

Det har fattats en väsentlig bit i immunologin. En bit ingen frågat efter, märkligt nog. Men hur tacklar kroppen angrepp från omgivningen – innan det cellulära och humoral immunförsvaret hunnit slå på? Dvs, hur hålls normalfloran i schack, hur attackeras omedelbart invaderande bakterier, etc? »Innate immunity» och kroppsegna antibiotika kan vara svaret.

Immunförsvarets felände länkar

Kroppsegna antibiotika ger första linjens skydd

Faktum är att vi säkert inte klarar oss utan »innate immunity», understryker professor emeritus *Hans G Boman* vid Mikrobiologiska institutionen på Stockholms universitet.

Hans G Boman var först ut på denna forskningsplan. Efter drygt tio års forskning om insekters immunförsvaret fann han 1981, tillsammans med sin dåvarande forskargrupp, de första peptidantibiotika.

Dessa peptider, som visade sig vara starkt antibakteriella, fick namnet cecropiner efter silkesjärilen *Hyalophora cecropia* där de först upptäcktes.

Första försvarslinjen

Kanske mikroorganismer blir patogena för sin värd då denna första omedelbara immunitet fallerat, då de antibakteriella peptidernas skydd inte räckt till?

– Det är riktigt. Vi har t ex i insektstudier visat att om cecropinsyntesen hämmas en kort stund, kan bakterier som normalt är i jämvikt med insektens immunsystem växa till och på 24 timmar döda insekten.

Självklart finns ett nära samarbete mellan de antibakteriella peptiderna och det klassiska immunsystemet. Säkert finns många kommunikationsvägar. Om det omedelbara försvaret inte räcker till, måste det cellulära/humoral immunsvaret slås på. Och det måste antagligen göras inom loppet av timmar, säger Hans G Boman.

100-tal substanser finns beskrivna

Idag finns åtminstone ett hundratal antibakteriella peptider beskrivna, ett 20-tal kända med genstrukturer. Varje peptidantibiotikum kodas av en gen och tillverkas i en prekursorform av cellens normala proteinsyntes. Klassiska antibiotika däremot tillverkas av mikroorganismer där de byggs ihop stegvis

via flera enzym som kodas av olika gener.

Peptiderna har påvisats i däggdjur (också människa), amfibier, insekter, sjödjur, växter.

Hud, slemhinnor, tarm, kroppsöppningar tycks som strategiska platser för substanserna. Kroppsegna antibiotika är basen för »innate immunity» – dvs medfött, omedelbart immunförsvaret. Deras egenskaper liknar bredspektrumantibiotika.

Två huvudgrupper finns beroende på om peptiderna innehåller svavel, dvs cystein, eller ej. Cecropinerna är spiralformade och svavelfria strukturer; defensinerna platta, kompakta och svavelinnehållande.

En tredje intressant grupp (som saknar cystein) har en mycket hög halt av en eller två aminosyror, ofta prolin och arginin. Hit hör bl a peptiden PR-39. Denna grupp peptidantibiotika upptäcktes 1989 i New York och nästan samtidigt i Trieste och Stockholm.

1987 isolerade Michael Zasloff magainin från skinnen av en stor sydafrikansk groda (*Xenopus*) och trodde detta fynd var allmängiltigt. Nu ser det ut som om varje groda har sin egen typ av peptidantibiotika, inte ens andra *Xenopus* gör magaininer.

De flesta hittills upptäckta peptidantibiotika har lytisk effekt på såväl grampositiva som -negativa bakterier, men påverkar knappast eukaryotiska celler; defensiner är dock svagt cytotoxiska. Dessa peptidantibiotika påverkar även svampar och protozoer.

Förbryllande tidsglapp

I det historiska perspektivet är det märkligt att »innate immunity» och de antibakteriella peptiderna inte upptäcktes tidigare, anser Hans G Boman.

