

Obalanserad medicinsk forskning

Molekylärbiologisk hegemoni har skapat allvarlig obalans inom medicinsk forskning. Fokus på in vitro- och musstudier fjärrar oss från patienten, och detta problem kan inte avhjälpas med satsning på »överföringsforskning« och »funktionsgenomik«. Nyskapande upptäckter måste göras i komplexa, sjukdomslika biosystem oberoende av de paradig som skapas av molekylärbiologin.

CARL GA PERSSON
professor, klinisk farmakologi
carl.persson@klinfarm.lu.se

JONAS S ERJEFÄLT
docent, fysiologiska vetenskaper

MORGAN ANDERSSON
docent, överläkare

LENNART GREIFF
docent, avdelningsläkare,
ÖNH-kliniken; samtliga vid Universitets-
sjukhuset, Lund

■ Forskare som reducerar sjukdomar till molekyler lovar gärna obegränsade terapeutiska framsteg. På grund av sådana anspråk bestämmer nu molekylärbiologin, främst representerad av genforskning, över en dominerande del av de medicinska forskningsresurserna [1]. Under åren 1985–1995 har sålunda MFRs stöd till patientbaserade projekt minskat från 40 procent till 25 procent av utdelade medel [2].

Ny bioteknik ger förvisso nya möjligheter att upptäcka mekanismer, pröva hypoteser samt framställa läkemedel. Men utlovade nya terapier rimmar illa med genforskningens faktiska möjligheter och resultat [1, 3].

Den nya biologins tillkortakommanden under de senaste 25 åren blir särskilt tydliga vid en jämförelse med den framgångsrika medicinska forskningen 1940–1975 [3]. Genetisk determinism samt molekylärbiologisk reduktionism framstår som medicinsk forsknings fallgropar, och avgrundslig splittring kan uppstå mellan den molekylära medicinen och den sjuka patienten [1–6].

Den här artikeln diskuterar obalans orsakad av molekylärbiologins hegemoni. Konkreta exempel hämtas från forskning kring ledande inflammationssjukdomar som astma och allergisk rinit (Figur 1). Flera av de »inflammatoriska« mekanismer som nu studeras intensivt in vitro och molekylärt har dessvärre inte kunnat återfinnas i människans blodförsörjda luftvägsslemhinna in vivo [7].

Den omvända obalansen speglas av att centrala inflammatoriska skeenden (Figur 1), vilka bevisligen inträffar

frekvent vid sjukdomar i andningsvägarna hos människa, blir helt förbisedda. Valet av exempel är subjektivt och starkt begränsat eftersom vi huvudsakligen diskuterar eosinofilmekanismer [7]. Ändå tror vi att de dikotomier mellan accepterade forskningsparadigm och faktiska händelser in vivo i sjuka luftvägar, som vår forskning snubblat över, kan återspegla en allmän trend.

Exemplen illustrerar hur fokus på in vitro- och musstudier fjärrar oss från patienten samt att nyligen introducerad så kallad »överföringsforskning«, »funktionsgenomik« etc [4, 8] inte kan lösa detta problem. De visar att viktiga och oberoende upptäckter måste göras i komplexa, sjukdomslika biosystem, vilket egentligen alltid varit fallet, samt att sådan nyskapande, patientnära in vivo-forskning för närvarande försummas.

In vivo ≠ in vitro

Studier med isolerade celler pågår inom snart sagt alla segment av den medicinska forskningen. Attraktionen hos cellsystem är att de är lättillgängliga och kan bearbetas rutinmässigt. Det välkontrollerade tillståndet hos testsystem in vitro kan vara eftersträvnsvärt men erhålls, vilket vi alla egentligen vet, på bekostnad av relevans.

Preparerings effekter på in vitro-cellers primära tillstånd. Redan under första prepareringen av celler för in vitro-studier skapas dramatiskt onormala tillstånd. Standardmetoder för upprepning orsakar till exempel extensiv degranulering av humana blodeosinofiler [9]. Detta faktum ignoreras. Uppenbarligen upphör man att ställa kritiska frågor till sin metod när den förekommer i ledande tidskrifter. Avslöjandet att eosinofiler är mer degranulerade i grundtillståndet just efter isolering än i de svåraste sjukdomstillstånd in vivo [9] betyder trots allt att vi nu inte vet ett skvatt om den molekylära biologin för den normala icke-degranulerade eosinofilen.

