

Våra kroppsegna peptidantibiotika håller oss friska

Man tror att vi människor livet igenom andas in omkring tiotusen bakterier i timmen. Ändå är det rätt sällan vi blir sjuka. Hur kommer sig detta, hur försvarar vi oss (djur och människor) mot infektioner? Svaret finns i följande översikt av Hans G Boman, som fått både Nordiska Fernströmpriset och Söderbergiska priset i medicin för sin forskning om det medfödda immunsvaret. I år har han kommit ut med en självbiografi, där han bland annat berättar om upptäckten av peptidantibiotika.

HANS G BOMAN

professor emeritus i mikrobiologi,
Karolinska institutet, Stockholm
(*Hans.G.Boman@mtc.ki.se*)

■ Louis Pasteur, som grundlade immunologin som vetenskap, visste inget om B-celler och immunglobuliner, och han kunde därför aldrig förklara varför det tog så lång tid från den första injektionen till dess man var immun. Men han förstod att alla djur måste ha utvecklat metoder för att kontrollera mikrober. Samtida med Pasteur var Ilja Metchnikoff, som upptäckte att djur hade celler som kunde »äta upp« (fagocytera) mikroorganismer och därmed snabbt stoppa en infektion. Detta banbrytande arbete publicerades redan 1884. Några år senare rekryterade Pasteur Metchnikoff till sitt nystartade Institut Pasteur i Paris. Där fortsatte Metchnikoff sitt arbete, och hans upptäckt av fagocytos belönades 1909 med ett av de första Nobelprisen.

Idag har immunologi vuxit till ett stort forskningsfält fyllt av komplexa förklaringar. En viss typ av celler – B-lymfocyter – gör immunglobuliner, och varje B-cell gör bara en enda sorts immunglobulin. Antalet olika B-cellkloner är därför mycket stort. Man kan aldrig förvärva immunitet utan rätt B-cellklon. Dessutom gör ju människan sitt bästa för att bygga upp förebyggande försvar med vacciner. Men hur klarar sig vilda djur som får växa upp utan vacciner? Om bakterier kan fördubbla sig på 20 minuter och delningstiden för de B-celler som gör immunglobuliner är mer än 20 timmar har man skäl att fråga: Hur kommer det sig att vi är friska? Finns det möjligen en medfödd immunitet som fungerar omedelbart efter en infektion?

Ja det finns det, och den består av oli-

ka peptidantibiotika som vi gör själva. Och det är inte bara vi som gör dem, alla djur och växter har i stort sett liknande system för det som nu kallas »innate immunity«, medfödd immunitet – till skillnad från förvärvad immunitet. Peptidantibiotika är alltså det första försvaret vid en primärinfektion med bakterier. Detta är en god affär för kroppen, för jämför man med immunglobulin går det åt hundra till tusen gånger mindre DNA för att tillverka peptider, och lika mycket mindre energi konsumeras. Dessutom går det mycket, mycket fortare. Det är uppenbart att tillgång till DNA, energi och snabbhet måste varit viktiga fördelar under livets långa utveckling.

Många immunologer förbiser att vi friska människor bär på en stor mängd bakterier, bortåt två kilo i tarmen och kanske ett par hundra gram på utsidan. På något sätt kontrolleras denna mängd av bakterier, och vi vet att kontrollen upphör med döden. Normalfloran av bakterier är omfångsrik och behövs i vårt dagliga liv, den gör vitaminer och andra nyttigheter som vi inte själva kan tillverka. Men det händer ibland att människor blir sjuka av sina vanliga »egna« bakterier. Det är oftast, och enklast begripligt, när de kommer på fel plats. En bakterie som är nyttig i tarmen är skadlig i urinblåsan och rent farlig i blodet.