– Pasteur inledde immunologisk kunskapsuppbyggnad för mer än 100 år sedan, ungefär samtidigt som Metchni-

Silkesjärilen *Hyalophora cecropia* har fått ge namn åt cecropinerna, den grupp peptidantibiotika som först upptäcktes. Cecropiner dödar bakterier på några minuter genom att förstöra deras membran, utan att skada membran i insekts- eller däggdjurscellerna.

INTERVJU

BIRGIT WILHELMSON

Benmärgen är basen – härifrån utgår de celler som spelar huvudrollerna i »innate immunity».

Bananflugan är en centralfigur i de genetiska studierna av peptidantibiotika. Det har visat sig att varje peptidantibiotikum kodas av en gen och tillverkas av cellens normala proteinsyntes. Klassiska antibiotika däremot byggs ihop av många steg via flera enzym som kodas av olika gener.

Minst ett hundratal peptidantibiotika har beskrivits, från olika däggdjur bl a mus, katt, gris och nötkreatur. Kanske håller peptiderna normalfloran i schack och skyddar mot vissa sjukdomsframkallande organismer. Tungan är en viktig producent av peptidantibiotika: Är det därför djur slickar sina sår och nyfödda ungar?

koff upptäckte fagocytos. De ses som fäder för humoral respektive cellulär immunologi.

Men varför har inte immunologerna tidigare funderat över tidsglappet: att mikroorganismer kan fördubbla sig på 20 minuter, medan en cell i immunsystemet ofta kräver 20 timmar eller mer för att växa? Det är svårt att få ihop i ekvationen, poängterar Hans G Boman.

Ändå fanns här gamla fynd: t ex det idag välkända bakteriedödande proteinet lysozym i tårvätska och saliv fann Alexander Fleming redan på 1920-talet. Bomans forskargrupp isolerade ett insektslysozym samtidigt som de renade cecropinerna.

Fyndet av defensiner baserade sig på en iakttagelse från 1950-talet om att det finns bakteriedödande proteiner i fagocyterande celler. Robert Lehrer och hans medarbetare lyckades 1983 bestämma strukturen för defensin från kaninfagocyter.

Prekursor för säker transport

Det medfödda immunförsvaret består av celler som snabbt kan antingen syntetisera peptidantibiotika eller från vissa celler tömma ut ett batteri av prefabricerade bakteriedödande peptider. Nyckelroller har granulocyter, makrofager samt cytotoxiska T- och NK-celler (naturliga dödarceller).