Andra vitro–vivo-skilnader. Varken molekylär miljö, dynamik eller komplexitet hos in vivo kan efterliknas in

vitro. Det är även troligt att cellfenotyper som utvecklas utanför kroppen i många fall existerar enbart i provröret (Figur 2). Sådana synpunkter diskuterades livligt ännu för något decennium sedan. Då var det inte heller självklart att celler in vitro skulle vara lämpliga testsystem för hypotesbildning vad gäller komplexa processer som inflammation.

Med molekylärt fokus tycks man emellertid anse att kritisk diskussion av vitro–vivo-skilnader inte längre behövs. Dagens trend är snarare att medicinska »State of the art«-artiklar inte alltid anger om data är sprungna ur in vitro- eller in vivo-studier, alternativt att de bygger på enbart in vitro-observationer.

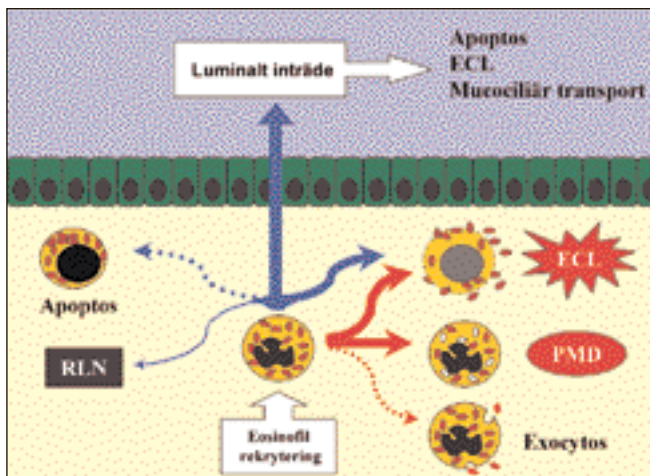
Fartblindhet. Det förefaller som om molekylärt styrd medicinsk forskning nu drivs med så hög hastighet att verkliga sjukdomsegenskaper in vivo förloras ur sikte. Utvecklingen tycks ha nått dithän att sjukdomsnära observationer, som råkar avvika från rådande molekylärbiologiska uppfattningar, kan ignoreras (jämför Figur 1).

Kanske har det blivit viktigare att publicera i de ledande molekylärmedicinska tidskrifterna än att söka den sanning som gäller för patienten. I så fall är det ingen ny företeelse. HH Salter skrev sålunda med anledning av kollegers (o)förmåga till klassificering av olika undergrupper av astma:

»The chief cause of their failure has been, I believe, a want of simple reading of nature, its place being supplied by an unquestioning inheritance and adoption of received notions. It seems to me to be a subject in which authors have done more in the way of reading each others' books than scrutinizing their own patients.« (Salter var astmaspecialist i London kring mitten av 1800-talet. Hans originalobservationer rörande astmans natur och behandling är av bestående värde [10].)

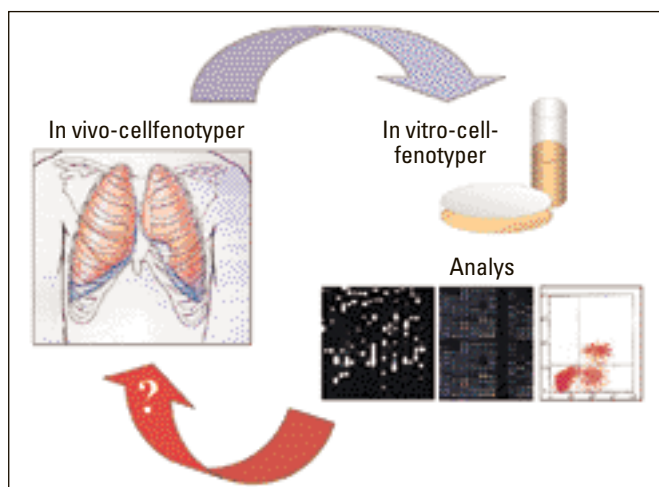
Frontforskningsmekanismer återfinns inte alltid in vivo. Eosinofilfenotypen in vitro är ett resultat av en serie artificiella behandlingar som inkluderar upprepningsskript och skiftande inkuberingsförhållanden. Eosinofiler ex vivo blir uppenbart mycket mera benägna att gå i apoptos än de fenotyper vilka deltar i sjukdomsprocesser i andningsorganens vävnader in vivo (Figur 1). På samma sätt tycks det vara så gott som uteslutande in vitro-eosinofiler som uppvisar klassisk exocytos [7] (Figur 1).