Det är normalt att vissa delar av kroppen skall vara helt fria från alla mikrober. Hit hör hjärnan, hjärtat, blodet, njurarna och urinblåsan samt alla livsnödvändiga mindre organ. All hud, alla kroppsöppningar, ögon, mun, näsa och yttre könsorgan är därför skyddade av våra kroppsegna antibiotika, detsamma gäller hos djur. Av enkla etiska skäl är det svårt att göra biologiska försök på människor, det är lättare med möss (fast likheten skall inte överdrivas). Idag behöver vi etiska tillstånd för försök både på människor och på möss, men tillstånd



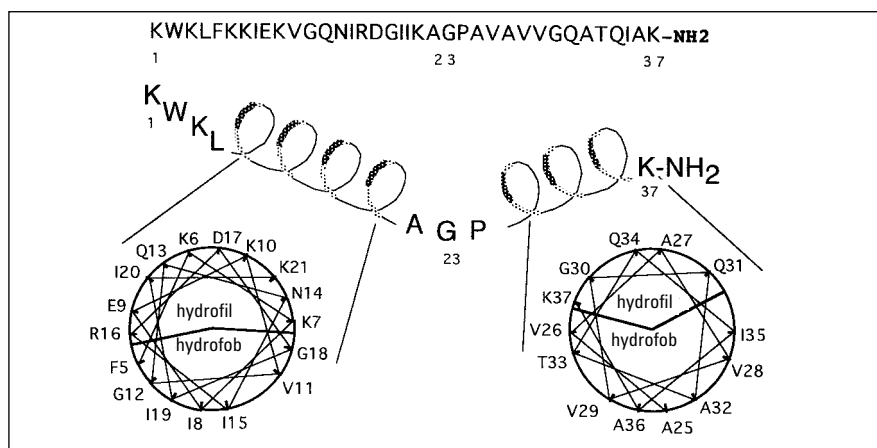
Foto: SPL/IBL

Larv av silkesfjärilen *Hyalophora cecropia*. De första antibakteriella peptiderna som upptäcktes isolerades från infekterade puppor av denna fjäril, som lever vild i östra Nordamerika.

behövs inte för forskning på insekter. Och insekter, särskilt bananflugor (*Drosophila*) som min forskargrupp började använda redan 1970, är idag faktiskt användbara som »modeller« för hur alla möjliga högre djur försvarar sig mot bakterier.

Virus – något helt annat än bakterier

Biologiskt sett kan man inte betrakta alla infektioner som lika, och för virus måste man vänta sig en annan typ av kontroll än för bakterier. Vissa virus är mycket specifika och kan föröka sig bara i ett enda slags djur. De måste kunna ta sig in i djurets celler och sedan utnyttja världens maskineri för proteinsyntes (de har inga egna ribosomer). En viruspartikel medför all information som behövs för syntes av nya virus, det vill säga för syntes av nukleinsyra och virusproteiner. På detta sätt kan en enda viruspartikel ge upphov till hundratals nya kopior, och potentiellt skulle det kunna vara mycket förödande för värdorganismen. Å andra sidan, om ett virus är helt beroende av sin värd måste det kompromissa; tar ett virus död på sin värd så kan det ta död också på sig själv. Personligen tror jag till och med att vissa virus kan



Figur 1. En principskiss av den tredimensionella strukturen för cecropin A från *Hyalophora cecropia*-fjäril. Den övre delen ger sekvensen för peptiden med dess amiderade karboxiterminal, med användning av enbokstavs beteckningarna för aminosyrorna. Den nedre delen visar att molekylen består av två helixar som är sedda uppifrån, ritade som så kallade Edmundsons hjul. Mittdelen (AGP) blir en rörlig bøj som inte kan bilda helix. Bilden bygger på data från en tysk grupp i samarbete med Hans Bennich och Åke Engström.

