta det bare med noen korte, utfyllende replikker? Steinar!

Steinar Funderud: Ugelstad og Kjell Nustad samarbeidet veldig tett og tillitsfullt og dette var av betydning for å komme fram til den kuletypen som etter hvert har vist seg å være en suksess. Vi opplevde alle det som en utrolig spennende tid i vårt forskningsliv å være med i dette. Vi var ikke bevisste om at dette var så viktig, men vi appliserte i våre systemer det som fantes av kunnskap gjennom Ugelstad til Kjell Nustad. Det ble en slags stokastisk prosess som ledet til suksess for firmaet som etter hvert ble ledet av Carl Christian Gilhuus-Moe, som kanskje vil si noe mer om det senere. Og Frode Vartdal som også var med i det. Vi var mange som var ivrige og drev dette på en ikke-kommersiell basis, og rett og slett ut fra interesse.

Jacob B. Natvig: Jeg skulle ha nevnt Frode også, – Vartdal – selvfølgelig –. Tor Lea!

Tor Lea: Jeg tror at det i en periode i Norge foregikk et veldig viktig nybrottsarbeid som faktisk var motivert ut fra vitenskapelig interesse. Jeg vil påstå at det den gang var ingen av oss som jobbet med dette, som overhodet hadde tanker om å hente noe profitt ut av det i det heile tatt. Vi har tidligere snakket om betydningen av utvikling av *monoklonale antistoffer*. Det falt sammen med at partiklene kom. Jeg tror og at det var en veldig viktig forutsetning for at det ble en suksess. Og at de menneskene som jobbet med dette var veldig *uselviske vitenskapsmenn*, som i tillegg til å være kolleger faktisk også var gode venner.

Det var ingen skranker, det var ingen stengte dører. Vi kommuniserte og utleverte resultater oss i mellom, og faktisk på den måten klarte å løfte noe i fellesskap. Dette resulterte i noe av det som jeg husker ved en eller annen anledning Gilhuus-Moe sa. Han kunne ikke skjønne at forskning var så dyrt å drive i Norge, fordi norske forskere, i alle fall de som drev og jobbet med utviklingen av magnetiserbare partikler, var de *billigste forskerne som var i verden!*

– Latter – mye latter –

Når jeg ser tilbake på den tida, var det et veldig fruktbart samarbeid, selv om du kanskje kunne ha tenkt at det kunne være rivalisering mellom Rikshospitalet og Radiumhospitalet. Det var ikke det! Vi løftet faktisk i flokk og var entusiastiske i forhold til de resultater vi fikk og de mulighetene vi så. Og det syns jeg det er veldig viktig å få fram!



Figur 15: Diskusjon over medbrakt teknisk utstyr – Kjell Nustad, Olav Hamran, Erlend Ragnhildstveit. (Foto: Øivind Larsen)

Carl Christian Gilhuus-Moe: Liten replikk: Ja, ikke sant, norske forskere fremsto den gang som billige. Jeg påpekte overfor amerikanske institusjoner i 1986 at et norskledet forskningsprosjekt kostet halvparten av hva det kostet i USA. Men den gangen sto dollaren nesten i ti kroner –

Jacob B. Natvig: Jaha, da er det omtrent likt nå da, når den står i fem! Kvalheim, har du lyst til å komme med noen kommentarer til dette?

Gunnar Kvalheim: For følge opp det Tor sier, tror jeg jeg kan understreke at vi hadde felles møter. Om det var en gang i uka eller en gang i måneden, kan ikke jeg huske så klart, men da møttes vi, og Frode var med, og vi diskuterte resultater. Så for meg var dette en veldig spennende tid og det var masse kunnskap som kom over bordet. Det ble jo også laget en ny kule, en 280-kule, som ble testet ut i stedet for den andre, for vi trodde den kunne

bli bedre. Det viste seg at den ble bedre, men den kommersielle biten av det forsvant i luften, tror jeg. For da var det vel ikke mer penger i kassa. Men det var faktisk allerede en utvikling av bedre kuler også, i den perioden.

En annen ting som jeg ikke nevnte tidligere, var at vi sammen med Rikshospitalet utviklet en immunomagnetisk rensemetode for å fjerne T-celler fra allograft. Det var vel kanskje ikke så veldig vellykket, men det ble gjort. For vi trodde det var riktig den gangen.

Stein Evensen: Jeg har lyst til å si at satsingen på celleterapi ved Radiumhospitalet var ytterst viktig også for norsk klinikk-nær forskning senere. Det var en rekke personer som sto bak og støttet dette som har stor ære av det. Ikke minst de som også sto ved benken og jobbet dag og natt, som jeg har inntrykk av blant annet Gunnar, gjorde. Honnør til dem!

Jacob B. Natvig: Ja, det er nesten som å være på en festmiddag, dette her. Gilhuus-Moe, hva sier du?

Carl Christian Gilhuus-Moe: Ja, bare – en sluttkommentar på det. Jeg sier takk for det. Det vi gjorde den gangen, og etter all den kliniske erfaringen vi fikk, resulterte i at vi i dag har en fantastisk celleterapiavdeling oppe i det nye instituttet med 26 ansatte. Og det er klart at det ligger opprinnelige føringer helt siden den gangen. Og at vi har fått tillit til å bygge det videre.

Jacob B. Natvig: Ja, jeg sier takk til det! Da er vi akkurat på tiden til å gå over til det siste innlegget ved Frode Vartdal: Om bruk av paramagnetiske kuler til celleseparasjon og vevstyping. Du møtte jo Ugelstad mange ganger, som utfordret deg.

Bruk av paramagnetiske kuler til celleseparasjon og vevstyping

Frode Vartdal: Jeg kan bare bekrefte det at vi på Rikshospitalet, det var først og fremst Tor og jeg, vi fikk tilgang til disse kulene gjennom Nustad og Steinar Funderud. Og etter vi fikk den kontakten, hadde vi et tillitsfullt og godt samarbeid. Det tror jeg var veldig vesentlig for begge parter. Det var slik at Nustad testet generasjonene for korleis de fungerte i immunassay, og så fikk vi prøve de kulene som Kjell syntes var best til celler. Det var et godt samarbeid. Det som viste seg, det var at de som fungerte best i immunassay, var ikke alltid de som var best i celleseparasjon.

Så etter kvart og i forståelse med Kjell Nustad, fikk vi kuler direkte fra John Ugelstad. Og vi testet ut generasjon på generasjon. I den perioden

hadde jeg mye kontakt med John Ugelstad. Jeg har lyst til å fortelle noen episoder fra det. For det første, fra vi fikk *tørre kuler*, så måtte det gå *to dager*. Først over natt «coate» (dekke) dem med monoklonale antistoffer, så måtte vi blokkere dem med bovint serumalbumin eller humant serumalbumin, alt ettersom. Og det tok *ei natt* på begge to, slik at fra vi fikk det i posten, gikk det *to dager*. Og tredje dagen kunne vi teste det mot celler. Den gangen isolerte vi alltid cellene med såkalt *Bøyum-teknikk*. Det er Arne Bøyum, jeg syns vi skal huske han – han er den som er mest sitert av norske forskere – som utviklet sin separasjon av mononukleære celler som lymfocytter og monocytter med Nycomed sine kontrastmiddel, og det ble publisert i 1972-73. Så det tok noen timer, så eg sa til John at når eg fikk kulene på *mandag middag*, så kunne ikkje eg ha resultatene før *onsdag etter klokka ett*. Like forbaska så ringte han onsdag morgen klokka ni, for han var så spent. Jammen John, sa eg, du får han ikkje før klokka ett. Så ringte han klokka tolv igjen. Jammen John, eg er ikkje ferdig enno. Og så, når eg då fortalte det at det var masse uspesifikke rosetting så hørte eg liksom humøret sank i den andre enden. Det var veldig morsomt.

Det andre var det at han var så interessert i *immunologi*. Han kunne ringe meg halv ti om kvelden og jeg måtte fortelle om CD8-celler og antigenpresentasjon av HLA-molekyler. Og det kan eg garantere dere, at John kunne hundre ganger mer om immunologi en eg kunne om termodynamikk. – latter –

Så inviterte vi han heim til oss en gang. Og då huskar eg kona mi vart så imponert – eller – litt overraska, for då sa John at, når eg går og legger meg – eg gler meg til å gå å legge meg om kvelden, for då veit eg at jeg ikke får sove.

– latter –

Då hadde han senga full av papers –

– mye latter –

Det var morsomt!

Det var et par metodologiske ting som eg la merke til den gangen. Og det var det at det var av og til litt blod tilblanda disse mononukleærcellene som vi hadde isolert med Bøyum-teknikk, ikkje alltid. Og hvis ikkje eg brukte citrat i vaskevannet, så koagulerte det, for det var så mye koagulasjonsfaktorer at det blei ein klump. Så dermed så lærte eg at eg måtte ha citrat i første vaskevannet.

Og det andre var det at når cella var isolert og det var kuler på, så døde de veldig fort hvis de var bare i ein vanleg buffer. Og derfor så måtte vi ha 2 % humant serum. Da holdt de seg viable i et par døgn i kjøleskapet uten problem.

To små ting, men som kom meg til gode senere.

Min motivasjon for å bruke disse kulene var at jeg var interessert i immunrespons i sentralnervesystemet, mest ved multippel sklerose. Og jeg ville bruke kuler til å isolere T-celler. Der er veldig få T-celler i spinalvæsken, eller ryggmargsvæsken, då. Og dermed så ville eg ha en metode som raskt kunne identifisere – få tak i cellene – og det som er fantastisk med disse kulene, det er *tre ting*. For det første har de *stor overflate, ett milligram kuler* har en like stor overflate som *en kvadratdesimeter*. Det var veldig kort avstand mellom celler og kuler. Og det andre var at de kunne separere dem uavhengig av tyngdekraften, nemlig ved magneter. Og dette slo meg som at dette var viktig.

Det var ikke noe vanskelig å få ut T-celler fra spinalvæsken, men det var umulig å få dem til å slippe. Det var helt mislykket for det formålet som var mitt mål med dette. Det andre var det at jeg publiserte i 1986, sammen med noen flere som er her og John Ugelstad, en artikkel i «Transplantation» der vi skulle fjerne T-celler fra beinmarg for å hindre det som heter graft-versus-host-disease, det vil si at beinmargen går til angrep på pasienten. Eg var endatil i Stockholm på Karolinska sjukhuset og fjernet T-celler fra to pasienter som fikk allogen beinmargstransplantasjon. Begge hadde hatt to tilbakefall av sin grunnsykdom og hadde veldig dårlig prognose, man kan trygt sei det at de hadde begge det eine beinet i grava, og begge døde. Så ingen av de tingene jeg ønska å bruke kulene til, lyktes.

Så ble eg reservelege på Blodbanken på Rikshospitalet og gikk noen vakter på det som het Institutt for transplantasjonsimmunologi som hadde med å matche donor og resipient. Vi var i sjetten etasje og der var transplantasjonsimmunologi også, Blodbanken og de delte lunsjrom.

Det som var et problem med vevstyping, det var fleire ting. Altså det er noe som heter HLA-molekyler, det er disse molekylene som er forlikelighetsmolekyler. Det ene heiter HLA-klasse1-molekyler, og det finnes på alle kjerneholdige celler. Det var relativt greit å få ut. Fordi då kunne vi bruke Bøyum-teknikk.

Isoleringen tok en og en halv time, typingen tok en og en halv time, det tok tre timer. Det som var mye vanskeligere, det var å få ut B-cellene. For de hadde noen vevstyper med forlikelighetsmolekyler på overflaten som viste seg å være viktigst for å redusere sannsynligheten for forkastelsesreaksjon. Og de var mye vanskeligere, fordi der måtte vi først gjøre Bøyumteknikk og så måtte vi fjerne disse cellene som ikkje hadde HLA-klasse. Og det var T-cellene. Og da brukte vi saue-erytrocytter, og hele separasjonsprosedyren tok ca. fem timer. Og så tok typingen ca. to timer, så det tok sju timer fra vi fikk cellene inn.



Figur 16: Frode Vartdal, John Kemshead, Erlend Ragnhildstveit og Ruth Schmid. (Foto: Øivind Larsen)

Det som var enda vanskeligere, det var at mange av disse pasientene som vi skulle type – de aller fleste skulle type akutt – dei var pasienter som lå på respirator, som var hjernedøde. Mange av disse pasientene hadde fått store doser med steroider. Og dermed kunne ikkje vi bruke blod når vi skulle type, fordi steroider forandra blodbildet så totalt at vi kunne ikkje bruke dette. Så vi måtte vente til vi fikk milten. Milten tok de først ut når de tok ut de andre organene. Det vil seie at på nyrer, som kunne vente i 24 timer, så kunne vi kanskje greie det, på hjerter og de andre organene så kunne vi ikkje greie det.

Så satt vi og diskuterte, jeg trur det var 8. november 1985. Og Gustav Gaudernack som også var immunolog, jobbet med disse kulene, god kollega av oss. Og så sa jeg det at – «Jammen, vi kan jo bruke disse kulene som vi har brukt, til å ta ut cellene direkte fra blod!»