Dessa exempel är bara ett litet urval



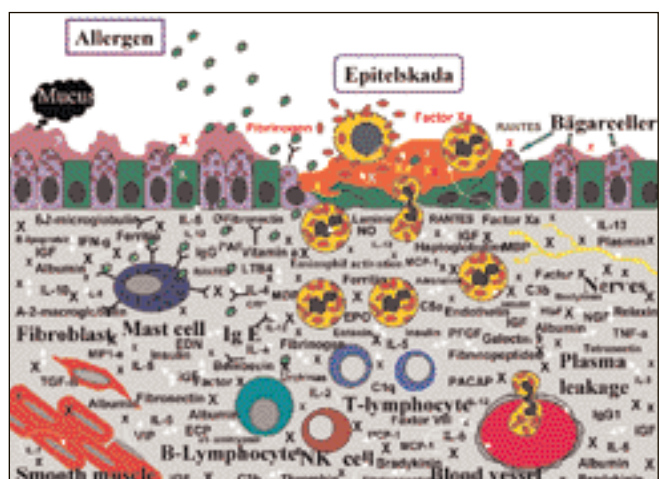
Figur 1. Skissen (ovan) illustrerar eosinofilens öde efter rekrytering till luftvägsvävnaden. Röda pilar visar olika degranuleringsätt medan blå pilar visar trafik och eliminationsvägar. Streckade pilar anger att mekanismen är viktig in vitro men att den ej kunnat återfinnas in vivo i patienters luftvägsvävnad. Tabellen (ovan t h) summerar dessa in vitro- och in vivo-observationer samt poängterar att dagens accepterade forskningsparadigm kan drivas framgångsrikt oberoende av vad som faktiskt sker in vivo i människans blodförsörjda vävnader. Tabellsymboler: - saknas; + finns; (+) kan induceras men studeras ej.

	Apoptos (även steroid-inducerad apoptos)	Luminalt inträde	Cytolys	PMD	Klassisk exocytos
Förekomst in vivo	- ?	+	+	+	- ?
Förekomst in vitro	+	(+)	(+)	(+)	+
Accepterat forskningsparadigm	+	-	-	-	+



Figur 2. Celler kan dramatiskt ändra fenotyp när de tas ur sitt in vivo-sammanhang och odlas in vitro. Därmed uppstår frågor kring relevans av in vitro-data, som bland annat inkluderar molekylär information erhållen med hjälp av DNA-chips, microarrays, proteomics etc.

Figur 3. Detta är en ytterst schematisk bild av astmatisk luftväg, där vi infogat ett urval av de bioaktiva proteiner vilka emanerar från slemhinnans mikrocirkulation.



av vitro–vivo-olikheter. Epitel- och endotelcellforskningen, fibroblast- och glatt muskel-studier samt studier med andra leukocyter än eosinofilen kan rymma liknande osäkerheter vad gäller relevans för människa in vivo. Frågan är vilket värde den detaljerade bilden av gen- och proteinuttryck har om de undersökta cellfenotyperna inte är relevanta för den sjuka vävnaden in vivo (Figur 2).

»There is no inflammation without blood vessels« (Cohnheim 1882). Till följd av rådande fokus på cellproducerade molekyler in vitro är de adhesiva, tillväxtfaktoreraktiva, leukocyttaktiverande samt på annat sätt biologiskt aktiva plasmamolekyler som frisätts in vivo från det cirkulerande blodet ofta utelämnade i scheman över inflammerad luftvägsslemhinna. Det faktum att så många bioaktiva proteiner från blodplasma samt deras potenta nerbrytningsprodukter flödar över och fastnar i interstitiet hos den sjuka slemhinnan [5] kan helt enkelt bli allt-

för mycket dynamik och komplexitet att hantera på en gång (Figur 3).

Tillsammans med mikrocirkulationen bidrar nerver, lymfatiska system, benmärg samt såväl lokala som systemiska interaktioner till att skapa en unik och blixtnabbt föränderlig in vivo-miljö. Det kan knappast förvåna att här görs många upptäckter som är oberoende av observationer i reduktiva testsystem [11].

In vivo-observationer leder till viktiga

nya läkemedel. »Carlsson research method bygger på en första screening baserad på det levande, intakta djuret« [12]. Arvid Carlsson (nobelpristagare i medicin år 2000), som känner till att intressanta in vivo-resultat utan någon förklarande molekylär mekanism sällan imponerar på dagens läkemedelsindustri, väljer ändå denna metod för sin drug discovery research.