1. Linjära peptider med spiralstruktur – fria från cystein

Cecropin A från <i>H. cecropia</i> :	KW--KLFKKI EKVGNIRDG IIKAGPAVAV VGQATQIAK-NH ₂
Cecropin P1 från <i>Ascaris</i> :	SWLSKTAKKL ENSAKKRISE GIAIAIQGGP R
<i>Helicobacter</i> , ribosomal L1 (2–38):	AKKVFKRL EKLFSKIQND KAYGVEQGV VVKSLASAKF
LL-37 från människa:	LLGDFFRKSK EKIGKEFKRI VQRIKDFLRN LVPRTES

2. Peptider med tvärbundna cysteiner – platta β -sheet-strukturer

Humant defensin HNP-1:	ACYCRIPACI AGERRYGTCT YQRLWAFCC
Bovint TAP β -defensin:	NPVSCVRNKG ICVPIRCPGS MKQIGTCVGR AVKCCRKK
Porcint protegrin PG-3:	RGGGLCYCRR RFCVCVGG-NH ₂

3. Peptider med hög halt av prolin och arginin eller tryptofan – utan cystein

PR-39 från gris:	RRRPRPPYLP RPRPPFFPP RLPPRIIPGF PPRFPPRFP-NH ₂
Indolicidin från nötdjur:	ILPWKWPWWP WRR-NH ₂

Figur 2. Exempel på sekvenser från de tre huvudgrupperna av peptidantibiotika. Cecropin P1 härstammar från nematoden *Ascaris* (lika i människa och gris). I den andra gruppen visar bågar hur cysteiner är parvis hoplänkade – olika för α - och β -defensiner. I alla tre grupperna finns peptider som tillhör cathelicidinfamiljen, nämligen LL-37, protegrin PG-3, PR-39 och indolicidin (jämför Figur 3 och 4).

vara till nytta – inte för individen men för arten. Virus är ett effektivt sätt att sprida gener och ger därför möjligheter till snabb evolution. Immunsystemets evolution måste ju på något sätt matcha mikrobernas evolution – det är ju en samexistens och »co-evolution» som allt liv genomgår.

Värdjurets immunsystem får alltså inte vara för effektivt mot ett virus, och

virus får inte ge upphov till en alltför förödande sjukdom hos sin värd. De farliga situationerna uppstår när ett virus hittar en ny värd (som troligen är fallet med HIV, ebola, marburg och andra livshotande virus). Då kan den ena eller andra parten försvinna. Vaccinering mot en virussjukdom är ett sätt att manipulera naturen så att ett virus på sikt skall försvinna. Det gick med smittkopps-

virus, och det finns forskare som tror att det kommer att gå även med HIV.

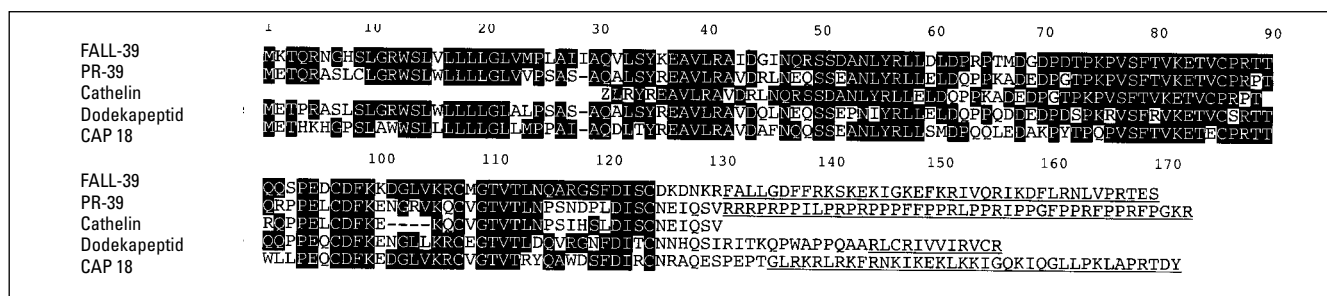
Antibakteriella peptider

De första antibakteriella peptider – peptidantibiotika – som upptäcktes var cecropinerna som isolerades från infekterade puppor av *Hyalophora cecropia*, en mycket vacker silkesfjäril som lever vild i östra Nordamerika. De första cecropinsekvenserna beskrevs 1981, och peptiderna renades fram genom försvinnande av grumlighet från vanliga kolibakterier (lys) [1]. De renade cecropinerna kunde inte lysa eukaryota celler, antagligen därför att dessa innehåller för mycket kolesterol.