«Ja» sa Gaudernack, «det var en god idé». Jeg har noen kuler fra Steinar Funderud i kjøleskapet. Og så gikk han og hentet dem. Og det naturlige ville være da å gjøre først en Bøyumteknikk, men jeg hadde lovt kona mi at vi skulle gå på kino den dagen, så jeg fant ut at det hadde jeg ikke tid til. Og derfor så putta jeg kulene direkte ned i vakutaineren. Jeg fikk en vaku-

tainer fra en av studentene som var der. Jeg trur forresten det var Ludvig Sollie, som seinere ble professor hos oss. Tok dem ut med en magnet og så, i løpet av ti minutter, og så fikk jeg Anne Bratlie som var sjefsingeniør, til å type dem. Og så gikk ho og – for vi hadde jo vevstypen til alle som var ansatt der – og så gikk ho og sjekket om det var samme vevstype som var typet før. Og det var full match – funket første gangen! Den natta sov ikkje eg.

Da ringte eg til Anne Bratlie klokka åtte, « Dette må vi repetere!» Lørdag morgen klokka åtte – «Dette må vi repetere!»

Ny blodprøve – full match! Etter det så har ikkje vi forandret metoden i det hele tatt!

– Humring –

Det som står i pakningsvedlegget for Invitrogen i dag, er nøyaktig det samme vi gjorde den novemberdagen i 1985. Eg var brennsikker på at dette kom til å bli en *kjempesuksess*. For det første så kunne vi type på blod uten noen problemer. Suksessraten på typing gikk fra 90 % til 99 %. Hver tekniker kunne type fem ganger så mange prøver. Og når vi har *denne her*, så har jeg lyst til å vise den, (viser fram teknisk utstyr) for det at Anne Bratlie og vi designa denne i 1986 og man kunne type veldig mange (høyt *klikk høres*) – sånn, ville bare ha sagt det –

Og eg tenkte at det gjelder bare å ordne køa av interessenter opp trap-pene i patologibygget på Rikshospitalet. Men det var ikkje fullt så enkelt. Det som skjedde da, var at akkurat da vi hadde gjort dette, hadde de etablert Medinnova. Og det skulle konvertere oppfinnelser på Rikshospitalet til business. Og jeg vil sei det at Egil Bodd og Korsvold – Egil Bodd som var daglig leder og Korsvold som var styreformann – gjorde en kjempejobb.

Det andre som var flaks, det var at DYNAL blei, trur eg, etablert i januar året etter.

Så veien fra oppfinnelsen til den var på markedet, var under ett år. Og i alle fall så var eg og holdt kurs på British Society for Transplantation i Bristol i slutten av 1986 på dette.

Vi fikk ikkje patentert denne av en eller annen grunn, men det gjorde ingen ting.

Vi publiserte metoden i 1987 og eg presenterte på Verdenskongressen i transplantasjoner – Transplantasjonskongressen i Helsinki i juli året etterpå. Og den store innen vevstyping den gangen, het Paul Terasaki i Los Angeles. Han leverte alle mulige slags reagenser til det, også isolering av celler. Og dette var jo klart mye bedre enn Paul Terasakis metode. Så det var klart at han var ganske betenkt etter det foredraget, så ha kom bort til meg etterpå og sa,

«Frode, this will never work in America»

– latter –

Egentlig var det veldig bra at Paul Terasaki prøvde å kopiere denne metoden, Men fordi de hadde mye dårligere partikler, var det en konkurrent som var mye dårligere. Jeg tror det var en veldig god markedsføring. For å gjøre en lang historie kort: da lisensen gikk ut på Rikshospitalet i 1997, hadde DYNAL solgt for ca 700 millioner kroner av den testen. Og Med-innova hadde tjent 35 millioner, eller fått inn royalties på 35 millioner kroner, for royalties var fem prosent. Eg trur Carl Christian syntes det var *urimelig godt*.

Men tatt i betraktning at vi – dere – hadde ingen utviklingskostnader, og vi endatil skrev pakningsvedlegget og i perioder produserte testen, så va'kje det så verst.

Men så – en ting overlot de til DYNAL – å produsere kulene. Da kom vi inn i en vanskelig periode, for Dyno greide ikkje å lage reproduserbart så gode kuler som SINTEF.

I slutten av 1987 hadde salget tatt helt av. Da fikk de en batch fra Dyno, og vi hadde i kontrakta at vi kunne kvalitetssikre dette. Og så var de helt desperate de på DYNAL, så de sendte den ut uten at vi hadde kvalitetssikret den. Og da forlangte vi at den skulle trekkes tilbake. Da måtte SINTEF i hui og hast produsere en ny batch. Då var det på grensa til at det gikk rett vest.

Jacob B. Natvig: Nå må du også begynne å tenke på tiden –

Frode Vartdal: Eg ha'kje brukt mer enn et kvarter, Jacob.

Jacob B. Natvig: Nei, men du har syv minutter.

Frode Vartdal: Åja.

– Mye latter –

Jacob B. Natvig: Resten får bli som svar.

Frode Vartdal: Greit.

Jacob B. Natvig: Takk! Kommentar fra Gilhuus-Moe.

Gilhuus-Moe: I ettertid må det være riktig å si at vi utviklet et veldig godt samarbeid, Frode, og jeg skal komme tilbake til det. Og royaltyen var kanskje i overkant, men når det gikk bra for begge parter, er beløpene sett i ettertid riktige.– du skal ha stor ære, for du la hele din innsats inn til instituttets beste, og det eneste jeg fikk overtalt deg til, var å ta en PC.

Christoph Gradmann: Et enkelt spørsmål: Det *ble ikke tatt ut patent* – men hvorfor det? Og var alle enige i at man burde ikke ta patent?

Frode Vartdal: Eg trur det ble forsøkt tatt ut patent, men vi fikk ikkje patent. Va'kje det sannn? Eg mener å huske det.

Christoph Gradmann: Dere prøvde å melde inn patent, men det ble ikke noe.

Gilhuus-Moe: This was the same case as with John Kemshead.

Jacob B. Natvig: Ja.

Gilhuus-Moe: De hadde nyhetsskudet seg selv ved å publisere de første resultatene, og dermed var patenteringsmetoden gått ut.

Christoph Gradmann: Er det riktig?

Jacob B. Natvig: Dere har jo beholdt markedsandelen meget høy i alle fall.

Frode Vartdal: I 2005 solgte vi omtrent like mye som vi solgte i 1987, det er det einaste eg veit.

Steinar Funderud: Det Frode sier, illustrerer jo på en måte hvordan vi jobbet den gangen. Hvis dere ba om å få prøve noen av de kulene som jeg hadde jobbet med med Kjell, så var det sannn vi drev. Vi hadde kunnskap om hverandre, og så ga vi hverandre kuler. Det ble forskjellen, altså, hvis ikke denne kula hadde kommet, så hadde kanskje ikke DYNAL en gang eksistert, for alt jeg vet. For det at den vevstypetesten ble en skikkelig moneymaker. Jeg vet ikke om du vil kommentere det, Carl Christian, men det viser på en måte hvordan vi jobbet.

Jacob B. Natvig: Evensen sa tidligere at han ikke bare er her som møteleder. Jeg har vært sterkt involvert i immunologi blant annet, og jeg syns det er

veldig spennende å høre litt om hvordan det har utviklet seg på det området. Men jeg var også i ni år direktør for Rikshospitalet. Da tok jeg fatt i det som Frode nettopp sa, at det var en masse folk på Rikshospitalet som hadde avtaler med industrien her og der på privat basis og tok et initiativ for å opprette en stiftelse som skulle få orden på dette, som var Medinnova. Det morsomme var jo at Medinnova da akkurat sto klar. Og så vidt jeg vet, var dette det første patentet – eller det første prosjektet som Medinnova egentlig fikk, da det altså var altså helt nytt i 1986. Og som har vært såpass bra opp gjennom årene at litt av grunnen til at vi sitter her nå, er også et bidrag fra Medinnova, via Frode Vartdal og denne testen. Har vi lov å protokollere det, møteleder Evensen?

Stein Evensen: Her går alt inn!

– Latter –

Stein Evensen: Alt går inn i protokollen.

Jacob B. Natvig: Da var det Berge.

Arvid Berge: Det gjaldt dette med patenteringen. Det var også slik tidligere, hvert fall i USA, at man kunne publisere ett år før man patenterte. Så gjorde man om den amerikanske loven, jeg husker ikke eksakt årstall, men det var jo muligheter for å få *amerikansk* patent, da.

Stein Evensen: Noen ord om personlige egenskaper ved de personene som er oppe her, for eksempel John Ugelstad eller andre aktører. Vi opplever i dag en langt større åpenhet om personlige forhold når det skrives biografier om berømte personer enn hva var vanlig tidligere. Jeg har vært oppe i dette flere ganger i forbindelser som leder av komiteer for forskningsetikk. Slike kommentarer må man regne med kommer. Det er blitt vanlig, men de personer som bringer historier videre, må selvfølgelig også *stå for det*. Men vi kommer altså ikke til å stryke noen ting, som jeg har nevnt flere ganger før. Bare så det er helt klart.

Jeg hørte noen nyss her om at noen reagerte på at vi hadde snakket om John Ugelstads depresjoner. Det er helt normalt å være deprimeret. Ingen vil nekte for at Ugelstad faktisk hadde noen perioder med så alvorlig depresjon at han ble lagt inn for å få hjelp. Det er ikke noe negativt ved det. Vi har alle vårt.



Figur 17: Øystein Åmellem, Tor Lea og Svein Ramstad. (Foto: Øivind Larsen)

Frode Vartdal: Eg opplevde aldri Ugelstad som deprimert!

Tor Lea: Jeg har bare lyst til å komme med en liten digresjon i forhold til det Frode seier, og som selvfølgelig ikke er veldig vesentlig. Den store oppdagelsen til Frode var selvfølgelig å kunne plukke celler for typing direkte ut fra blod. Men noe av det som skjer, er at når disse brune, jernholdige partiklene sitter rundt cellene, er det vanskelig å se såkalt kjernefarging. For den gang vurderte man viabiliteten til cellene ved hjelp av *trypanblått*.

Og da hadde vi tilfeldigvis tatt i bruk en annen metodikk for å se på kjernefarging, på å skille mellom døde og levende celler, men som var basert på *fluorescens*. Da var det sånn at kikker man på sånne celler som var brukt til vevstyping i et fluorescensmikroskop etter at man har tilsatt dette fargestoffet, så framsto døde celler som klart røde, mens levende celler framsto som klart grønne. Dette var en enkel ting som «fløt» mellom laboratoriene, et lite tips, og som førte til at man da fikk en til og med *mer følsom* test enn det man hadde opprinnelig, og som faktisk var med på å løse et praktisk problem.

Og så har jeg til slutt lyst til å fortelle at jeg i sin tid fikk anledning til å være med John Ugelstad på en rundreise i USA. Jeg vet ikke hvem det var

som tok initiativet til den reisen, men poenget var det at vi skulle til Florida og besøke Coulter Immunology, som var en stor aktør på markedet *celle-analyser*. De var veldig flinke til å bygge flowcytometere osv. og jeg ante ingen ting om hva som møtte oss der, men det var tydelig at John Ugelstad og hans partikler var imøtesett med stor interesse. Og jeg har aldri noen sinne vært gjenstand for så positiv oppmerksomhet som jeg blei på den reisen der. Vi ble møtt på flyplassen og kjørt i limousin til en flott restaurant. Og den kvelden så ble det bare sprettet årgangschampagne av merket Dom Perignon, 10-15 000 kr flaska, i den størrelsesorden, og vi spiste kun hummer.

Dagen etterpå så ble vi faktisk henta av Coulter Immunology og tatt med på en sjøtur ut forbi Florida. Og det var en stor båt, og det var noen breie kasser som vi satt på, og oppi der var det is, og det var alt mulig du kunne tenke deg av drikkevarer, det var alkoholholdig eller alkoholfritt pluss mat av alle mulige slag. I tillegg var det med et mannskap med båten. Så når eg og John fekk hver vår fiskestang, skulle prøva å fiska, så hopper det ut fem mann i sjøen med mateposer for fisk. For de skulle da prøve å trekke fisk til båten, sånn at eg og John skulle kunne få en fisk hver. De var så innstilt på at vi skulle ha en positiv opplevelse av dette besøket! Sånn i ettertid framstår det selvfølgelig som en veldig god historie.

Steinar minner meg på at personen het Coultright. Og jeg vet ikke om det noen sinne kom til noen samtale med Coultright og Coulter, men det er mulig dette var en sånn prøveballong som blei sendt opp fra Coulters side for å forsøke å etablere god relasjoner til miljøet i Norge og kanskje DYNAL spesielt. Jeg vet ikke. Kanskje Carl Christian kan kommentere det.

Jacob B. Natvig: Ja, det er godt vi har med administrasjonen her og ledelsen som kan skvære opp.

He-he (fra salen).

Carl Christian Gilhuus-Moe: Det er slike merkelige utspill som det krever klokskap og beherskelse til å avslå. Og det må omtrent være som da Philips kom til Norge for å kjøpe opp oljen i Nordsjøen på slutten av 60-tallet. De måtte jo også reise tomhendt.