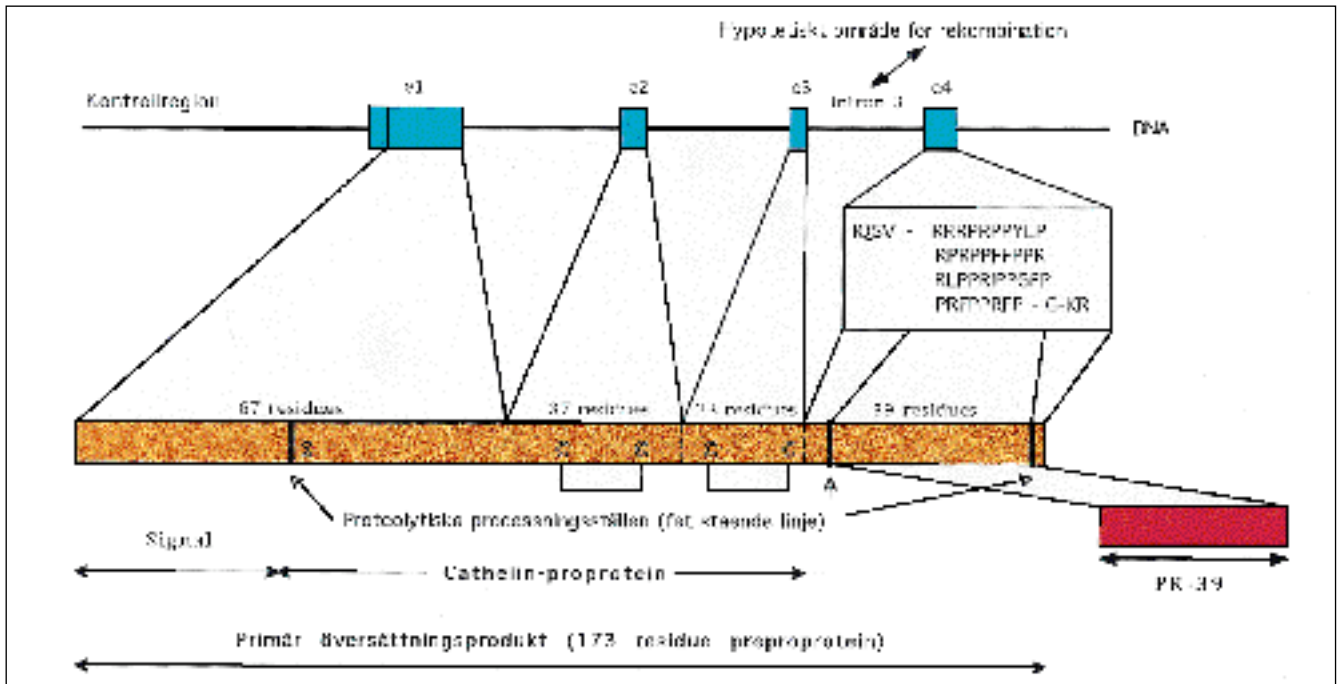
Det krävs någon form av signal för att få igång detta maskineri, dvs mikroorganismers signalsubstanser alarmerar immunsystemet. Några sådana har identifierats: t ex är gramnegativa bakteriers lipopolysackarider utmärkta signalsubstanser, berättar Hans G Boman.

Men peptidantibiotika tillverkas inte som färdiga produkter. I de flesta fall görs de som prekursorer, preproprotein, som sedan klyvs av proteolytiska enzym.

– Det kanske förhindrar att peptiderna blir aktiva på fel plats. För defensiner är de överflödiga bitarna transportsignaler för att få molekylerna att hamna i rätt typ av granula, celler osv: som en sorts biljett där man river av en kupong vid en station, nästa kupong vid nästa osv. Först då substansen är framme vid slutstationen levereras det aktiva meddelandet.

Bakteriemembran målet

En egenskap som tycks gemensam för nästan alla antibakteriella peptider är att de är mer eller mindre amfipatiska: dvs ena sidan är laddad, den andra vattenavstötande. Om detta har någon praktisk betydelse är ännu inte klarlagt. Men det kan vara en förutsättning för peptidantibiotikas möjligheter att ta sig igenom bakteriemembran och eventuellt förstöra dem.



Schematisk skiss av genen för PR-39 så långt den är sekvensbestämd (2 967 baspar DNA). Genen har fyra bitar, exoner (e1, e2 etc) (här blåfärgade), som via en budbärarRNA (ej med i bilden) översätts till den primära translationsprodukten (orange-färgad), ett preproprotein som består av 173 aminosyradelar (residues). Signalpeptiden klyvs av vid inträdet i en membranstruktur, endoplasmiskt reticulum (ER, ej med i bilden). Antagligen vandrar resten (cathelin-proteinet) genom golgi för att (på okänt sätt) slutligen hamna i en viss typ av granula i granulocyter. Slutprodukten, PR-39 (i rött), klyvs bort från proformen med enzymet elastas, och peptiden processas i högra delen så att den C-terminala delen slutar med prolinamid där amiddelen kommer från glycin (G). Rutan under e4 anger aminosyrasekvensen i denna del med enbokstavs-beteckningen för aminosyror. Namnet PR-39 kommer av att halten prolin (P) och arginin (R) är extremt hög i den mogna peptiden. I vardera e2 och e3 finns två cystein (C) som är korsbundna enligt analyser gjorda av Borregaards grupp vid Rigshospitalet i Köpenhamn. Den N-terminala aminosyran i propeptiden är pyroglutamat (Z).