Han kritiserar samma industri för att »alla springer åt samma håll, alla försök-

ker hinna först till samma målsnöre utan att tänka efter om riktningen är den rätta«. Vidare får industrin kritik för att den »har investerat sig fast i datorstött läkemedelsdesign (CADD) med kombinatorisk kemi och höghastighetsscreening (HTS)«. Carlsson menar att »läkemedelsföretagen kastar bort de bästa substanserna« med sina »provvrösbaserade screeningmetoder« [12, se även 13].

»Carlssonmetoden« har allt stöd att hämta i den sanna historien bakom viktiga läkemedelsupptäckter [3, 5, 11, 14]. Den framgångsrika framtagningen av nya astmaläkemedel från antiinflammatorika till bronkdilaterare bygger också på originalobservationer in vivo. Det är alltså odogmatiska och uthålliga »observationsfarmakologer« som drivit utvecklingen framåt, medan de potentiellt involverade cellulära mekanismerna och receptorererna i huvudsak är sekundära forskningsfenomen [5, 14].

Det senaste viktiga tillskottet bland bronkdilaterare gäller för övrigt en egenskap, som upptäcktes för första gången i en klinisk studie direkt på astmapatienter. Denna egenskap, som nu gör medlet till ett av de främsta astmaläkemedlen, har vi ingen bra förklaring till trots att vi menar oss veta allt om den involverade receptorns molekylära sammansättning [14].

Musfällan

Musmodeller är populära inom astmaforskning, inte minst tack vare tillgången på specifikt genförändrade musstammar. I likhet med in vitro-forskningen har musstudier varit enormt produktiva. Genotyperna och de nya immunologiska fynden hos möss är dock av begränsat intresse, eftersom mycket av patofysiologin och histopatologin hos de aktiva humana sjukdomarna saknas i mössens luftvägar [15].

En slående skillnad mellan »musmodeller av astma och allergisk rinit« och de verkliga luftvägssjukdomarna är avsaknaden av degranulerade eosinofiler i musens allergiska luftvägar [16]. Frånvaron av eosinofildegranulering är, intressant nog, förenad med ytterst svaga bevis för förekomst av inflammatorisk skada och symtom från musens andningsvägar (Tabell I).

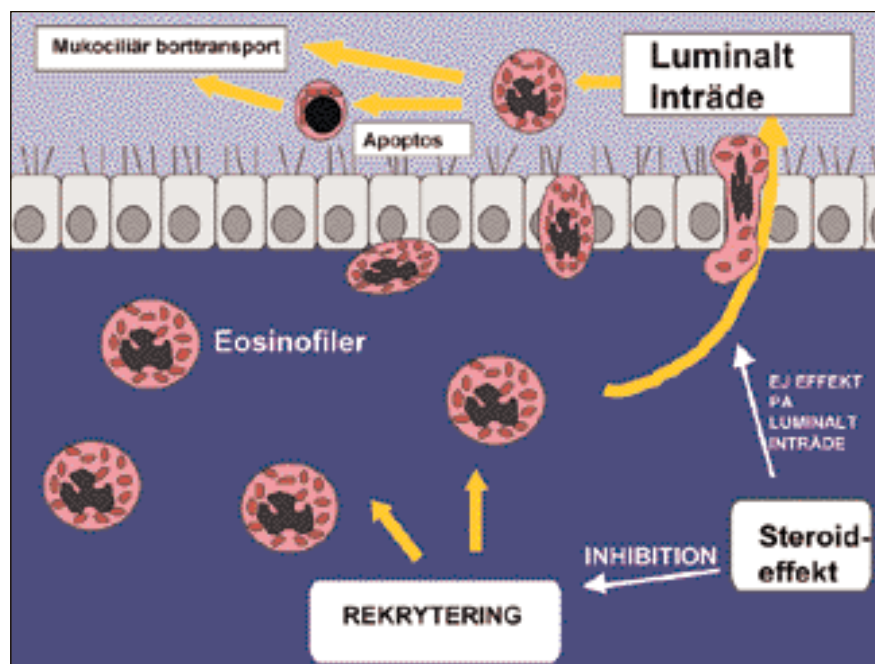
Dock tycks önsketänkandet härskas. Det kommer till uttryck i de allra viktigaste tidskrifterna där det sägs att eosinofilerna degranulerar och att epitelskada utmärker musmodeller av astma [15, 17].