Men det jeg hadde lyst til å ta ordet for, det er å poengtere det arbeidet som skjedde fra vevstypelaboratoriets side etter at Frode hadde gitt sitt betydelige bidrag. Fra Nycos side kjente jeg lymfomkreft. Det hadde jeg ansvaret for, blant mye annet. Men Frode ble allokert fra vevstypelaboratoriet til å være med et gryende DYNAL rundt i verden og demonstrere. For

som du selv sa, så var ikke akkurat køen til patologibygget imponerende lang. Og vi kjørte altså vet-workshop i alle større byer i USA, vi kjørte vet-workshop i alle større byer i Japan, Frode var med alle stedene i løpet av tolv måneder. Og uten den innsatsen, Frode, hadde vi aldri kommet hit. Tusen takk!

Jacob B. Natvig: Ja, vi får mye interessante historier på bordet her. Om *samarbeid mellom forskere, samarbeid mellom forsker og industri*, og det er som et lite sånn «modellhus» for framtida – er det det?

Carl Christian Gilhuus-Moe: Spør du meg?

Jacob B. Natvig: Ja!

Carl Christian Gilhuus-Moe: Ja, dette er jo et eksempel på hvor korte veier det er i dette lille landet. Og hvilke subjektive fortrinn vi har.

Og en annen ting som jeg godt kan ta, nå som vi har tid, er at det var ikke mye *anvendelsespatenter*, det meste som var det var *metode- og produksjonspatenter*. Og det gjorde at vi sto relativt åpent for hugg fra konkurrenter,.

Det Stein spurte om, hva er superparamagnetisme? Superparamagnetisme gir seg uttrykk ved at det er *null magnetisk hukommelse* i partikkelen. Når den blir magnetisk, så tar det få sekunder. Når du så fjerner magneten, så mister partiklene sin magnetisme på få sekunder. Det var det som i sin tid fikk meg til å gå på dette her, for jeg hadde aldri sett en så frapperende effekt. At det var mange andre kvaliteter ved dem, men det var et av våre viktigste fortrinn. For det gjorde at vi kunne kjøre separasjonen på to-tre minutter og ikke tredve minutter. Og det var dessuten forbausende reproduserbart.

Stein Evensen: Nå skjønnte jeg det!

– latter –

Jacob B. Natvig: Ja. Da har vi avsluttet – ja, Frode du skal få sluttkommentar:.

Frode Vartdal: Det er det som noen andre har fremhevet, at da jeg begynte med dette så ante jeg ikke at det var noen penger langt nede i veien – og det blei jo aldri noen penger for meg, og det spilte ikke så veldig stor rolle.

Men det var ei fantastisk morsom tid! Og vi gjorde dette i full tillit til at vi hjalp kvarandre. Og hadde ikkje vi hatt den derre kontakten med SINTEF – og eg blei godt kjent med Turid og Arvid og John og Ruth og alle desse folkene på SINTEF. Vi ringte til kvarandre og diskuterte problemstillinger med kvarandre. Det var ei veldig rik og fin tid. Og at det da som en bivirkning ble noe penger av det, det var veldig bra.

Jacob B. Natvig: Ja. Da sier jeg takk for innlegget og gir ordstyringen tilbake til Stein. Takk!

Stein Evensen: Det er veldig artig at når slike aktørseminarer tar av litt, så temperaturen kommer litt opp. Da får vi ofte flere av de supplementene som det ellers er vanskelig å finne igjen i offisielle dokumenter, og som kanskje nettopp kan være til interesse for dem som kommer etter oss og skal se nærmere på, hva som fikk forskningen til å blomstre i Oslo og Trondheim i disse årene.

Da går vi videre, Øystein Åmellem skal snakke om bruk av kulene i celleterapi, før vi går til en kaffepause. Vær så god!

Bruk av kulene i celleterapi

Øystein Åmellem: Takk for det! Som første representant fra DYNAL-miljøet, tror jeg at jeg vil starte med å rett og slett takke både miljøene på Radiumhospitalet og Rikshospitalet for de pengene som jeg sikkert tror at Gilhuus-Moe kommer tilbake til, som har kommet inn i Dynal i tidligere tid, som har vært svært viktige for å få DYNAL opp å gå. Og det andre har vært den inspirerende dialogen som har funnet sted i tidligere tid, men også faktisk i senere tid. Det har aldri vært langt fra Gunnar Kvalheim til strategiprosesser i DYNAL. Vi har alltid fått gode tips, uansett år og årstid.

Når det er sagt, skal jeg si noen få ord om celleterapi. Jeg representerer jo en annen generasjon her, som på en måte kom på banen i år 2000. Så all min forståelse av denne verden starter egentlig da. Jeg tror det er riktig å si også at det er viktig å fremheve samarbeidet med Baxter og John Kemshead i særdeleshet, når det gjelder DYNAL, og ikke minst DYNALs egen mulighet til å utvikle kompetanse innenfor forskning, utvikling, innenfor produksjon og innenfor de regulatoriske aspekter ved å lage kliniske produkter. Produkter som skal godkjennes av FDA og som skal kontrolleres av FDA. Dette er ingen selvfølge. Dette vet mange som sitter rundt bordet her, hvor vanskelig det er å lage slike produkter på en tilfredsstillende måte. Dette er helt klart også et fagfelt som utvikler seg ekstremt hurtig, og kravene til



Figur 18: Kjell Nustad. (Foto: Øivind Larsen)

dokumentasjon øker år for år, og det blir vanskeligere og vanskeligere å gjøre dette. Det kreves stor kompetanseutvikling, store investeringer for å holde tritt med de kravene som markedet setter.

Vi har hørt mye om bruk av magnetiske kuler i separasjon og deplesjon av celler, og det har på en måte blitt åpenbart for alle hvor viktig det har vært. Det er en annen bruk av kulene som jeg vil trekke fram som veldig spennende, og det er rett og slett bruk av den berømte 450 epoxy-kula til å *aktivere* og *ekspandere* celler. Det ble utviklet en serie med patenter basert på arbeidet til Karl Thun og hans medarbeidere tidlig på 1990-tallet, de ble patentert ca. midten av 1990-tallet. Hvor man mobiliserte *to antistoffer på samme kule* som var rettet mot T-cellens dekksignaler. Så det er to av dem. Dermed kan man aktivere og ekspandere T-celler på en kontrollert måte.

Temaet her er bruk av T-celler i terapi og mange her i dette rommet og andre har hatt en visjon rundt bruk av T-celler mot kreft og behandling av infeksjonssykdommer, spesielt HIV. Og visjonen har vært her lenge. Målet var å bruke en teknologi for å ekspandere celler, fordi man trengte hundre til tusen ganger antallet man kunne trekke ut fra en pasient, slik at man måtte formere disse cellene fra pasienten, altså hundre til tusen ganger før man satte dem tilbake igjen.

Den teknologien Universitetet i Pennsylvania har, ble kjøpt av først av EXCITE Therapies, et selskap som var basert i Seattle. EXCITE kom til Dynal – omtrent på den tiden jeg startet rundt år 2000, og ønsket å utvikle en klinisk kule for dette bruk. Dette klarte vi i løpet av tre år: Skalere opp, produsere robust, under sterile forhold som møter alle de krav FDS setter. Så dette har vært en voldsom kompetanseopparbeidelse i DYNAL. Og dette har vi gjort innenfor en typisk sten for sten-kompetanseutvikling, og vi har igjen hatt veldig nytte av Baxter, fordi vi på en måte kom inn i dette feltet veldig tidlig.

I dag har denne teknologien blitt brukt til å behandle ca. tusen pasienter rundt i verden, og vi har et samarbeid med ca. 40 kliniske sentre verden over. Vi var så heldige at på bakgrunn av at EXCITE gikk konkurs i 2005, hadde vi muligheten til å rekke opp hånda for første gang og si; *den teknologien vil vi gjerne kjøpe*. Og da hadde vi fått nye eiere, amerikanske eiere, som har fulgt DYNAL. Vi har jo gått gjennom noen turbulente eierskifter fra å ha norske eiere til å få svenske eiere, og så til slutt amerikanske eiere. Både de norske og svenske eierne, må jeg få lov til å si, var ikke i stand til å forstå noen ting rundt å investere i DYNAL, og hvert fall ikke i teknologi som det ville ta lang tid å utvikle til et kommersielt marked, eller kommersielt bruk. Så muligheten, tro det eller ei, ble da vi fikk amerikanske eiere. Omtrent i det øyeblikket DYNAL ble kjøpt, la jeg en forretningsplan på bordet foran disse amerikanske eierne, og de var villige til, i løpet av få måneder, å gi meg fem millioner dollar. Så jeg fikk fem millioner dollar, dro til Seattle og kjøpte den teknologien.

I dag så sitter vi da og eier *patentene* til University of Pennsylvania, vi eier de *kliniske antistoffene* som brukes på den kula, vi eier hele *produksjonsprosessen*, og vi er i den heldige situasjon at vi kan gå i dialog med alle selskaper, ca. 15 – 20 av dem ute i verden og utlisensiere vår teknologi og kulene.

Jeg vil si at universitetet i Pennsylvania har vært så ekstremt viktige her, ikke bare fordi de utviklet teknologien, men de har fortsatt å utvikle T-celle protokoll-teknologien for klinisk bruk ved å introdusere genterapi og T-celler. Dette har gjort at de fikk noen fenomenale kliniske data som ble

publisert i «New England Journal of Medicine» – for ca. et år siden. Dette paperet har vakt såpass stor interesse utover det vanlig akademiske miljø, at i dag har vi dialoger med de største farmasøytiske selskaper om bruk av kuler i utvikling av T-celle-basert terapi. Så vi er kommet et langt skritt framover.

I dag eier vi mye mer av teknologien enn vi ville gjort med våre forrige eiere. Det er min påstand. Amerikanerne har vært sjenerøse, de liker risiko, og de er tålmodige i å vente på suksess.

I dag har også DYNAL større innflytelse, fordi den måten vi angriper celleterapi på i dag, er mer enn kuler. I dag har vi en rekke andre produkter, og det er takket være kulene. Så kulene har igjen betydd utrolig mye i å åpne døren til hva faktisk celleterapi er, både som et marked og som en mulighet for selskap som oss.

Noen få ord om kula til slutt. Kula er fantastisk på mange måter, men den er utrolig viktig fordi den er skalerbar, både fra et *produksjons-ståsted*, men også fra et *applikasjons-ståsted*. Så disse to faktorene er instrumentelle for å få suksess. Jeg vil si det tredje punktet som er utrolig viktig del av Ugelstad-teknologien, det er at jeg har aldri opplevd mer villig *samarbeids-klima* som når jeg sier, jeg kommer fra DYNAL, «Oh, I just love those beads!»

Man får en utrolig mottakelse uansett hvor man kommer, og jeg kan banke på døra til folk som publiserer i «Science» og i «Nature». Det ville jeg aldri kunnet klart med min skarve bakgrunn som forsker ved Radium-hospitalet. Så jeg tror det er riktig å si at jeg er takknemlig for å kunne ha en sånn teknologi. Det er en døråpner i å skape samarbeid med internasjonale miljøer hvor som helst. Så de tre faktorene er utrolig viktige og de er like sterke i dag som den var for ti og tjue år siden.

Stein Evensen: Takk skal du ha! Du sa at i dag er kulene bare en del av celleterapi og at dere også har annet aramentarium. Kan du bare si noe ganske kort om hva det dreier seg om? Er det noe i kombinasjon med kuler, eller?

Øystein Åmellem: Ja, det er i kombinasjon med kuler, for de det hele er jo basert på at kulene faktisk skal brukes i kultur, i den kulturen som ofte da finner sted sammen med T-celler i en «bag». Det er medier, det er x-faktorer, ja, det er selve «bagen» som alt dette er i. Så vi er interessert i alle komponentene som gjør dette mulig.

Gunnar Kvalheim: Jeg kan bare supplere litt til deg om at denne T-celle-plattformen som nå er tilgjengelig, har vi satt opp i Norge. Vi har også

bidratt noe vitenskapelig for å optimalisere T-celle-ekspansjonen. Dette kommer vi til å bruke, og denne gangen sammen med hematologen, Stein. Og vi skal kjøre pasienter med CLL. Og i stedet for å bruke virus og transfusjon, kommer vi til å gjøre elektroporering, transient ekspresjon, fordi vi tror at den approachen er mindre toksisk, fordi du trenger antakeligvis ikke å ta ut alle B-cellene for resten av livet.

Denne T-celle-plattformen fungerer utmerket, og jeg tror at dette kommer helt sikkert noe ut av som de norske pasientene skal ha nytte av.

Svein Ramstad: Det ble nevnt døråpner her. Man må være klar over at det som Ugelstad først og fremst var, det var faktisk en døråpner. Vi som satt på Lillestrøm før Dyno Particles ble startet og før DYNAL ble startet, vi fikk beskjed fra vår ledelse, for all del, her har dere penger, «sats på hva dere vil, men for all del ikke på det vi lager.» Det var det Ragnar Halvorsen som sa. Sånne ting er veldig greie å ha med seg. Det var Ugelstad som fortalte oss om dette gjenget der oppe på SINTEF, Turid Ellingsen og Arvid Berge. Det var det samme hvem du snakket med av dem, det var bare å ta en telefon. Så når sakene går sann, så blir det store ting etter hvert.