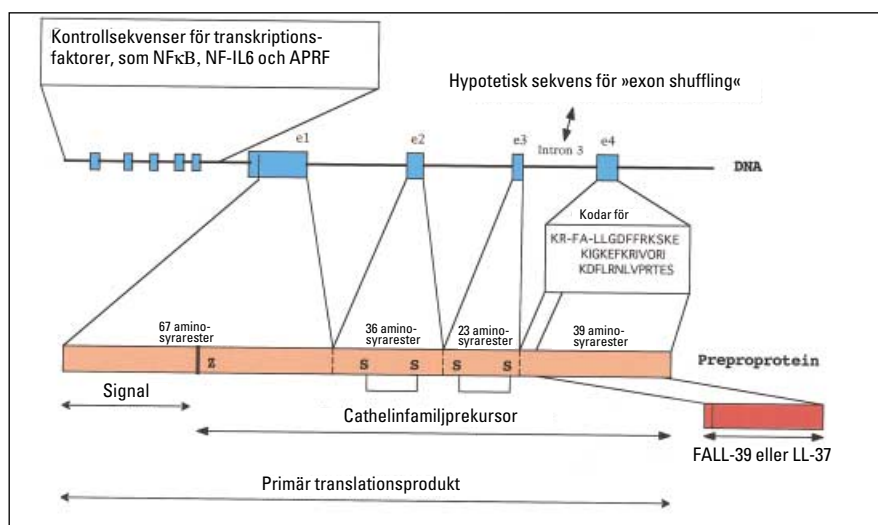
Till sin tredimensionella struktur är cecropiner spiralformade molekyler med 31–39 aminosyrarester, och alla saknar den svavelhaltiga aminosyran cystein (Figur 1). Det minsta cecropinet (P1) isolerades ursprungligen från gristarmar som – man nu i efterhand måste misstänka – var förorenade med *Ascaris*-nematoder. Vi har nyligen isolerat P1 direkt från *Ascaris* som levte i gris eller människa [opubl data]. Även cecropin P1 är spiralformat och mycket effektivt mot gramnegativa bakterier, det kan döda 100 miljoner bakterier på några minuter. En stor del av jordens befolkning har alltså nematoder, och det är möjligt att nematoder av släktet *Ascaris* under evolutionen har hjälpt *Homo sapiens* med att göra peptidantibiotika av olika slag. Det är viktigt att alla bakterier inte dödas av naturens egna antibiotika; vad vi ser i naturen är en ekologisk jämvikt mellan djur och bakterier. Det är också viktigt att det vid dödandet av bakterier förbrukas antibiotika. Det är ett av de sätt på vilket kontrollen kan ske. Normalfloran skall hållas i schack men inte elimineras.

Fagocyterande celler upptäcktes visserligen redan av Metchnikoff på 1880-talet, men det krävdes nära ett århundrade för att nå fram till en kemisk förklaring. Två år efter det att vår forskargrupp hittat cecropinerna beskrev Selsted och Lehrer i Los Angeles de substanser som inne i en fagocyt kunde döda bakterier [2]. Lehrers grupp isolerade från kaninmakrofager en annan typ av peptidantibiotika, α -defensiner (Figur 2), ungefär lika stora som cecropinerna. Under ett par år »fanns» det bara cecropiner och defensiner, men 1987–1989 tog utvecklingen fart. En databas vid universitetet i Trieste innehöll i februari 2002 752 peptidantibiotika som strukturbestämts [3].

Hittills har det varit enklast och mest adekvat att dela in peptidantibiotika i tre huvudgrupper baserade på deras tredimensionella strukturer. Peptiderna i den



Figur 3. Fyra olika cathelicidiner från fyra olika djur: LL-37 från människa, PR-39 från gris, dodekapeptiden från ko och CAP18 från kanin. Bärardelen, cathelin, har en aminoterminal pyroglutamatdel betecknad Z. Notera likheten i sekvenserna från de fyra djuren mellan aminosyror 1 och 130.