Önsketänkande

Flera faktorer kan ha bidragit till rådande obalans i medicinsk forskning: molekylärbiologins reduktionistiska löftes-

Tabell I. Påvisade centrala patofysiologiska processer i musmodeller.

	Astma	»Astma« i musmodeller
Eosinofili	+	+
Eosinofildegranulering	+	–
Epitelskada	+	–?
Varaktig plasmaexsudation	+	–
Bägarcellshyperplasi	+	+
Andningsbesvär	+	–



Figur 4. Inträde i lumen framstår som den viktigaste eliminationsvägen in vivo för eosinofiler i astmatisk luftväg. Ett antal av eosinofilerna dör visserligen i apoptos men först i lumen, dvs när de redan eliminerats från den sjuka vävnaden. Steroidbehandling, som stannar upp tillflödet av nya eosinofiler till luftvägsvävnaden, tillåter det luminala inträdet och ger därmed en reduktion av den etablerade vävnadseosinofilin.

karusell; vårt mänskliga psyke, som tycks föredra enkla förklaringsmodeller och önsketänkande framför en komplex verklighet; »akademiserande och pedagogiserande« historieförfalskning, t ex vad gäller läkemedelsupptäckter [3, 11, 14, 18]; en alltför teknikstyrd medicinsk forskning; föga förståelse för in vivo-funktion; avsaknad av respekt för hur lite vi faktiskt vet om sant viktiga sjukdomsprocesser; dramatiska skillnader mellan de testsystem som används mest i dagens molekylära medicin och det relevanta humana sjukdomstillståndet; samt – inte minst – ett »ruttet« värderingssystem för medicinsk forskning [13].

Angående den »befängda tron« att en receptor skall behålla sina blixtnabba dynamiska egenskaper »när man tagit ut vävnaden och malt den och slammat upp den i lösning« säger Arvid Carlsson vidare [12]: »Jag tror det är en sorts önsketänkande. Forskare i gemen har en

stark önskan att nå ner till det exakt vetenskapliga, komma ifrån det flummiga levande systemet och i stället ha ett rent fint system med fina kurvor och affiniteter.«

Alla undersökare vet om att test-system har begränsningar. Men dagens forskare blir knappast uppmuntrade till att åstadkomma hälsosam metodkritik samt utveckla alltmer sjukdomsnära, komplexa testsystem.

Skillnader mellan lumen och vävnad – fler exempel på önsketänkande. Just vad gäller luftvägarna uppkommer frågan om relevans av det material som finns i lumen, och som på grund av tillgänglighet ofta blir studerat. I vilken utsträckning kan molekyler och celler, som dyker upp på slemhinneytan, visa vad som pågår i den underliggande sjuka luftvägsvävnaden?

I överensstämmelse med denna artikels tema visar eosinofildata tydligt att

Annons

Annons

lumen inte alls kan likställas med vävnaden. Apoptotiska eosinofiler förekommer till exempel ofta i lumen (Figur 4) men tycks saknas i människans luftvägs-vävnad [7].

Att döda celler knappast kan migrera, och att därför de apoptotiska eosinofiler man finner i lumen måste ha varit viabla celler så länge de var kvar i vävnaden, är emellertid inte självklart i dagens forskningsvärld [7], särskilt inte bland undersökare som baserat på in vitro-data tar för givet att eosinofil apoptos är viktig i luftvägsvävnaden in vivo [19, 20].

Falskt positiva fynd premieras

Faran med starka molekylärbiologiska paradig speglas vidare av att forskargrupp efter forskargrupp utan att prestera egentlig bevisning nu påstår att de hittar »apoptotiska eosinofiler« i luftvägsvävnader in vivo [7]. Sålunda kan cellbilder publiceras som positiva bevis [21] trots att kännetecknen på apoptotisk eosinofil saknas helt [7].