Ruth Schmid: Jeg har også lyst til å bekrefte at Ugelstadkulene, de er blitt en «brand».

Når jeg er ute i verden og i de medisinske miljø, og så sier jeg at jeg kommer fra SINTEF, så sier alle bare med sånne store øyne, SINTEF, hvem er det? Det er ikke kjent som et biomedisinsk miljø, eller en biomedisinsk bedrift.

Men når jeg da sier: «Og så kjenner dere kanskje Dyno-beads? Ja, jeg har vært med å utvikle dem.» Da er plutselig kontakten der, fordi det er det som folk kjenner. Men de forbinder det ikke med SINTEF lenger, det gjør de ikke.

Frode Vartdal: Jeg syns det er veldig hyggelig for oss som var med i pionertiden, at DYNAL har vokst seg stort og mektig og utvikler sånn teknologi. Min forskningsgruppe bruker disse ekspansjonskulene i liten målestokk, og kan bekrefte at de er veldig gode. Og det er klart at DYNAL hadde vesentlig med norske forskere å gjøre, så skjønner vi at DYNAL og Invitrogen er nødt til å ha et kontaktnett over hele verden for å utvikle den unike teknologien. Det som jeg tror er viktig å lære av dette her, det er at det er mulig å utvikle god bioteknologi i Norge, sjøl om vi er små på dette. Og jeg tror det *tillitsfulle samarbeidet* på tvers mellom forskningsmiljøer som

vi har, og nær kontakt med gründere, det tror jeg var en suksessfaktor og kan bli en suksessfaktor videre framover.

Der er en kjempestor underskog av små, norske bioteknologifirmaer. Jeg tror mange av dem har en stor mulighet til å utvikle seg til faktisk betydelige firmaer innen bioteknologi – hvis de får de riktige vekstvilkårene.

Sven Widmalm: Jag tycker det är helt fantastiskt så bra det verkar – jag är ju van som historiker också, i och med att jag har haft möjligheter til å observera biomedicinsk forskning och industri- och teknikutveckling i samtiden – så jag är van med att man ser mycket mer utav konflikter än som verkar vara fallet på det här området. Och det var – ja, du sa väl precis nu att det är litet land och alla känner alla, och det här har gjort at det är väldigt lätt att samarbeta. Men – Sverige är också et litet land der alla känner alla, och det är fasan inte så lätt att samarbeta alltid. Utan det finns olika konfliktzoner, så att säga, inom den här typen av värksamheter. En sån konfliktzon är mellan forskare som i bland blir väldigt stor – situationen kan bli väldigt infekterad på grund ut av olika synpunkter på frågor som har med *kommersialisering* kanske, när det gäller *prioritet*, när det gäller dom här vanliga *akademiska konfliktpunkterna* egentligen och – det är inte heller så väldigt konfliktsfritt att samarbeta mellan *akademiska grupper* och *sällskap, företag och industri* utan det uppstår på båda sidor problem.

Så jag tycker det har varit väldigt interessant å veta lite om det är möjlighens också i det här fallet att det har funnits den typ utav problem som kanske har att göra med at *industrin utarmar forskningen*. Det är ett sånt problem som man kan se i liknande brancher som den här i alla fall, genom att man, ja, köper över folk, och forskargrupper försvinner eller forskarmiljöer utarmas.

Det kan också vara olika sätt att se hur det är med hur mycket som olika parter skal ge tillbaka til varandra i den här typen utav samarbeite. Så jag tycker det vore intressant – det kanskje inte har varit så här, men det vore om så är fallet, så skulle det ge en fylligere bild om en också fick höra litt av, är om den typen av frågor. Inte bara det som du pratar om, men jag tänker mer generellt.

Stein Evensen: Du skal få en kommentar til det ganske snart. Men jeg bare nevner at vi som sitter i styringsgruppen for aktørseminarer, har lagt vekt på å forsøke å få tak i dissidentene.

Sven Widmalm :– det var egentligen det jag tänkte på, om jag inte sa det i inledningen –



Figur 19: Carl Christian Gilhuus-Moe og Sven Widmalm. (Foto: Øivind Larsen)

Stein Evensen: Ja, – under forberedelsene til dette seminaret har vi lett med lys og lykte etter det. Men vi har altså ikke funnet noe av betydning. Det skal ha vært en konflikt mellom John Ugelstad og Norsk Hydro tidlig i hans karriere. Men etter hvert fant vi ut at det var kanskje litt for lite signifikant til at det burde være et eget punkt på denne agendaen. Men vi vil gjerne ha det utdypet. For øvrig ville jeg sette pris på om aktørene rundt bordet har noe å fortelle om andre uenigheter som kom opp i denne sammenheng. Kan forskjellen mellom Sverige og Norge være at mens Sverige er et høyt utviklet og gammelt industrisamfunn med mange aktører, så er dette landet karakterisert ved at egen industri innenfor farmaka er svak. Har det noe med saken å gjøre?

Carl Christian Gilhuus-Moe: Jeg tenkte masse på det du spurte om. Da vi begynte å bygge opp DYNAL, var det helt klart for meg at hvis jeg skulle ansette de menneskene jeg trengte fra de miljøene jeg fant dem i, så ville jeg skade de miljøene så grundig at ingenting ville fungere. Og vi var jo i

veldig nær kontakt med hverandre. Så jeg gikk tilbake til der hvor det ble *utdannet* mennesker, og så hentet jeg mennesker derfra, og så *utdannet vi dem* i DYNAL. Det andre var at han som fikk ansvar for terapiområdet, var ikke lege. Det var en tannlege, John Afseth. Han som fikk ansvaret for den diagnostiske siden, var veterinær og ble hentet bevisst fra andre miljøer enn de miljøene vi jobbet sammen med, for de var så små at det ville avstedkommet svære konflikter. Det tror jeg var en medvirkende årsak som jeg ikke skal ha æren for. Vi gjorde dette sammen. Men dermed kunne vi bygge det gode samarbeidet videre på gjensidig respekt.

Christoph Gradmänn: Ja, om noen andre vil si noe til spørsmålet til Sven, så – vil jeg gå i en litt annen retning. Det ble jo sagt at kulene tjente som en type *døråpner*. Det ble veldig synlig, spesielt i det du sa. Og så ble de til en type *øyeåpner*. Jeg vil gjerne høre noe om kulenes *popularitet*. Siden, når jeg som en fullstendig amatør, ser den lille dingsen, så kan jeg, selv om jeg har ikke noe peiling hva hele prosessen og ikke engang kulene er, så kan jeg se en flott liten effekt som er veldig lett å se, selv om jeg kanskje ikke vet hva som skjer. Når har vi her i rommet folk fra forskjellige miljøer, men dere har en omtrent lik tolkning hva som skjer innenfor dette.

Nå lurar jeg på, siden kulene er en sånn type øyeåpner – om det er skjedd feiltolkninger av hva som skjer her utenfor deres miljø – har andre lekt med disse duppedittene og kanskje tolket dem på en måte som forskerne tenker er fullstendig uforsvarlig? De er jo så synlige og anskuelige at det er ganske lett å ta dem utover ekspertenes kretser og drive fullstendig uforsvarlige ting med dette. Så på mange måter spør jeg nå fra en annen retning. Husker dere noe som dere synes var litt sånn merkelig tolkning av den typen effekt?

Erlend Ragnhildstveit: Jeg kan kommentere litt på en del vi opplever med det vi ser, at kulene har åpenbare fordeler. Men de blir fortsatt ikke tatt i bruk, – altså mye konservatisme i miljøene. Man har etablert protokoller, og det er vanskelig å skifte over til ny teknologi. Det opplever vi en del av. Ett eksempel er for eksempel inn mot de magnetiske kulene: På grunn av de samme egenskapene som diverse har nevnt rundt immunoassay, har man også inn mot metoder innenfor *immunopresipitering* hvor de har store fordeler. Men der er fortsatt veldig dominans i miljøene rundt Sepharosepartikler hvor du fortsatt må gjøre sentrifugering. Det er mer arbeid, de «trapper» (fanger) mer urenheter, de får dårligere eller rett og slett mer bakgrunn. Likevel er det vanskelig for folk å skifte over. Men når de gjør det, så blir de overrasket over hvor bra (DYNAL)kulene er.

Christoph Gradmann: Okey. Så da har du på en måte observert det omvendte av hva jeg spurt etter.

Erlend Ragnhildstveit: Nettopp! Men vi opplever også at de kanskje enten feiltolker (betydning: undervurderer) hvor gode kulene kan være, eller at de fortsatt er litt for konservative.

Steinar Funderud: En kommentar til ditt spørsmål. Husk på at den gangen som de der ble skapt, så var alle en type «jomfruer». Og verden omkring og Norge var også jomfruelig. Slik at vi drev ut fra egen interesse hva vi ville gjøre. I dag er det mye kamp om midler. I Osloregionen er vi et sykehus som ikke har midler til noe som helst innovasjonsrettede ting. Så jeg tror at i dag så ville det vært veldig vanskelig og fått det til, for at vi måtte jobbet ut fra en helt annen økonomisk setting. Så jeg tror vi var heldige med at vi var drevet av våre problemstillinger, og vi hadde ikke noen krav fra eierne våre om å gjøre butikk. Så det er kjempeforskjell! I dag forventes det at all innovasjon skal føre til noe, og det er ikke penger for å drive det.

Stein Evensen: John Kemshead, we are having a debate around how peaceful this all developed. Why is there not more conflict around the beads? Why didn't people have more fights around it? How do you see it from outside? Are you also looking out on a «calm sea», or can you tell another story?

John Kemshead: I can probably tell you many stories. With respect of the clinical use of the beads and transplantation: the story was by no means clear, because in clinical medicine it's usually required that you do a definitive clinical trial if you demonstrate the benefit of what you are trying to do. And certainly on neuroblastoma that was really never possible because of the size of the population of patients. There was one study done for example in USA which I think from a scientific view point you could rip to pieces if you so desired. I think the same is true for Gunnars story as well, with the cell lymphoma. And this actually led to a dichotomy of the population of *Hematology-oncologist* today. There is still a small population of people who believe in removal of tumor cells from the either bone marrow or blood stem cell grafts. And there is a population of people who academically are totally against the idea and they believe it doesn't work.

So there is not a smooth story by any strategy imagination at all. Where the truth is – who knows. I mean I think that the trouble is that it's not a constant environment you are working in, because particularly in trans-



Figur 20: Pause – noen strekker beina, andre forbereder neste innlegg. Fra venstre John Kemshead, Ruth Schmid, Gunnar Kvalheim, Øivind Larsen, Kjell Nustad, Steinar Funderud, Øystein Åmellem, Svein Ramstad. (Foto: Turid Jensen)

plantation I would say that it's always an end stage treatment, and people are trying to move away from it. They are trying to develop better upfront treatments, and therefore the type of patients they get to transplantation, are moving, they are different, and secondarily the actual consolidation treatments they get different ways. So trying to actually just set something as a concrete standard and say, can I test for example purging, in any population it is always going to be a difficult thing too. There are being some catastrophic mistakes as well, that has been made in the field. Baxter had a

Stein Evensen: --- which are they? ---

John Kemshead: --- Baxter had an aminotherapy-division which was – as you have heard from Gunnar, working on *leukemia and lymphoma*. They

then actually spun this division off as a separate company that became NeXCell Therapeutics which was interested in *breast cancer*. And one can understand why that they were interested in breast cancer because of the population of patients of this obviously was huge. But the problem there was the fact that there were no demonstrated effects in transplantation at all. Let alone the idea of purging. So I will put that down as a catastrophic mistake which actually led to a demise of the company within tree years. So, no – it certainly has not been smooth.

For many of the diseases that we are talking about, the actually cost benefits analyses are very difficult to demonstrate. So I don't think you should by any means judge the innovated elements that have gone into the use of these immunomagnetic beads by their commercial success. Because again I think that is very, very hard to do. I mean, I could turn that around and say if that – if what Baxter is currently doing in chronic myelogenous leukemia is successful, it would be a massive block-buster in terms of the use of Dyna-beads and their profits. So –

Frode Vartdal: Og det trur eg kom av at de immunologene på en måte følte de hadde et *eierskap* til den ene komponenten på kula, nemlig de *monoklonale antistoffene*. Det kunne vi noe om. Derfor – så jeg trur det var litt tilfeldig. For eg opplevde når eg så hvor fantastiske desse var på celleseparasjon, så inviterte eg meg til mikrobiologene på Rikshospitalet, molekylærbiologene på Rikshospitalet og sa det her må være fantastisk til å identifisere *bakterier* og *virus* og bruke til å *isolere nukleinsyre*. Og de var faktisk nesten fiendtlige, altså. Det *kunne* ikkje de bruke, og dette *ville* ikkje de bruke. Så eg trur ikkje det var at immunologane var så framifrå, men vi hadde et slags eierskap til den eine komponenten på den kula, nemlig det monoklonale antistoffet.