Antibakteriella peptiders mål är i de flesta kända fall just mikroorganismernas yttre och inre cellmembran.

– Tidigt var vi klara över varför cecropiner inte skadar den egna organismen, de måste ju känna igen »själv» och »icke-själv». Det gör de genom att vara riktade mot komponenter som är specifika för de mikroorganismer de vill slå ut. Cecropiner dödar bakterier på några minuter genom att lösa upp deras membran, utan att skada membran i insekts- eller däggdjurscellerna.

Både cecropiner och defensiner bildar jonkanaler i artificiella membran. Det har spekulerats över om det är en del av verkningsmekanismen.

– Men jag är inte övertygad om att de verkligen fungerar så. Tittar man på tidsförloppet så går det snabbare i naturen, fast det är mer komplicerat och med större skador än i jonkanalerna. Det är stora skillnader mellan artificiella och naturliga membran, jag tror inte man riktigt kan extrapolera från det ena till det andra.

Första barriär mot mikroorganismer

Forskningen har hittills till stor del koncentrerats till djur. Men det finns goda grunder för att förmoda att antibakteriella peptider är betydelsefulla hos människan: bl a för att balansera och hålla normalfloran i schack. Tunn-tarmens närmast sterila miljö t ex kan vara ett resultat av peptidantibiotikas effekt där – gener för defensiner har påvisats i humana Paneths celler.

Kroppsegna antibiotika spelar sannolikt också stor roll som en första barriär mot presumtiva sjukdomsframkallande mikroorganismer: tunga och luft-

”Innate immunity” vacklande namnfråga

Nya substanser – och nya begrepp – kräver nya namn. En svårighet emellanåt. Vad ska denna grupp peptider med sina speciella egenskaper kallas: kroppsegna antibiotika, peptidantibiotika, antibakteriella peptider – eller kanske snarare antimikrobiella peptider, eftersom vissa av dem har effekt även på svampar och protozoer?

Frågan har praktisk betydelse. Vid litteratursökning i t ex databaser gäller det att veta vad man letar efter.

Det är en fördel om namnen är vackra, lätta att komma ihåg och möjliga att uttala på olika språk, understryker Hans G Boman.

– Man kan fundera mycket över hur man ska ge namn åt peptider. Ibland börjar man med laboratoriebetäckningar som kanske fortlever. Ibland kan man hitta något bättre. Historiskt har substanser ofta fått namn efter det latinska namnet på det djur där man först hittade dem. Det var den metod vi valde när vi namngav cecropinerna.

– Defensiner är egentligen ett mycket bra ord. Det skulle vi egentligen haft för hela gruppen peptider, inte bara för en familj.

Och vad kalla denna »nya» tredje del av immunförsvaret? Den engelska termen »innate immunity» blir på svenska medfött immunförsvaret.

Men är det en tillräckligt distinkt och beskrivande term för ett nytt begrepp?

Hud, slemhinnor, tarm,
kroppsöppningar tycks som strategiska
platser för peptidantibiotika, för att hålla
jämvikten och garden mot omgivningen,
berättar Hans G Boman.

Immunitet och evolutionen

Den parasiterande organism som är helt resistent mot alla immunmekanismer, den tar alltid död på sin värd, bara den kan invadera. Invasionsförmågan är en viktig faktor, förmågan att motstå immunförsvaret en annan.

– I naturen finns inga patogener, där råder normalt ekologisk jämvikt som baserats på samevolution mellan djur/växter och mikroflora. Strategin är att den ena parten inte får utplåna den andra, säger Hans G Boman.

Hög befolkningstäthet katastrofalt

Hur har då människan levt i samklang med sin omgivning, sin mikroflora? För att söka svar är det viktigt att fundera över hur människan levde före civilisationen, betonar Hans G Boman.