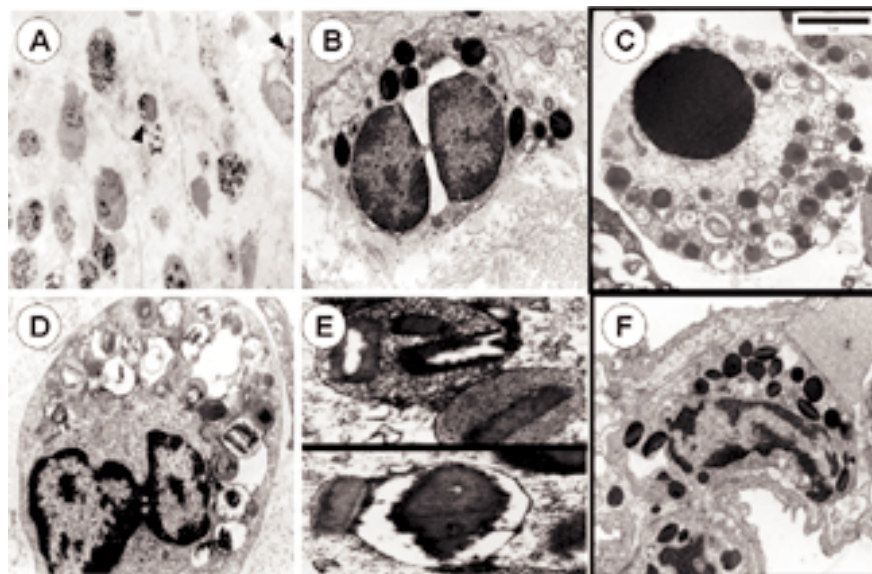
En infärgningsteknik för apoptos drivs också så extremt att nästan samtliga celler i vävnaden, alltså även några eosinofiler, blir positivt färgade [22]. Andra författare föreslår, återigen baserat uteslutande på in vitro-data, att apoptotiska eosinofiler försvinner så snabbt genom fagocytos att de aldrig hinner iakttas [20]. Slutsatsen i det senare fallet blir väl att apoptotiska vävnadseosinofiler är något lika fint som kejsarens nya kläder.

Oavsett vetenskaplig halt belönas de paradigmstödjande rapporterna gärna med den ytterligare »impact«, som berömmande redaktionella kommentarer kan ge [20, 23, 24]. De aktuella tidskriftsredaktörerna är här i gott sällskap med de ledande vetenskapliga sällskapen, som på alla sätt har prisat eosinofil apoptosforskning men som nu, dessvärre, inte tycks känna något ansvar för att ha mislett forskare runt om i världen på denna punkt.

Nästan lika bekymmersamt som spridning av falskt positiva fynd är förekomsten av icke disseminerade data, vilka skulle ha visat att man förgäves försökt konfirmera någon favoritmekanism in vivo. Den senare typen av händelse uppmuntras också avsevärt av en given låg impact-faktor hos eventuellt publicerat alster.

Dåligt fokus på struktur och funktion

Mekanismer som förekommer frekvent såväl in vitro som in vivo ignoreras om de inte kan fastställas med molekylära tekniker. Den medicinhistoriskt nyfikne kan konstatera att ett fenomen som eosinofil cytolys (Figur 5) råkar finnas med, finns på många illustrationer över sjuka



Figur 5. Ultrastrukturen hos eosinofiler analyserad med hjälp av transmissionselektronmikroskopi avslöjar förekomst av cytolys (A, B) och piecemeal degranulering (A, C, D) in vivo i människans inflammerade luftväg (här näspolypvävnad). Apoptotiska eosinofiler förekommer in vitro (E). Eosinofilerna hos den allergiska musens luftvägar är opåverkade även efter provokation (F).

vävnaders ultrastruktur [7]. Ändå har det troligen varit till »nackdel« för cytolysmekanismen att en begränsat tillgänglig teknik, transmissionselektronmikroskopi (TEM), är väsentlig för fastställande av dess förekomst.

Tvärt emot tidigare antaganden [7], kan nämligen en ny fördjupad TEM-analys av in vivo-vävnad visa att eosinofil cytolys är central degranuleringsmekanism vid allergisk luftvägssjukdom [7, 25]. TEM är också en oundgänglig metod för att studera den allra vanligaste formen för eosinofildegranulering vid eosinofilsjukdomar [26], nämligen så kallad piecemeal degranulation, PMD (Figur 5).

I själva verket tycks det inte finnas något annat skäl till att PMD inte fått rimlig forskningsstandard än att det just krävs goda kvantitativa TEM-studier [7, 26]. TEM, som numera gärna betraktas som en gammalmodig metod, framstår allt tydligare som gyllene standard [7] för identifiering av eosinofilens degranuleringsmekanismer, för kvantifiering av degranulering samt för att fastställa hur vävnadseosinofiler dör (Figur 5).

Viktig mekanism för upplösning av inflammation missas. Funktion får ofta stå tillbaka för molekylärt intressanta mekanismer.