Gunnar Kvalheim: To support what you were saying, John: I think, travelling around for many years, when you are talking about the Dynabeads, everyone will accept that they are the best type of beads. If you compare Dynabeads with beads from Miltenyi Biotec, obviously Dynabeads have lots of properties which make them superior. But from the commercial point of view I think Miltenyi Biotec has been much clever. They have entered new areas faster. So if one should exercise some criticism here, I think those behind Dynebeads could have been faster in implementing new technology.

Stein Evensen: You get the last word, John.

John Kemshead: Heh – Thank you! From somebody who has now worked in industry for the last decade, it is actually quite hard to take that criticism, because companies exist clearly to make money, they have to make profit. And for the model that *Miltenyi* has taken, I think it's very, very difficult for many companies to adopt that philosophy. I think from a pure commercial standpoint, clearly *Miltenyi* has been successful in the area that he is focused in, but he is not an area that many of the larger companies would want to work in, because I don't think they see it really having the significant potential that they actually are after. So I think it's easy to criticize, but again you just have to look for a commercial standpoint. The eyes of the commercial were very different from the eyes of the academic world.

Gunnar Kvalheim: A last comment: But you have to agree that the Dynabeads are superior!

– Latter –

John Kemshead: That's without question!

Stein Evensen: Well! You have, you must have something very, very significant to add now!

Carl Christian Gilhuus-Moe: Just to emphasize the fact that the owners of Dynal had never invested in making things happen the way that Gunnar would like to see. That's important to understand. It's not the company's researchers, it's really the owner's structure that has not allowed for that kind of investment!

Stein Evensen: Da tror jeg at vi er klare til å fortsette, Jeg ønsker Geir Fonnum velkommen til å ta opp bruken av kulene i kromatografi og sekvensering. Her er vi faktisk inne på et helt nytt område. Så vær så god!

Bruken i kromatografi og sekvensering

Geir Fonnum: Ja, jeg skal snakke om to applikasjoner som er veldig forskjellige, og de er først og fremst veldig forskjellige i tid. *Kromatografi* og utviklingen av kromatografipartikler kom i gang før de magnetiske partiklene. Men *sekvensering* det er noe som vi driver med *akkurat nå* – med tredve års forskjell.



Figur 21: Frode Vartdal og John Kemshead. (Foto: Øivind Larsen)

Hvis vi går tilbake til kromatografipartiklene, så vet jeg ikke helt hvem som startet, eller fikk idéen til det. Men det kan godt ha vært en ganske selvfølgelig applikasjon, en av de få. For alt vi visste om kromatografi var velkjent i den tiden som de monodisperse partiklene ble utviklet.

Pharmacia Biotech AB fikk i første omgang lisensen for å selge kromatografikolonner på mindre enn *en liter*. Og i praksis for dem, betydde det en analyttisk til semipreparativ skala. Og allerede i 1983 lanserte de produktene MonoQ og MonoS. De var basert på 10 mikrons porøse partikler fra Ugelstad. Det var en fantastisk forbedring av væskerkromatografien. MonoQ og MonoS ble gullstandarden i 10-15 år framover, og var det alle ønsket å bruke for å separere proteiner og peptider. Men det man så, var at man solgte kanskje, *billig*, hydrofobe partikler fra DYNOL Particles. Pharmacia gjorde overflatepolymeriseringen, som er egentlig størstedelen av produksjonsprosessen, det å få dem fra å være *hydrofobe* til å være *hydrofile*. Så de kan bruke proteiner. Dyno Particles lavde da firmaet Dynochrom A.S., først og fremst for å kunne gå inn i det markedet som var storskala kromatografering.

Det holdt inntil 1992. Da kjøpte Pharmacia Dynochrom og videreførte prosessen. Årsaken til at det skjedde, at: Dynochrom lagde en «Mercedes-utgave» som egentlig ingen hadde råd til. Den fungerer kjempebra, men ble ikke solgt. Det var ikke markedsmidler nok til å markedsføre Dynochroms produkter. Pharmacia var et velkjent firma og greide det bra.

I dag renses en stor del av det insulinet som lages med kromatografikuler som går under navnet *Source*.

Så skal jeg snakke om *sekvensering*. Altså *gensekvensering*, det er en metode for å egentlig å forstå hvordan organismen fungerer, altså *fra* DNA. Det brukes for å sekvensere nye arter. Det brukes for å se på forskjeller innenfor en art. Og det som er interessant, det er å se på mutasjoner som enten kan arves og som gir deg en eller annen sykdom, eller en mutasjon som gir deg kreft.

Det har vært en voldsom og rivende utvikling i kostnader for sekvensering. Første genomet ble sekvensert for *tre milliarder dollar*. I 2006 var prisen *ti millioner dollar*. I dag så koster det *30 000 kr* for å få sekvensert et genom. Det er en fantastisk kostnadsreduksjon. Det gjør at sekvensering kan brukes innenfor diagnostikk, for prisen er lav nok til at vi kan betale for det.

Life kjøpte solidplattformen som ble brukt for sekvensering av Applied Biosystems, fordi de kjøpte selskapet i 2008. De har brukt Ugelstadpartikler, 1 mikron. De legges på en glass-slide, du har 100 000 kopier av den DNA-biten du skal sekvensere, og du tar bilde av dette gjennom et mikroskop. Og bruker *bildeanalyse*. Det brukes fire forskjellige fluorescense-stoffer for å detektere de fire basene. Men allerede etter få år, så vi at denne teknologien nådde sitt max-punkt hva du kunne sekvensere på tid og også kostnadsmessig. Så i 2010 kjøpte de firmaet Ion Torrent. Prisen for det er 725 millioner dollar. Og da fungerte det ikke. En enorm risiko for et firma, komme med den typen penger, nå snakker vi *mye penger* her.

Og det er utrolig elegant – for det her har vi den første chipen som ble lagd, den inneholder *en og en halv million brønner*. Det skal *én partikkel i hver brønn*, de bør være så monodisperse som mulig. Fordi de skal passe nøyaktig *én i hver eneste brønn*. Deteksjonen er helt fantastisk. Når du ser på en ny nukleotid-base til DNA som er der allerede, får du utviklet ett proton. Så 100 000 protoner kan da lage pH-endring i hver brønn. Og vi snakker om pH-endring på 0,02 pH-enhet, som dette skal detektere. Hver eneste brønn hver med sine spesifikke adresser. Så du vet hele tiden hvilken partikkel som gir hvilket signal. Det er en ufattelig teknologi!

Det er spennende å være med på, men det er et tøft press. Nå får vi partiklene – våre i neste lansering. I den siste chipen er det 165 millioner

brønner. Du kan sekvensere alle eksonene på en sånn chip. Og prisen, har firmaet lovt, skal ned i 1000 dollar før dette året er omme. Jeg er veldig spent på om det kommer til å skje.

Og det tror jeg egentlig var det jeg hadde tenkt å si.

Men det viser veldig tydelig at utviklingen av *monodisperse partikler* har ikke stoppet, den kommer til å fortsette. Det kommer flere og mange spennende applikasjoner i framtiden. Jeg er sikker på at vi har gleden av å delta i flere av dem også i det miljøet vi er.

Stein Evensen: Mange takk skal du ha, dette er som å få en kikk inn gjennom paradisetts port når det gjelder teknologisk utvikling. Det er fantastisk å høre hvilke muligheter som åpner seg. Gilhuus-Moe, vær så god!

Carl Christian Gilhuus-Moe: For historiens korrekthet, tror jeg vi må justere historien om kromatografi litt. Avtalen som Dyno inngikk med Pharmacia på slutten av 70-tallet om bruk av monodisperse partikler i kromatografihensyn, ledet til det som ble kalt FPLC First Protein Liquid Chromatography. Dyno satt med 2 % royalty, en latterlig lav prosent. Jeg var med på det som Dyno Particles gjorde, nemlig å lage selskapet Dynochrom. Det var et taktisk grep for å utfordre Pharmacia så meget at de til slutt måtte kjøpe det. Og da fikk Dyno en helt annen inntekt.

Stein Evensen: En kommentar som det er viktig kommer med i referatet. Styringsgruppen har gjort anstrengelser for at representanter fra det som den gang var Pharmacia skulle få anledning til å være til stede her. Men vi har opplevd at de nåværende eiere ikke ønsket å gi støtte til dette seminaret. Selv etter at de ble tilbudt reise og full dekning, avsto de å delta på grunn av reiseforbud innenfor General Electric. En akademiker sitter litt overrasket tilbake og klarer ikke helt å tolke det. Vær så god! Schmid!

Ruth Schmid: Jeg skulle bare rette deg, Carl Christian. Det var ikke HPLC, det var FPLC. Fast Protein Liquid Chromatography.

Stein Evensen: Rett skal være rett! Vær så god, Fonnum!

Geir Fonnum: Jeg tror at årsaken til at man satser så mye på *sekvensering*, det er *kreftforskning*. Det man håper på å kunne gjøre i framtida, er å lage en svær database der vi har sekvensert så mange krefttyper at du kan sammenstille disse dataene og se hvilke kreftmedisiner som virker ved den type

mutasjon som pasienten har. Dette håper en fører til en høyere overlevelsessevne.

I tillegg kan man også tenke seg at flere kreftmedisiner som hittil ikke er blitt godkjent, kan bli godkjent nå. For det kan hende at noen kreftmedisiner bare virker på fem eller ti prosent av kreftpasientene og dermed ikke er blitt godkjent. Det kan tenkes at folk vil grave fram farmasøytisk forskning som er gjort i årene tidligere, og teste ut på nytt igjen, hvis man finner en sammenheng mellom spesifikke mutasjoner og behandlingseffekt.

Stein Evensen: Hvis jeg forstår deg rett, så, så du snakker om en slags gjenoppvåkning av «skreddersøm» innen kreftmedisin. Det er ikke akkurat noen ny tanke, den har vi strevet med lenge uten at det hittil har kommet til noe gjennombrudd.

Gunnar Kvalheim: Jeg har en kommentar der. Jeg tror jeg er veldig enig med deg. Et godt eksempel er tyrosinkinasehemmere som brukes ved kronisk myelogen leukemi, men også ved malignt melanom. Du kan bruke det på lungecancer med meget oppsiktsvekkende effekter. Så jeg tror nok dette kommer for fullt. Så lykke til!

Erlend Ragnhildstveit: Jeg vil egentlig bare supplere litt det Geir sa. Det var spørsmål rundt forskning i DYNAL per i dag. En kan si at dette er et eksempel hvor Life faktisk investerer en god del penger i nyutvikling. Så disse nye partiklene vi snakker om her, er designet og utviklet helt fra scratch. Det samme gjaldt for solidplattformen, hvor man måtte presse Ugelstad-prinsippet til mindre partikler enn det man fikk til før.

Svein Ramstad: Dette er som å høre eventyr. Helt fantastisk, syns jeg. Jeg skulle bare ønske at jeg kunne finne noe sted å lese om noe sånt. Finnes det? Noe populært som selv en kjemiker kan forstå! Eller kan jeg «google»?

Erlend Ragnhildstveit: Ja, du kan google på Ion Torrent, så finner du masse opplysninger der.

Stein Evensen: Er der noen flere som har kommentarer på dette feltet, så si fra nå. Widmalm!

Sven Widmalm: Der är bara en fråga apropos det där som är designat från scratch, dom här kulorna om jag förstod det rätt. Har dom nån ting

gemensamt med dom här ursprungliga Ugelstadskulerna, eller är det helt ny teknik som ni talar om.

Erlend Ragnhildstveit: Nei, grunnteknologien med å starte med en monon-dispersid og svelle, det er det samme som ble funnet opp av Ugelstad.

De partiklene vi brukte for solidplattformen er magnetiske. Og de må være det for at du skal kunne få dem til å sitte fast på glass-sliden – på grunn av tyngden, ikke på grunn av magnetismen. De partiklene som brukes på IonTorrent, er ikke magnetiske, uten at det egentlig gjør noen forskjell. Ugelstad-prinsippet brukes fremdeles.

Stein Evensen: Vel, men da er vi i grunnen ferdig med denne sesjonen og takker for det.

Dynabeads og Dynal: Strategiske grep som utløste industriutvikling

Carl Christian Gilhuus-Moe: Mange takk! Nå skal jeg på 10 + minutter prøve å gjenskape hva som opptok meg 24/7 i tolv år. Jeg satt før dette som en av de tre lederne i Nyco hvor vi ramlet nokså uforberedt over ikke-joniske kontrastmidler som ble en gullgrube som vi ikke var forberedt på. Tidlig på åttitallet, da Norgas var eier av Nyco, kom Hafslund inn som en aggressiv kjøper. Det begynte å bli nokså ubehagelig å være der, syns jeg. Jeg gikk til styreformannen i Norgas, som var daglig leder i Dyno den gangen, nemlig Ragnar Halvorsen. Og så trakk han opp det kjente bildet av kuler og celler og så sa han, «Har du lyst til å utvikle dette?»