– Mycket tyder på att våra förfäder levde i små, isolerade flockar, kanske 20–30 individer, som antagligen jagade. Jordbrukets införande för 6 000–10 000 år sedan blev civilisationens vagg. Jordbruket krävde bevattning och då slog sig människor ner längs de stora floderna: Eufrat, Tigris, Nilen, Gagnes, Indus, Yangtze-kiang.

– Därmed ökade befolkningstätheten, och spridningen av infektioner blev ett problem. Så är det också idag, hög befolkningstäthet är katastrofalt. Det är säkert mycket oekologiskt.

Förändringen/anpassningen över tiden av vårt immunsystem till civilisationens förändrade livsvillkor, sjukdomsmönster etc är troligen inte så stor, säger Hans G Boman.

DNA med goda egenskaper

Många av de egenskaper som karakteriserar patogena bakterier sitter på plasmider, minikromosomer, som kan komma och gå i bakteriepopulationer. De egenskaperna kan alltså förvärfas av bakteriestammar som inte är patogena, förklarar Hans G Boman.

På i princip samma sätt har antibiotikaresistenta bakteriestammar spridits.

– Det har stor potential för att ändra den genetiska informationen i en individ. Kanske kan man bli »smittad» med DNA med goda egenskaper, DNA som gör en mer motståndskraftig t ex. Det är möjligt att peptidantibiotika har vandrat runt i naturen så. Kanske de från början suttit på rörliga gener, virus t ex, och flyttats från en art till en annan.

rör har visats utsöndra peptidantibiotika (hittills hos nötkreatur visserligen).

PR-39: sår-läkande peptid

Hans G Boman har nu ett forskningsprojekt igång för att studera peptidantibiotikas roll på huden hos människa, särskilt vid kroniska sår. PR-39 är en av de substanser som nyligen hamnat i fokus.

– PR-39, en av de första prolinrika peptiderna, isolerade vi från gristarm 1991, tillsammans med Viktor Mutts och Hans Jörnvalles grupper vid Karolinska institutet. Två år senare visade vi tillsammans med Birgitta Agerberth vid Karolinska institutet att PR-39 inte är lytisk, den stoppar DNA och proteinsyntes. När vi sedan började leta efter humant PR-39 hittade vi i stället FALL-39 som görs i benmärg och testiklar.

Hösten 1994 återupptäckte Merton Bernfields grupp vid Harvard University PR-39 och visade att peptiden också har en sår-läkande effekt hos gris.

Bernfields grupp visade att PR-39 inducerar en typ av transmembrana, heparinnehållande molekyler, sk cyndikaner, som kan vara av betydelse vid sår-läkning. Detta gäller med största säkerhet också hos människa.

Kroniska sår uppkommer på grund

av olika mekanismer, bl a immunrelaterade sjukdomstillstånd som kan bli svåra och livshotande. Där kan möjligen PR-39/FALL-39 bli en faktor för att främja sårhäkning – om nu människa och gris är lika i detta avseende.

– Sedan något år samarbetar vi med hudkliniken på Karolinska sjukhuset; Margareta Frohm där har samlat vätska från kroniska sår och blåsor. Den sårvätskan har vi analyserat och karakteriserat tillsammans med Hans Jörnvalls grupp. I sårvätskan har vi hittills hittat tre defensiner och FALL-39. Antagligen kommer de alla från granulocyter.

Kniv med utbytbart knivblad

PR-39 är intressant också av en annan orsak.

– En italiensk grupp, Romeo och Zanetti med medarbetare, och en New York-grupp med Weiss och Elsbach, upptäckte 1992–93 att peptidantibiotika, bl a PR-39, kan sitta som effektor-molekyler på en bärmolekyl – cathelin – som är ungefär fyra gånger större än effektor delen. Cathelin är ett protein, drygt 100 aminosyror stort.