Så kan man också tolka det faktum att moderna apoptosinriktade forskare inte känner till att lumenalt inträde (= epiteliell passage av leukocyter in i luftvägslumen för vidare clearance genom upphostning eller mukociliär transport) är en eliminationsmekanism för celler som

deltar i inflammatoriska processer i luftvägsvävnad [7].

Smidig epitelpassage av leukocyter, som ej hindras av steroidbehandling (Figur 4), ser dessutom ut att vara långt viktigare för elimination av eosinofiler från sjuk luftvägsvävnad än apoptos [7, 27].

Funktionsstyrd in vivo-forskning. Klinisk experimentell forskning med tyngdpunkt på funktion in vivo behövs nu mer än någonsin. Den funktionsstyrda medicinska forskningen måste stå för banbrytande upptäckter i komplexa biosystem, vilket den egentligen alltid har gjort. Den skall också söka tillgodose trängande behov av så kallad »överföringsforskning« [4, 8], som skall sälla fram de delar av den nya biologin som har medicinsk betydelse.

Faktorer som skapar obalans i forskning

Undervisning och marknadsföring. Genom medicinhistorien har människans behov av förklaringar till stor del tillfredsställts med spekulationer om sjukdomars och behandlingars mekanismer. I moderna farmakologiska läroböcker, i undervisning samt i läkemedelsinformation upptas också ett stort utrymme av mekanismer med osäker terapeutisk relevans.

Uppfattningen att induktion av eosinofil apoptos »slutgiltigt« förklarar glukokortikoiders effekter [28] är alltså bara en i raden av otaliga föreställningar vad gäller verkningsmekanismen för denna viktiga läkemedelsklass. På liknande sätt finns en stark önskan att förklara antiastmaeffekten av xantiner med

Annons

Annons

fosfodiesterashämning eller adenosin antagonism [18]. Verkligt viktiga, men ännu okända, mekanismer bakom läkemedlens kliniska effekt blir då utan forskningsatsningar.

Rådande molekylärbiologiskt fokus färgar även redogörelser för läkemedelsupptäckter. I stället för att alltid berätta sanningen, som ofta innehåller avgörande moment av skarpsinniga och banbrytande observationer i komplexa biosystem [3, 11, 14], får mekanismer, vilka kan vara ofullständiga och efterhandskonstruerade, nästan all uppmärksamhet.

Bristfällig värdering av medicinsk forskning. Numera menar man sig kunna göra objektiv värdering av medicinsk forskning med hjälp av impact factor-systemet. Tidskriften i vilken du med hjälp av ett chansartat peer review-system [13] fått din rapport publicerad blir budskapet, dvs anger värdet av din forskning. Men värderingsinstrument som peer review och därmed sammanhängande impact-faktorer är minst sagt missvisande. Dessa instrument är särskilt olyckliga eftersom de förhindrar ifrågasättande och nyskapande forskning [13].

I stället blir impact factor-tänkandet en mekanism som styr forskningsverksamheter i osund grad. Vetenskapliga, men också affärsdrivande, tidskrifter och opinionsledande forskargrupper, vilka bägge bestämmer samtidens kort-siktiga impact-värdering, kan ingå oehelig allians, hindra sant innovativ forskning samt ge stöd åt verksamheter som okritiskt hyllar populära men inte nödvändigtvis sjukdomsrelevanta principer [13].

Impact factor-systemet ger kraftig förskjutning av tyngdpunkten mot molekylärmedicin, som helt dominerar innehållet i flertalet tidskrifter med hög impact, och bort från funktionsmedveten medicinsk forskning.

»Försoning« genom fokus på funktion

I den här översikten har vi fokuserat på utvalda aspekter på eosinofilen. Men data och begreppsbildning kring andra viktiga celltyper skulle förmodligen också kunna ha illustrerat de allmänna punkterna ovan. De exempel på växande obalans i medicinsk forskning som vi diskuterar kan kanske därmed betraktas som smärre avskrap från toppen av ett tillfrysande isberg.

Färdigställande av humana genomprojektet kanske kan ge en förutsättning för förbättrad balans inom medicinsk forskning. Många tycks nämligen nu kunna enas om att funktion (in vivo hos människa) är medicinsk forsknings viktiga kärna. De flesta »klassiska« forsk-

re vill nog hävda att deras arbete alltid förtjänat beteckningen »funktionsgenomik«.