Jeg hadde møtt John Ugelstad en gang før, og jeg var betatt av mannen. Nyco sa nei til de monodisperse partiklene og de gikk til Dyno, en avtale som vi gjerne skulle hatt. Og så begynte jeg sommeren 1985 å orientere meg. Jeg kjente Steinar Funderud ganske godt. Gustav Gaudernack kjente jeg veldig godt, vi var kullkamerater fra Blindern. Frode hadde jeg aldri møtt før, men han fikk jeg fort god kjemi med. Gunnar Kvalheim traff jeg etter hvert, og så møtte jeg Svein Ramstad, det var umiddelbart morsomt. Så må vi nevne Håkon Haugen, og så må vi nevne Steinar Pedersen. Steinar var forskningssjef i AL, og Håkon ble sjef for Dyno Particles. To personer jeg jobbet tett med og som har mye av æren for det vi fikk til.

Det første som bekymret meg, var denne empatiske professoren fra Trondhjem som hadde vært hele Nord-Amerika rundt. Og jeg har aldri fortalt det før, men jeg kan fortelle det nå: Jeg reiste rundt, fikk hans adresser og så hva det lå igjen av partikler i ulike varianter på de ulike steder i

Nord-Amerika. Jeg fortalte alle sammen at jeg var i ferd med å gå løs på en jobb, og hvis jeg skulle være i stand til å levere dem er reproducerbar vare, så måtte de gi meg det de hadde. Og jeg kom tilbake til Norge med til sammen ca. tre kilo hvitt pulver. Det var på et tidspunkt hvor det var mye lettere å komme inn i landet, og jeg gjorde som Prinsesse Ragnhild, jeg hev alt sammen. For det hadde vært en barriere som hadde gjort det umulig å kommersialisere partiklene.

Og så satt jo jeg med erfaring fra *ultrasentrifugering og lymfocytisolering*. Vi hadde produktene på Nyco, og det var et av de områdene som jeg hadde ansvaret for. Jeg kjente konsernet Beckmann godt, jeg kjente sågar Arnold Beckmann, hovedprodusenter av ultrasentrifuger. Jeg visste hvor dårlige resultater disse ga. Og det er derfor jeg er så god til å forklare superparamagnetisme. Jeg ble begeistret da jeg så *kulene i funksjon første gangen*. Jeg så for meg hvordan vi da kunne lave magnetiske separatorer, og hvordan vi kunne kjøre dette inn i markedet. Og årsaken til – og da begynner jeg på firmadannelsen DYNAL – at vi valgte *levende celler*, var at levende celler ga det eklatante bevis på at disse polymerpartiklene hadde meget lav toksisk effekt sågar på levende celler. Alt subcellulært, alle molekyler var underordnet det faktum at vi kunne isolere T-celler, B-celler og at det skulle være, i en *levende form*. Og det hadde stor interesse fra Dana-Farber og ikke minst Sloan-Kettering Cancer Research Institute og UCLA så vel som gruppen nede i Florida som Tor Lea «wined and dined» hos.

Da vi fikk til veststypetesten, og så utviklet den til et kommersielt system, ga dette oss en betydelig inntekt, med en firmastruktur som var *joint venture*. Hver gang Dyno ville noe, så ville ikke AL. Hver gang AL ville noe, ville ikke Dyno. Og så det er sagt, hvert av selskapene investerte, akkumulert i alt totalt 30 millioner kroner i oppbyggingen av DYNAL. Da de solgte i 2002, fikk de halvannen milliard kroner ut. Og det gir en gjennomsnittlig avkastning per år på det investerte beløp på 38 %. Det er usedvanlig godt i industrisammenheng. Det var nok den største frustrasjonen jeg hadde som daglig leder, at vi alltid var overlatt til å drive *organisk vekst*. Det var mulig å få gjort enkeltprosjekter, men vi måtte satse på å bygge vår egen omsetning for å bygge strukturen videre, men langsiktige strategiske grep var umulige.

Det andre som skjedde, var at Kjell Nustad og alle immundiagnostiske eksperter fortalte oss at dette var noe som var så lett å kommersialisere, for det var så og så mye raskere og så og så mye sikrere. Vi klarte ikke å få interesse for det. Hadde det ikke vært for at undertegnede hadde en bred plattform i Japan, tror jeg ikke vi hadde fått det til. Det var relativt merkelig at bioteknologiselskapet Shionogi kastet seg på det, og da begynte ballen å rulle. Men det som begynte å rulle og som vi ikke var forberedt på, var

bruk av kuler i isolering av DNA-prøver. Dette var da PCR først kom ut på markedet. PCR var markedsført som det absolutt spesifikke kopierings-system.

Et annet navn er Erik Hornes som var forsker i AL. Han er en uvanlig type molekylærbiolog. Han viste at PCR ikke kopierer spesifikt, det er relativt mye feilkopiering. Og hvis man renfremstiller en DNA-prøve ved å isolere med biotin-kopledede kuler, får man rent materiale som man kan kopiere videre. Dette så Roche, og det skjønte Roche. Vi var helt til topps i Roche og de inngikk en relativt betydelig avtale, samtidig som Baxter begynte å interessere seg for isolering av levende celler til terapeutiske formål. Det var det egentlige gjennombruddet for DYNAL som internasjonal bedrift. Hvis det var godt nok for Baxter, hvis det var godt nok for Roche, så var det nok for den vanlige forsker.

Forut for det hadde vi hatt en betydelig diskusjon om varemerker. Det første varemerket var Dynaspheres, hvilket jeg ikke likte, for jeg syntes sphere var usedvanlig komplisert som markedsføringsord. Så fikk jeg med meg Einar Sissener som var enig i at det måtte være et eller annet med AL inni dette her, da. Det er A-en. Og så, ble det Dynabeads. Det er et vel anerkjent ord som noen påstår er hemmeligheten bak suksessen. Noen har sågar fortalt meg at det er varemerket som er det beste, det er det som er «kvaliteten». Vi var frustrert over PCR's aktive fortelling om sin egen fortreffelighet. Roche hadde en litteraturservice hvor alt som ble publisert med PCR-metoder, ble registrert, og det ble sendt ut til alle kundene. Så gjorde vi det samme. Vi lagde «the Dynabeads litteraturservice». Vi registrerte fra dag én, og gudskjelov begynte vi tidlig å registrere alt som ble publisert. Og så laget vi «The Dynal literature award», hvor vi plukket ut en forsker. Vi var forsiktige med å passe på at det gikk jevnt til de forskjellige kontinentene. Det funket dit hen at vi bygget opp en tillit til varemerket og teknologien som var betydelig.

Men det vi må ha med oss av historie, er at dette var et *paradigmeskifte*. Da vi begynte i 1986, var Beckmann meget bevisst på at dette kunne gjøres med store ultrasentrifuger som kostet 5-600 000 kr stykket den gangen, som tok en halv til en time å kjøre opp i 5-600 000 omdreininger per minutt og som ga separasjon på 95 % eller dårligere. Dette ble utfordret av en liten magnetisk partikkel, coated med en spesifikk molekyl som kunne isolere 99,99 % av det de var ute etter på ti minutter, maks. Og separasjons-instrumentet (som ble laget i Horten, først MPC1) kostet kun 900 kr.

Til tross for det ble altså alle internasjonale markedstriks brukt fra Beckmann for å fortelle om «the stupid Norwegians with the funny beads». Det var nemlig slik de omtalte oss for å være sikker på at vi skulle bli blåst av



Figur 22: Erlend Ragnhildstveit og Ruth Schmid. (Foto: Øivind Larsen)

banen så fort som rakkeren. Det skjedde da ikke, til tross for at vi kun kunne slå oss frem med *organisk vekst*.

Det var slik at patentene som Arvid snakket om, i stort sett var *prosesspatenter*. Det var veldig lite *applikasjonspatenter*. Noe av det som skuffet oss og forbauset meg mest, var at i 1987 hadde vi allerede fire konkurrenter. Vi hadde Rhône-Poulenc som drev utvikling i Marseilles. Vi var flere ganger nede og så på hva de gjorde, og prøvde å få dem til å stoppe. Vi fikk ingen hjelp fra noen for å stoppe dem, og det klarte vi heller ikke. Det var Miltieni, en tyrkisk født lege som drev med langt dårligere partikler i Tyskland, og som hele tiden var en stor utfordrer. Og det var en gruppe i England som produserte meget billige partikler. Og så var det en amerikansk gruppe som drev med hva de kalte ferrofluids. Dynal søkte å få midler fra sine eiere for å kjøpe alle sammen og bli kvitt dem. Det var noe vi hadde gjort på Nyco flere ganger med stor suksess. Men det fikk jeg ikke gehør for. Det franskmennene gjorde var rett og slett så dårlig at det forsvant av seg selv.

Men Miltieni har til tross for relativt sett dårlige produkter, klart å bygge seg ganske betydelig opp. Engelskmennene forsvant av seg selv, og ferrofluids tror jeg også er borte, så vidt jeg vet.

Det som da var den langsiktige strategi fra vår side, var det å bygge Dynal opp som den paradigmeskifte-leder selskapet var. Etter hvert ble vi ganske bevisste på at vi ikke skulle sammenligne oss med konkurrentene, vi skulle bare sammenligne oss med våre egne resultater. Det tror jeg var et taktisk grep som satt igjen fra da Nyco utviklet sine kontrastmidler.

Og derfra arrangerte vi – and I am now switching to English – *The first John Ugelstad seminar*, which we arranged at Christ Church College in Cambridge. We had a lot of help from John Kemshead. And the model was the Arnold Beckman's seminar that Beckman arranged. And we wanted to go head on with him. You did a magnificent job, John, because we had two of our competitors there, the less challenging ones. And we really managed to get full a fletched scientific seminar with a good book, with a clear commercial goal.

Målet var å posisjonere Dynabeads som *the method of choice*. To år senere var vi ikke snauere enn at vi leide the Dome i MIT og kjørte tilsvarende seminar i USA. Da var fokus på molekylærbiologi, primært på DNA-isolering for DNA-sekvensering. Det var en glede å se John Ugelstad holde innledningsforedraget, det var dessverre bare noen få år før han gikk bort. Der og da sa han:

«I went to the Gordon Conference and wanted to learn about how the Americans made particles in space.» – (Helt stille i salen.) – «I went back to Trondhjem to think. And I found out that they were wrong.»

Det andre som var morsomt – jeg kommer nå til dette med *secret know-how* – var at John og jeg hadde et forhold ikke ulikt det Frode beskrev tidligere i dag. Jeg klarte aldri å venne meg til at den mannen ikke hadde klokke, for når han ble entusiastisk om noe, da ringte han. To ganger ringte han meg sånn ca. 04 om morgenen. Jeg var så trøtt så jeg visste ikke hva jeg het en gang. Og han begynte med én gang noen diskusjoner. Og så ringte han meg opp igjen klokken åtte:

«Du – du va itj mye entusiast da æ snakka med dæ sist!»

Men han hadde også den respekt for de syn jeg hadde på hva som var *secret knowhow*. Så da vi var i Cambridge og i USA, fikk han spørsmål som var ganske sentrale med hensyn til bevisst hemmeligholdelse. Hvis han hadde svart på det, hadde han fortalt relativt betydelig secret knowhow. Så så han på meg, og så ristet jeg på hodet, og så sa han:

«I'm not allowed to answer this question.»

Dette eksmpelet gir et godt bilde av det samarbeidet som var mellom oss, og som du Stein etterlyser og prøver å utfordre, om det var uvennskap eller om det var konflikter. Jeg tror vi hadde et usedvanlig positivt og godt samarbeid ved at dette utviklet seg fra en drøm til virkelighet. Ved at omsetningen kom, vi fikk datterselskap i Tyskland, i England, i Frankrike, i USA, i Japan, i Australia. Vi styrte all markedsføringen selv. Vi fikk etter hvert mange tusen vitenskapelige artikler. Jeg husker godt den dagen vi hadde flere referanser enn selve PCR. Det ble ikke spretter Cru-champagne da. He-he-he! Musserende vin. Vi feiret omsetningen – første millionen med bløtkake. Og det ble til at vi ansatte mennesker som vi utdannet selv. Vi tok ikke erfarne mennesker fra dem vi jobbet sammen med. Det tror jeg var en dønn viktig sak for å holde dette gående i lille Norge.

Det som så var min kongstanke, og som jeg fikk støtte til fra styret til å begynne med, var at våre John Ugelstad-seminar skulle lede frem til en børsintroduksjon på NASDAQ. Vi jobbet fra 1994 og til 1995 med Lehman Brothers. Vi hadde hele «the private placement document» klar.

Det var et tysk selskap som het QIAGEN som jobbet med relativt simple søyler for DNA-isolering. De jobbet således parallelt med oss. Vi hadde fått samme verdisetning (350 millioner dollar). Hvis vi hadde gått på den gangen, ville DYNAL vært tilført 150 millioner dollar i 1995-96. Det hadde – og det er alltid vanskelig å spå, særlig om fremtiden – nok gitt DYNAL et norsk ståsted og bygget seg videre opp internasjonalt i hvert fall dit QIAGEN er i dag. Og QIAGEN er i dag et selskap med en børsverdi på noe sånt som tyve milliarder kroner.

Dette medførte at jeg relativt grundig ble uenig med mitt styre og ble enig om å sitte ett år til for å lage ro i salen, og så trakk jeg meg stille tilbake. Jeg hadde tenkt å leve resten av mitt liv i USA, men slik ble det ikke.