– Med en liknelse: naturen gör en

NK-lysin – peptidantibiotika som slår ut cancerceller?

NK-lysin är en nyupptäckt antibakteriell peptid med oväntade egenskaper. Antagligen är den bara en medlem av en större familj substanser, tror Hans G Boman.

– Det började för nästan tre år sedan då Mats Andersson i Viktor Mutts grupp vid Karolinska institutet kom till oss med en oren peptidfraktion från gristarm, en biprodukt från Mutts hormonpreparationer.

– Mats renade den med vår assay och vi fann att den var antibakteriell. Men den är dubbelt så stor som andra peptidantibiotika. Den är inte riktigt ett typiskt peptidantibiotikum. NK-lysin är, enligt lärobokens terminologi, på gränsen mellan peptid och protein.

Efter kloning upptäckte Boman och hans medarbetare, i samarbete med Hans Wigzells grupp vid Karolinska institutet, att NK-lysin är effektor-molekyl i cytotoxiska T- och NK-celler (naturliga dödarceller).

– Dessa celler deltar med största säkerhet i »innate immunity». De hör till den del av immunförsvaret som omedelbart kan mobiliseras. NK-lysin finns upplagrad i T- och NK-celler. Vi har också visat att interleukin 2 stimulerar syntesen av NK-lysin.

– NK-lysin påverkar även vissa cancerceller. Det är troligt att immunsystemet håller vissa typer av cancer i schack. Under ett normalt liv uppstår cancerceller då och då, men immunsystemet, bl a NK-cellerna, eliminerar de flesta.

Peptidantibiotika har en effekt som ibland liknats vid bredspektrumantibiotikas verkan. Peptiderna har stora fördelar jämfört med det klassiska immunförsvaret: bl a är de »billiga» och snabba att göra, säger Hans G Boman.

kniv med ett långt knivhandtag (cathelinmolekylen) och ett litet knivblad (peptidantibiotika) – där knivbladet kan bytas ut.

Genen för PR-39 i gris och FALL-39 i människa är mycket lika. Detta har främst Gudmundur H Gudmundsson (i Bomans dåvarande grupp) visat i ett viktigt arbete. I genstrukturen ser man att det är sista delen som är utbytbart (knivbladet ligger i exon 4), berättar Hans G Boman.

Cathelinmolekyler har beskrivits i får, kanin, gris, ko och människa. Det märkliga är att hos gris finns nio olika effektor-molekyler kopplade till cathelin, hos människa bara en.

– Kan du byta knivblad till skaftet, kan du antagligen också byta skaft. Vi försöker nu hitta ett skaft till, men det är inte uppenbart hur man letar efter skaft.

– Immunglobulinernas oerhörda variationsrikedom förklaras just med att olika fragment kopplas ihop, vilket ger de många kombinationsmöjligheterna. Det är möjligt att det är likadant här: kanske peptidantibiotikas specificitet är kopplad till möjligheten att göra rekombination, att byta knivblad, för att möta naturens varierande flora av mikroorganismer.

Framtida terapi

Peptidantibiotika har stora fördelar jämfört med det klassiska immunförsvaret, säger Hans G Boman:

– De är små molekyler och därför »billiga» och snabba att göra, de är lätta att skicka omkring och de kräver relativt litet information.

Säkert blir det möjligt att tillverka antibakteriella peptider för terapeutisk applikation i framtiden, här finns inga direkta produktionssvårigheter, betonar Hans G Boman.

– Men hur ska peptiderna förmås att spridas ut i kroppen, till de platser där de behövs? Det går inte att svälja en cocktail med peptider, de måste distribueras på något annat sätt. Sårinfektioner däremot kan vara lätta att behandla med t ex salva.

Men – så länge det finns en marknad för antibiotika, dvs så länge antibiotikaresistens inte är ett för stort problem, introducerar läkemedelsbolagen inte gärna något annat. De vill inte konkurrera med sig själva, säger Hans G Boman.