De som närmar sig funktion från reduktivt håll får emellertid strax erfara »the enormous limitations imposed by the inscrutable mysteries of biology« [3] när de konfronteras med livets komplexitet, som är mycket mer än hopplöshet och aldrig så många detaljer.

En »ny« funktionsstyrd in vivo-forskning, som – märk väl – inte är lika med dagens prisade funktionsgenomik-proteomics, skall ge många viktiga originalobservationer utöver så kallad »översättning« av molekylärbiologi. Det var för övrigt sådana skarpsinniga in vivo-observationer som låg bakom »The rise of modern medicine« [3, 11].

Explorativa studier i komplexa test-system, speciellt de som inbegriper sjukdomen själv eller sjukdomsliknande modeller, skall förhoppningsvis få fortsätta att ge banbrytande resultat som ej kunnat förutsägas av molekylärbiologin. Här brister det i Le Fanus annars utmärkta analys [3], som inte innefattar potentialen för helt nya fynd hos patientnära in vivo-system och för de därmed sammanhängande framtida medicinska framstegen.

Skönheten i komplexa testsystems okända rum för nyskapande upptäcktsforskning måste alltså få uppskattning på allra minst samma nivå som den ofta bedrägliga skönheten hos de upprepade, molekylärt väldefinierade systemen, vilka tillåter detaljerad dissektion av reduktiva mekanismer.

*

Vårt arbete inom inflammatoriska luftvägssjukdomar stöds bl a av Medicinska Forskningsrådet (Vetenskapsrådet), Vårdalsstiftelsen, Hjärt-Lung-fonden, Region Skåne och Lunds Universitet.

Referenser

1. Strohmman RC. The coming Kuhnian revolution in biology. *Nature Biotech* 1997;15: 194-9.
2. Den medicinska forskningens kris och pris. MFR-rapport 5. 1998.
3. Le Fanu J. The rise and fall of modern medicine. London: Little, Brown & Co, 2000: 490 pp.
4. Bell JI. Clinical research is dead; long live clinical research. *Nature Med* 1999;5:477-8.
5. Persson CGA. Centennial notions of asthma as an eosinophilic, desquamative, exudative, and steroid-sensitive disease. *Lancet* 1997;349:1021-4.
6. Persson CGA. Clinical research or classical clinical research? *Nature Med* 1999;5:714-5.
7. Erjefält JS, Persson CGA. New aspects on

degranulation and fates of airway tissue eosinophils. *Pulmonary Perspective*. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2074-85.

8. Stendahl O. Forskande läkare behövs för patientens bästa. MFR informerar. 2000;3: 10-1.
12. Jönsson B. Intervju: Arvid Carlsson. *Kemivärlden* 2000;22-4.
13. Horrobin DF. Something rotten at the core of science? *Trends Pharmacol Sci* 2001; 22:51-2.
14. Pauwels R, O'Byrne PM eds. Beta2-agonists in asthma treatment. *Lung biology in health and disease*. New York: Dekker, 1997:1-18.
15. Persson CGA, Erjefält JS, Korsgren M, Sundler F. The mouse trap. *Trends Pharmacol Sci* 1997;18:465-7.
16. Malm-Erjefält M, Persson CGA, Erjefält JS. Degranulation status of airway eosinophils in allergic mouse models. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2001;24:352-8.
17. Holt PG, Sly PD. Gamma delta T cells provide a breath of fresh air for asthma research. *Nature Med* 1999;5:1127-8.
18. Persson CGA. In vivo veritas. *Thorax* 1996; 51:441-3.
20. Chilvers ER, Rossi AG, Murray J, Haslett C. Regulation of granulocyte apoptosis and implications for antiinflammatory therapy. (Editorial) *Thorax* 1998;53:533-4.
22. Vignola AM, Chanez P, Chiappara G, Siena L, Merendino A, Reina C. Evaluation of apoptosis of eosinophils, macrophages, and T lymphocytes in mucosal biopsy specimens of patients with asthma and chronic bronchitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:563-73.
23. Simon HU. Eosinophil apoptosis in allergic diseases – an emerging new issue. (Editorial) *Clin Exp Allergy* 1998;28:1321-4.
24. Bratton DL, Fadok VA. »Their's but to do and die«: eosinophil longevity in asthma. (Editorial) *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:555-8.
27. Uller L, Persson CGA, Källström L, Erjefält JS. Lung tissue eosinophils are cleared through luminal entry rather than apoptosis: effects of steroid treatment. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001, in press

Fullständig referenslista kan erhållas från författarna.