Stein Evensen: Ja, dette var jo en annen historie og en faktisk ganske dramatisk historie. Widmalm etterspurte hvor det var eventuell konflikt. Altså, du bekrefter vel egentlig det bildet vi andre har fått, at forskerne i mellom, så gikk dette veldig godt og greit for seg. Men kampen om disse kulenes endelikt, den ble altså faktisk utkjempet relativt tøft i de «høyere luftsfærer».

Carl Christian Gilhuus-Moe: Det er alltid kamp i sånne utviklinger. *Joint venture* som modell mellom to så ulike strukturer, er en veldig dårlig organisasjonsmodell. Begge parter var enige om ikke å hente inn penger annet steds fra, så det eneste vi kunne gå til var Industrifondet og Forskningsrådet. Det var flere ganger folk på meg som ønsket å investere i DYNAL. Hvilket

hadde gitt oss kapital til å gjøre større ting. Så jeg har spurt meg selv: «Åssen i all verden holdt jeg ut i tolv år?»

Det tror jeg skyldes mye dere som sitter rundt her. Vi hadde det så moro med stor grad av gjensidig respekt, vi fikk til så mye. Det var tross alt et lite industrieventyr å klare å bygge opp et internasjonalt ledende separasjons-selskap med betydelig norsk forskningsinnsats.

Stein Evensen: Dere har ikke snakket så mye om den motsatte tilnærmingen. Ble det ikke gjort seriøse forøk på å kjøpe dere opp med smitt og smule?

Carl Christian Gilhuus-Moe: Nei, altså Coulter's utspill var klart – men det var så tidlig. Jeg er ikke kjent med at det var noen andre store konstellasjoner. Pharmacia var aldri interessert i å overta dette her. Og husk på, det bygget seg opp gradvis. I ettertid vil det være lett, men det var først da man så fikk oppkjøp fra svenske Venture og oppkjøpsfond, at eierne ble kjøpt ut og DYNAL utviklet videre globalt.

Stein Evensen: Bommer jeg helt – når var det Baxter kom på banen som en interessant, var det –

Carl Christian Gilhuus-Moe: Baxter var hele tiden interessert i terapiområdet, men ikke annet. Og det skal altså være sagt at det satt en nordmann der, Olav Bergheim, som var vår absolutte ambassadør overfor toppledelsen. Baxter prøvde å drepe dette gjentatte ganger.

Erlend Ragnhildstveit: Jeg hørte noen rykter om at QIAGEN var interessert i å kjøpe opp DYNAL på et visst tidspunkt. Stemmer det, eller? Er det noen andre som er kjent med det?

Carl Christian Gilhuus-Moe: Nei, QIAGEN var ikke interessert da. De sloss som gale for å forklare at hvor mye bedre det var å bruke deres dårlige søyler. Men de kjøpte senere opp biotekselskapet GenoVision. Det skjedde fem år etter at DYNAL ble kjøpt opp av INVITROGEN

Kjell Nustad: Du forklarte at du ikke stjal personer fra miljøene, men du forklarte ikke at du plantet ut veldig hyggelige medarbeidere som vi hadde veldig stor glede av. Jeg vet ikke om du gjorde det andre steder.

Carl Christian Gilhuus-Moe: Det var litt måten å lære opp våre medarbeidere på det, Kjell.

Kjell Nustad: Og det gikk jo over flere år.

Carl Christian Gilhuus-Moe: Ja.

Kjell Nustad: Den opplæringsfasen var langt overskredet!

Carl Christian Gilhuus-Moe: Ja. Glemmer du ikke at du produserte ting som vi hadde stor glede av?

Kjell Nustad: Ja, det skjønner jeg.

Stein Evensen: John, we are talking about take-overs and things like that. Had Baxter interest in taking over parts of this industry? Do you have any comments from your point of view?

John Kemshead: First of all I have to put this in place because I wasn't working in the company at the time. This is obviously a personal view, so knowing what I know about Baxter today, they are interested in large volume business, and seeing DYNAL and magnetic beads as a small company, a small initiative, I think. It would not fit easily with their business model even today. Even with the potential of a massive market, I don't think that they are particularly interested in looking at small companies such as DYNAL as it was then. Having said that, they are always very afraid, as any company might be, of being dependent on a sole supplier. So it does represent a very interesting conundrum between ensuring your supply versus what you really don't want to invest in. And I think the answer in this occasion was the fact that they weren't prepared to go down that road.

Carl Christian Gilhuus-Moe: Jeg kan nevne en annen ting rundt dette med patenter som vel neppe har vært fremme. Det var en overlege på Statens Institutt for Folkehelse som nok absolutt ville passe den beskrivelsen som Per Rangnes gir John Ugelstad. Han var ivrig og søkte patenter, det var ukjent for oss. Og i et relativt bredt patent som var godkjent, hadde han nevnt mulig anvendelse av magnetiske partikler i en bisetning. Han døde, og hans nevø som også var lege, kontaktet litigation expert patent advokater i USA og satte i gang et skikkelig ball som kostet meg mye nattesøvn og mye tid. Vi holdt på i fem år før vi fant frem til en løsning som var akseptabel for begge parter. Det lå altså ingen ting annet i dette enn økonomisk vinningsinteresse. Og de fikk mindre enn det de hadde drømt om, gudskjelov. Men det var ikke billig å bli kvitt dem.

Steinar Funderud: Det er et uttrykk som sier at du skal lytte til erfarne fjellfolk. Det å få Carl Christian Gilhuus-Moe om bord, var etter hvert helt avgjørende for å få selskapet i gang og få det til å klatre riktig. Så, så det er veldig viktig at det kommer med. For dette er ikke noe som gir seg sjøl, altså. Vi andre var amatører, for vi var opptatt av *våre forsøk*, men vi skjønte ikke en damned shit av *butikk*.

En gang vi var på et møte i USA, et Keystone-møte som ligger høyt over havet. Der var også John Ugelstad med. Der var Gunnar med, og jeg tror Frode også var der. Jeg husker du var veldig glad i å kjøre slalåmheis. Og Ugelstad, han tålte ikke noe så høyt over havet, så han var rød i hodet som en hummer. Han hadde blodtrykksproblemer, så det var så vidt mannen overlevde, husker jeg. Han fikk åndenød der borte. Det var ellers en utrolig morsom og skapende periode.

Stein Evensen: Så har vi Widmalm, vær så god.

Sven Widmalm: Jo, jag hadde två frågor. Den första var om det samarbete med Pharmacia, eller vad man skall kalla det. Var det bara en licentiernings-historia eller hade ni något mer konkret samarbete med företaget? Dom var ju stora på det här området. Jag undrade liksom, förekom någon form utav samarbete kring produktutveckling eller såna saker?

Och det andra är, alltså när jag tittar genom vad jag kunde hitta om Ugelstad inför det här mötet, så slogs jag av en viss typ utav mytologisering kring personen som delvis har märkts i diskussionen här också. Nu börjar jag plötsligt att ana var det där kommer från.

Det värkar som de medvetet använder personen Ugelstad i marknadsföringsyfte och inte minst den här historien med den amerikanska rymdforskningen etc. Hur står det i bilden av Ugelstad som det ser ut i dag? Tror du att ni har i er användning utav honom som en del utav DYNALs marknadsföring? Jag synes det är en väldigt interessant fråga.

Carl Christian Gilhuus-Moe: Første spørsmålet først. Jeg kjente Pharmacia godt fra min tid i Nyco. Vi hadde et bredt samarbeid på allergenekstrakter og på allergentesting. Og noen av våre forskere forsvant dit. Jeg hadde intet ansvar eller ikke noe involvering, men jeg så hvilken utrolig god avtale Pharmacia gjorde med Dyno. Man etablerte selskapet Dynochrom for å utfordre Pharmacia, og for å gjøre de tingene som Pharmacia ikke valgte å gjøre. Og så lyktes DYNO ved at Pharmacia til slutt kjøpte Dynochrom.

Jeg tror ikke vi brukte John Ugelstad for mer enn det han ærlig og redelig var. Hans innsats for å skjonne medisin generelt og immunologi spesielt



Figur 23: Det er en del av standardopplegget for aktørseminarer at de skal avsluttes med en god middag og et sosialt samvær, slik at man får slappet av og kanskje løst opp i gamle diskusjoner som kan ha blitt vekket til live igjen. Her holder Arvid Berge tale. Til høyre Ruth Schmid. (Foto: Øivind Larsen)

i en alder av 60+, var imponerende. Hans evne til å komme i kontakt med mennesker var legendarisk – han eide jo ingen motforestillinger – han gikk rett på. Og så var han 24 timer aktiv, tid på døgnet var uinteressant for ham. Til dels ringte han til dem han ville snakke med når ideene oppsto.

Men jeg skal villig innrømme at jeg modell brukte ham litt vis-à-vis Beckmann og Arnold Beckmann for å skremme dem og fortelle at vi hadde en enda bedre kar enn hva de hadde. Og jeg kjente Arnold Beckmann, hvis store kompleks var at han aldri hadde fått Nobelprisen, hvilket han heller ikke fortjente. Det ble hele tiden snakket om at nå får snart John Ugelstad Nobelprisen, og det brukte jeg for det det var, selv om jeg var livende redd for at han *skulle* få den, for hvis han hadde fått den, så hadde jo han forsvunnet inn i Nobelforedrag i fem år. Men historien ville vært annerledes, hvis han ikke hadde dødd 75 år gammel, men kanskje blitt 80 og fått Nobelprisen.

Geir Fonnum: Kommenter om å bruke Ugelstad som markedsføring: Når jeg starter en presentasjon i et eller annet firma, er vanligvis slide nr. 2 et bilde av Ugelstad, og historien som følger, en norsk oppfinnelse og helt unik. Så viser vi bilder av partiklene. Jeg er sikker på at vi selger masse ting bare på grunn av bildene. Det ser nydelig ut!

Jacob B. Natvig: Det er Ugelstad som nå har vært sentrum for dette. Vi har snakket veldig mye om ham og hans person og hans kraft som forsker og det hele. Det han har etterlatt seg, det er dette produktet som nå i vår sammenheng også er knyttet til DYNAL, Life Technologies og så videre. I ethvert fall jeg er veldig spent på hva de som kan se inn i framtida og som kanskje også sitter med en erfaring som gjør at de kan trekke opp noen linjer, hvor de skulle ønske at veien går videre.

Jeg tenker på deg Gilhuus-Moe. Hva ville du mene var det beste for dette firmaet for framtiden? Hva ville du gjort hvis du satt med alle trådene i din hånd og hadde relativt ubegrenset av midler for å sikre dette firmaet en langsiktig ny og videre framtid? Jeg har spurt meg selv: Hvorfor kan ikke dette bli analogt med Norsk Hydro som også kom ut av en liten, men viktig norsk oppfinnelse for vel hundre år siden? Det kunne vært veldig spennende hvis du vil kaste deg utpå, så kan de som kan lese dette om 25 eller 50 år se hva noen av oss tenkte nå som ønsker for framtida. Er det lov å spørre om sånt her?

Stein Evensen: Ja, du får ikke en halvtime!

Jacob B. Natvig: Nei, men han må gjøre det – men dette må du jo ha tenkt på i alle disse årene?

Carl Christian Gilhuus-Moe: Jeg er en mann av få ord, jeg. Det er klart at salget gjorde jo at styringsrett og påvirkningsrett ble redusert. Det som er bekymringen i dag, for dere som jobber med det, er at gradvis vil kunnskapen om dette flyttes ut av landet – til California. Gudskjelov er produksjonen såpass komplisert. Jeg anbefaler dere sterkt å overdrive kompleksiteten og ikke fortelle amerikanske eiere om detaljer som de ikke har noe med. For det gjør at de vil investere videre i å ekspandere produksjonsanleggene i Norge. Når man skal tenke videre fremover med næringsutviklingen for helsesektoren i Norge, er det viktig å få bevisstgjort at det må være større villighet til å trekke langsiktig risikokapital fra andre sektorer inn i dette og finne folk som tør å investere. At DYNAL håndtert på riktig måte kunne vært et nytt Hydro over tid, er det vel neppe noen tvil om.

Jacob B. Natvig: Nei, men jeg hadde ikke satt noen begrensning for deg. Vi sitter jo med et fond som vi alle leser om, hvor visse autoriteter i Norge disponerer over beløp som går langt over det som skal til for å kjøpe Norsk Hydro – og vi har jo ferskt i minne hvordan Den norske stat systematisk sørget for å kjøpe tilbake Hydro-eiendeler for å ha et flertall av eieraksjer på norske hender.

Carl Christian Gilhuus-Moe: Det er en annen diskusjon, og den er minst like interessant. Det er klart, i forhold til hva Den norske stat bruker innen olje, innen offshore og innen shipping, er det et relativt sett snakk om et behersket beløp dersom man skulle kjøpe DYNAL tilbake til Norge. Spørsmålet er jo om de som eier i dag, Life Technology, er så godt fornøyd med sitt eierskap, at det vel nesten er umulig å tenke seg at de ville gi det fra seg. Tilsvarende kan en gjøre akkurat de samme tanker rundt Nyco som i dag er en integrert del av GE (General Electric), og hvor hele produksjonsanlegget på Lindesnes har fått en investering på over fem milliarder kroner siden GE overtok, bare på produksjonssiden. Men forskning og utvikling basert i Norge, trappes gradvis ned.