– De stora läkemedelsindustrierna är inte påfallande intresserade av de antibakteriella peptiderna. Jag tror att det blir småföretag som satsar på att utveckla det här, företag som sedan kan

Peptidantibiotika skadar inte kroppsegna celler

Flera möjliga vägar finns för peptidantibiotika att undvika att skada den egna organismen, t ex genom att:

- självdestruktiva celler eller substanser sätts ur spel;
- självdestruktiva substanser »läses in» i celler, t ex fagocyter;
- koncentrationerna för att ta död på främmande respektive kroppsegna celler skiljer sig åt;
- välja angreppsmål som inte finns i kroppsegna celler.

köpas upp av de stora. Det är ett billigt sätt att skaffa kunskap.

Att trappa ner, när det går bra...

Hans G Bomans egen forskning sköts idag från den osäkra sits en professor emeritus-stol ger.

– Naturvetenskapliga forskningsrådet har varit mycket generöst, där litade de på mig för drygt 20 år sedan och lät mig satsa på insektsimmunologi. Men nu när forskningen börjar ge resultat, även för människor, har de bestämt sig för att inte satsa på forskare över 70.

– Det är litet tråkigt, men Wallenberg-stiftelsen ryckte in i stället och gav mig två miljoner och fria händer. Utan deras generösa stöd hade jag inte längre haft någon egen forskargrupp.

– Idag försöker jag att helt ägna mig åt betydelsen av kroppsegna antibiotika och »innate immunity» hos människan.

Birgit Wilhelmson

Översiktslitteratur

- Boman HG, March J, Goode J, eds. Antimicrobial peptides. Ciba Symposium No 186. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 1994.
- Hoffmann J, Natori S, Janeway C, eds. Phylogenetic perspectives in immunity: The insect-host defense. Austin: R G Landes Biomedical Publisher, 1994.
- Boman HG. Peptide antibiotics and their role in innate immunity. *Annu Rev Immunol* 1995; 13: 61-92.
- Martin E, Ganz T, Lehrer RI. Defensins and other endogenous peptide antibiotics of vertebrates. *J Leukoc Biol* 1995; 58: 128-36.
- Barra D, Simmaco M. Amphibian skin: a promising resource for antimicrobial peptides. *Trends Biotechnol* 1995; 13: 205-9.
- Zanetti M, Gennaro R, Romeo D. Cathelicidins: a novel protein family with a common pro-region and a variable C-terminal antimicrobial domain. *FEBS Lett* 1995; 374: 1-5.
- Groisman EA. How bacteria resist killing by host-defense peptides. *Trends Microbiol* 1994; 2: 444-9.

Hans G Bomans medarbetare under olika perioder

Insektsimmunitet (fysiologi och peptidrening) (1970–1983): Ingrid Faye, Anita Boman, Torgny Rasmuson, Dan Hultmark, Håkan Steiner.

Insektsimmunitet (cDNA och genstruktur) (1984–1991): Jong-Youn Lee, Dan-Anders Lidholm, Gudmundur H Gudmundsson.

Peptidantibiotika från gristarm, inklusive NK-lysin (1987–1994): Birgitta Agerberth, Anita Boman, Mats Andersson, Gudmundur H Gudmundsson, Hans Gunne, Berit Olsson.

Längre, avgörande samarbete med andra laboratorier: David Andreu, Bruce Merrifield, Hans Bennich, Viktor Mutt, Hans Jörnvall, Hans Wigzell.