Jacob B. Natvig: Ja, men det er jo det som er betenkelig.

Carl Christian Gilhuus-Moe: Men historisk må man jo jobbe omvendt: man må i tilfelle jobbe aktivt for å hindre at teknologiskapene blir solgt ut.

Det er her det behøves aktivt statlig eierskap slik man har sett i andre industrisektorer. Er det først solgt ut, så kan man glemme å bringe det tilbake.

Frode Vartdal: Alt dette med det kommersielle det har jeg fulgt fra sidelinja. Det var ganske interessant å høre. Det som jeg trekker ut av det, er at det er noe som en kan lære generelt, og det er at i Norge er det lite risikokapital. Folk, altså de som investerer, vil være ganske bomsikre på at de får igjen pengene på kort tid. Er det riktig?

Carl Christian Gilhuus-Moe: Ja.

Frode Vartdal: Og det andre, det seier jo han Torger Reve, en skal ikkje satse på bioteknologi i Norge, en skal satse på olje og på maritime clustere. Eg mener det at det er utrolig mange spennende ting på gang i biomedisin i Norge og ikkje minst i Oslogryta, det veit du. Det er veldig synd at man ikkje kan bruke en brøkdel av det en investera i Nordsjøen til å utvikle alle desse firmaene. Men då må man lære seg det at det er ingen som på forhånd kan sei hva som lykkes eller ikke lykkes.. Det ville være en av ti eller en av tjue som lykkes til slutt. Og hvis ikkje vi har den kulturen, så skal vi kanskje fortsette å produsere råvarer her i landet og ikkje drive med avansert forskning. Kommentar!

Carl Christian Gilhuus-Moe: Jeg er veldig glad for disse syn som dekanus fremmer! Men jeg jobber jo, som du vet, Frode – og vi jobber sammen – med å få reist et nytt fond. Jeg mener Norge har et konkurransemessig fortrinn i dag ved at vi har en god økonomi. Det er ikke så mange land som har det. Med det vi nå får av forskningsstøtte fra Forskningsrådet og fra Innovasjon Norge, leder vi relativt mange startoppselskaper ut i den berømte «dødens dal». I denne «dødens dal» er det svært få som vil ta del, og altfor mange altfor gode prosjekter dør ut. Det er her vi har muligheten til å løfte. Da bruker jeg konsekvent DYNAL som et eksempel på at det er mulig, og at vi har flere andre teknologibaser i Norge i dag som vi kan utvikle på tilsvarende måte.

Sagt på en annen måte, bruker Norge i dag ca. 8 milliarder kroner på medisinsk forskning, det er og en skam at ikke det gir mer økonomisk stimulans til næringsutvikling og næringsvirksomhet. Det ville gjort oss langt mer bevisst til å utvikle egne, globalt konkurransedyktige produkter. Jeg tror det er den veien vi skal argumentere, ikke at dette er Norges levebrød etter oljen. For det er helt utopisk. Men med et årlig forbruk på 8 milliarder burde vi hvert fall ha et fond på 2-3-milliarder, slik at vi kunne løfte en

tredve-førti lovende selskaper gjennom. Og hvis bare fem av dem lykkes, så får staten igjen sine penger pluss skatter og avgifter.

Ruth Schmid: Jeg skulle bare supplere at som Carl Christian sa, når man først er solgt ut, så kan du ikke bare kjøpe tilbake, for vi må tenke hva egentlig partiklene er. Altså hvis vi hadde kjøpt tilbake bare DYNAL-delen igjen, hadde vi mista veldig mye av det som partiklene nå utgjør sammen med de andre delene i Life Tech. Altså det der med Ion Torres, hele den sekvenseringen, består ikke bare av partiklene, og det er selvfølgelig noe positivt for partiklene at de har kommet inn i et miljø med mange andre deler som til sammen kan løftes til nye produkt. Samtidig håper jeg selvfølgelig at vi kan få litt mer forskning igjen tilbake til Norge og gjerne til SINTEF.

Geir Fonnum: Jeg får se hva jeg får gjort med det, Ruth. Men jeg syns det er interessant å se at det er en annen knoppskyting som foregår ut fra Ugelstad- teknologien i seg selv. Vi har både firmaet Compart som selger ledende lim som brukes i elektronikkindustrien, og det er også Microbeads, et firma som også er basert på Ugelstad-teknologien. Og jeg har jo også tro på eller håp om at det kan være flere startoppfirmaer som kan bruke denne teknologien til andre områder som vi i dag ikke kjenner, som ikke nødvendigvis er biologi og biokjemi, men som også har sin styrke. Fordi Norge har et veldig sterkt partikkelmiljø. Det er ikke så veldig mange andre land – når jeg har reist rundt – som har den samme kunnskapen om partikler som vi har. Det er Norge, og så er det faktisk ganske bra i Tyskland, det er i Japan, så er det littegrann i USA, men ikke mye. Vi har et konkurransefortrinn fordi vi har folk som faktisk kan gjøre det, i hvert fall den tekniske biten. Så jeg går og håper på dette. Men jeg har ikke noen gode ideer selv til hvilke applikasjoner det skal være, dessverre.

Stein Evensen: Vi nærmer oss avslutningen, og jeg vil spørre Arvid Berge: Har dette seminaret gitt et balansert bilde av John Ugelstad og hans bidrag til utviklingen på dette området? Eller er det noe som har blitt skjevt eller galt? Jeg tror ikke det er noen annen enkeltperson rundt dette bordet som kan svare bedre på det enn du.

Arvid Berge: Ja, det var ikke det jeg hadde tenkt å si, men jeg tror man er litt på viddene når men sier at Hydro er så godt forbilde. De har sine problemer. PVC-produksjonen er solgt ut, solceller – dårlige tider. Og vi forsøkte en gang på nittitallet å få i stand noe felles i et møte mellom Dyno



Figur 24: Passiar ved middagen – fra venstre Ruth Schmid, Stein A. Evensen og John Kemshead. (Foto: Øivind Larsen)

og Hydro. Det ble det aldri noe ut av. Hydro begynte en slags liten etterhermings-teknikk for egen regning, ved å konkurrere med å lage partikler. Ja, de har ikke kommet så veldig langt med det da, heldigvis. Men det er litt skuffende å sjå at man driver med innbyrdes konkurranse når man har et så lite miljø.

Når det gjelder Ugelstad, så syns jeg i grunnen vi har fått frem veldig mye bra. Det er så *ufattelig mye* det hele, så man kan itj vente at man rekker over alt mulig. Og når det gjelder det derre lille firmaet på Lillestrøm, så er det ikke bare Ugelstadpartikler ute og går. De har også presentert andre typer partikler, for så vidt også monodisperse partikler, og jeg tror de har funnet seg en nisje der nede, for de har fått opp en kontrakt med en rense-kommisjon i USA av radioaktivt avfall, som betyr virkelig store volumer. Så det fins andre muligheter.

Stein Evensen: Så til min utfordring til deg, er svaret at du i det store og det hele vil si at når vi har begrenset oss til mannen og medisinen og den medisinske bruken av kulene, så har vi fått det meste med?

Arvid Berge: Joda, men man kunne ha fått med mye mer, men jeg trur det er viktig at det medisinske miljøet har fått det de er på jakt etter. Men det er viktig å si at hvis man går inn på nettet og leter etter monodisperse partikler og magnetiske partikler, så har det skjedd enormt mye nå i den senere tid.

Stein Evensen: Da har jeg snart noen avsluttende bemerkninger, men da får ellers Ramstad siste kommentar og innlegg.

Svein Ramstad: Til å begynne med, vi snakker om kuler, så var det veldig mange i vår organisasjon som kom med ideer. Og jeg tror at det kommer til å komme ideer til bruk som vi kanskje ikke vet om i dag. Et eksempel–Dyno er jo en stor sprengstoffprodusent – merking av sprengstoff i forbindelse med terror, hvor man kunne lage forskjellige størrelser og forskjellige farger i forskjellige kombinasjoner. Man vil alltid med de instrumentene man har i dag, kunne detektere disse i luften som er igjen etter et sprengstoff, og dermed bestemme hvor dette ble kjøpt og når, på en kode de legger. Men spørsmålet er jo, behøvde de å være monodisperse? Og det var mange ganger jeg måtte spørre det spørsmålet. For ideene var så gode. Men det ble jo aldri noe av det. Vi kunne ikke spre oss på alt.

Stein Evensen: Takk skal du ha! Vi nærmer oss en avslutning av seminaret. Jeg hadde tenkt å gi ganske kort noen inntrykk fra det som har skjedd her. Jeg kommer ikke til å kommentere den industrielle delen, for den har jeg minst greie på, selv om det har vært utrolig fascinerende hva vi har fått høre der.

Jeg har lyst til å gå tilbake til selve utgangspunktet for hva det er vi driver med her. Aktørseminaret er en gren, en utvikling innefor medisinsk historie – historieforskning. Det er kanskje ofte slik at den medisinske profesjon er mer opptatt av å skue forover enn bakover i motsetning til våre venner juristene. Men det er også viktig å skue bakover. Og til det har vi rekruttert *historikere* inn i styringsgruppen. Jeg syns det er interessant å legge merke til at historikere ofte stiller spørsmål som er *vinklet* annerledes enn vi *leger* gjør. Det kommer ofte noe interessant ut av det.

Men nå tilbake til John Ugelstad. John (Kemshead) sa tidlig i sitt innlegg at mye av det som han hadde opplevd med John Ugelstad, var «a question

of trust». Det virker som om denne mannen har hatt en enestående evne til å skape ikke bare entusiasme rundt seg, men også trygghet. Man kunne slippe seg løs. Ugelstad spilte opp til fantasien og til kommentarer. En som prøvde deg ut.

Igjen ser vi at et stort gjennombrudd ikke tar utgangspunkt i *planmessig programforskning*, men i *grunnforskning*. Gang på gang opplever man at det er denne såkalte *tilsynelatende mål-løse grunnforskningen* som gjør at dørene åpner seg med et brak. Utviklingen av kulene er et glimrende eksempel på det. Jeg tror vi også har forstått at forskergrupper rundt Ugelstad var helt uunnværlig for å holde denne vulkanen i tømme, og gjøre ham så produktiv som det han ble.

Flere av dere som har vært *vitner* – eller *aktører* i dag, dere har vært blanke i øynene når dere forteller om at perioden med kulene og møtene med John Ugelstad. Det faller sammen med noe av de rikeste opplevelsene dere har hatt i deres forskerliv. Hadde John Ugelstad sett oss eller hørt oss nå, så tror jeg *han* ville satt spesiell pris på det.

Det er noe som heter «moment of truth». Det karakteriserer Frode Vartdals beskrivelse av at noe skjedde i et eneste blaff som betydde veldig, veldig mye for ham.

John Ugelstad har åpenbart vært en betydelig *døråpner*, og *kulene hans* har vært en *døråpner for forskning på et bredere plan*. Og derfor kommer han til å bli husket lenge. Så med dette så lukker jeg døren for seminaret i dag. Og takker på vegne av styringsgruppen alle som har deltatt. Og ikke minst, many thanks to you, John, for coming to Norway and sitting there listening patiently to our comments!

Michael

1. *Michael* is a publication series of The Norwegian Medical Society (Det norske medicinske Selskab).
2. *Michael* is named after Michael Skjelderup (1769-1852), the first medical professor in Norway and one of the founding fathers of the Society.
3. *Michael* is distributed to the members of the Society, other subscribers and libraries. Separate issues may also be distributed to external groups of readers.
4. *Michael* publishes high quality papers on medical history, medical humanities, public health and health politics. The manuscripts will be peer reviewed prior to the editorial decision on acceptance.
5. *Michael* publishes articles in the Scandinavian languages or in English, depending on topic and main readership. *Michael* is available open access at www.michaeljournal.no.
6. *Michael* publishes four regular issues a year. Supplements may be published at irregular intervals.
7. *Michael's* editors are appointed for a period of three years among the members of The Norwegian Medical Society by its Board. Reappointments are allowed. The editors may supplement themselves by editorial members from collaborating associations and appoint ad hoc editors for special issues.

Editors:

Professor Øivind Larsen
Professor Magne Nylenna
Professor Erlend Hem
Dr. Astrid Nylenna (secretary)

Editorial board:

Professor Stein A. Evensen
Professor Jan Frich
Professor Christoph Gradmann
Professor Arvid Heiberg
Director Frøydis Langmark
Dr. Kristine Lillestøl

Postal address:

Tidsskriftet *Michael*
P.O. Box 1152 Sentrum
NO-0107 Oslo
Norway
michael@dnms.no

Annual subscription rate
NOK 500 (2021)

ISSN 1893-9651

Retur: Tidsskriftet *Michael*, Boks 1152 Sentrum, N-0107 OSLO

www.dnms.no

ISSN 1893-9651



9 771893 965004