Originalartiklar

- Liu L, Ganz T. The pro region of human neutrophil defensin contain a motif that is essential for normal subcellular sorting. *Blood* 1995; 85: 1095-103.
- Schonwetter BS, Stolzenberg ED, Zasloff MA. Epithelial antibiotics induced at sites of inflammation. *Science* 1995; 267: 1645-8.
- Gudmundsson GH, Magnusson KP, Chowdhary BP, Johansson M, Andersson L, Boman HG. Structure of the gene for porcine peptide antibiotic PR-39, a cathelin gene family member: comparative mapping of the locus for the human peptide antibiotic FALL-39. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 7085-9.
- Boman HG, Agerberth B, Boman A. Mechanisms of action on *Escherichia coli* of cecropin P1 and PR-39, two antibacterial peptides from pig intestine. *Infect Immun* 1993; 61: 2978-84.
- Gallo RL, Ono M, Povsic T, Page C, Eriksson E, Klagsbrun M et al. Syndecans, cell surface heparin sulfate proteoglycans, are induced by a prolin-rich antimicrobial peptide from wounds. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 11035-9.
- Gudmundsson GH, Agerberth B, Odeberg J, Bergman T, Olsson B, Cedo R. The human gene FALL39 and the processing of the cathelin precursor to the antibacterial peptide LL-37 in granulocytes. *Eur J Biochem* (in press).
- Andersson M, Gunne H, Agerberth B, Boman A, Bergman T, Sillard R et al. NK-lysin, a novel effector peptide of cytotoxic T and NK cells. Structure and cDNA cloning of the porcine form, induction by interleukin 2, antibacterial and antitumour activity. *EMBO J* 1995; 14: 1615-25.
- Leippe M. Ancient weapons: NK-lysin is a mammalian homolog to pore-forming peptides of a protozoan parasite. *Cell* 1995; 83: 17-8.
- Frohm M, Gunne H, Bergman AC et al. Biochemical and antibacterial analysis of human wound and blister fluid. *Eur J Biochem* 1996 (in press).

KORTKLIPPT



Fler neuralrördefekter bland överviktiga barn

Två amerikanska fall-kontrollstudier tyder på att risken för neuralrördefekt hos fostret stiger med den gravida kvinnans grad av övervikt före graviditeten. I den ena studien jämfördes 604 fall med 1 608 kontroller med andra missbildningar och 93 utan. I den andra studien ingick 538 fall av neuralrördefekt och 539 icke missbildade barn.

Folatintag under graviditeten påverkade inte risken i den ena studien, men minskade risken i den andra, dock endast bland dem som vägde under 70 kg. Av gravida i USA beräknas 10 procent vara överviktiga innan de blir med barn.

Den förhöjda risken i dessa studier gäller kvinnor med kroppsmasseindex (vikten i kg/kvadraten på längden i meter) över 29 eller med en vikt över 80 kg.

Andra undersökningar har gett liknande resultat, men det finns många störfaktorer i studierna, och mekanismen bakom är inte klarlagd.

JAMA 1996; 275: 1089-96, 1127-8.

Mer pragmatisk syn på mammografi önskas

Dödligheten i bröstcancer bland nordamerikanska kvinnor i åldern 40–49 år är endast 30 per 100 000. Om man med mammografi kunde minska dödligheten i denna grupp så mycket som med 20 procent skulle det ändå innebära att en läkare som varje år remitterar 1 000 patienter till screening inte skulle förlänga ett enda liv förrän efter 16 års remitterande, påpekar kanadensaren Rickard Margolese i en debattartikel.

Även om pågående studier skulle kunna visa att screening i åldern 40–49 år innebär en signifikant fördel blir denna sannolikt så liten att man kommer att kräva fler stora och därmed dyrbara studier. Det är bättre att satsa dessa pengar på forskning om cancers biologi och möjligheterna att förebygga bröstcancer. Det krävs en mer pragmatisk syn på screeningen. 50 år är en godtyckligt vald gräns; den sattes som en approximering av åldern för menopaus, men den kopplingen gäller inte längre.

Det är den sammanvägda effekten av ökad cancerincidens, förändringar i det åldrande bröstets biologi och mammografins sensitivitet man bör diskutera; någonstans mellan 40 och 50 år ligger då förmodligen den punkt där kvoten risk–nytta förändras väsentligt.

Lancet 1996; 347: 881-2.