Figur 4. Principskiss över den mänskliga genen för LL-37, som ligger på kromosom 3. De i Figur 3 konserverade delarna ligger i exonerna 1–3, den variabla delen i exon 4. Inom de båda exonerna 2 och 3 finns det en intern disulfidbrygga. Skissen bygger på data från Gudmundsson och medarbetare [8].

första gruppen liknar cecropiner, de saknar cystein, och i biologiska lösningar bildar de α -helixstrukturer. Den andra gruppens peptider liknar defensinerna och bildar platta » β -sheet«-molekyler som är korsbundna med disulfidbryggor mellan cysteiner (sex cys-enheter i defensinerna). Peptiderna i dessa båda grupper är ungefär lika stora (30–40 aminosyror var) och har ofta amfipatiska strukturer, det vill säga den ena sidan är vattenvänlig, den andra fettvänlig. Det finns också en tredje grupp som innehåller onormalt mycket av en eller två aminosyror, vanligtast prolin och arginin, men också tryptofan. Figur 2 visar några exempel på sekvenser för peptidantibiotika från olika däggdjur.

Det är mycket troligt att peptidantibiotika håller normalfloran i schack både på huden, i munhålan och i tarmen. Att belägga detta hos människor är svårt, men med grodor gick det på ett övertygande sätt [4]. Normalt råder balans mellan bakteriefloran och dess värd, men vid långvarig behandling med cytostatika eller kortison (vid cancer eller transplantationer) och vid en långt fram-

skriden HIV-infektion börjar delar av normalfloran ofta (eller alltid) att växa till och bli en stor plåga. Från djur vet man att nysyntes av peptidantibiotika blockeras av kortison. En viktig observation är att bakterier inte tycks utveckla resistens mot peptidantibiotika, de representerar ju inte ett nytt selektionstryck.

Det är också klart att våra peptidantibiotika ofta skyddar oss mot sjukdomsframkallande organismer. Djur slickar sina sår (det är till och med ett ordstäv), och de slickar också ofta sina nyfödda ungar. Zasloffs forskargrupp har visat att tungan hos en ko är extremt bra på att producera så kallade β -defensiner. Så fort tungan kommer i kontakt med bakterier tillverkar den mera β -defensin. Detsamma gäller nog epitelceller i allmänhet, men det första β -defensinet hittades i lufttrören hos kor.

En viktig skillnad mellan olika antibiotika blev klar i slutet av 1980-talet. »Klassiska« antibiotika monteras i mikroorganismer stegvis ihop av stora komplex med olika enzymer, ett för varje syntessteg, och för varje enzym finns

en egen gen. Det gäller även för penicillin och gramicidin, som ju båda har aminosyror som byggstenar.

Peptidantibiotika däremot har sina egna gener, och de syntetiseras »på löpande band« av cellernas normala maskineri för proteinsyntes, det vill säga på ribosomer. Den primära syntesprodukten är en större molekyl, ett inaktivt pre-protein som i däggdjur ofta finns i lager på utsatta platser. Kommer det sedan en bakterie klyvs de snabbt ner till aktiva peptidantibiotika. Många gener för peptidantibiotika har struktur bestämts, och man fann då att genkontrollen hos flugor var överraskande lik den i större djur [4, 5]. Man har funnit peptidantibiotika på nästan alla ställen i kroppen, mest i vissa vita blodceller som kommer från benmärgen samt i epitelceller som ligger alldeles under hud, slemhinnor och tarmytan. Insekter gör peptidantibiotika på många ställen, men mest i det organ som kallas fettvävnaden (motsvarar leveren i högre djur). Men det finns också peptidantibiotika i fortplantningsorganen hos både flugor och människor.

Cathelicidiner

Det har varit lärorikt att studera mRNA och generna för olika peptidantibiotika. En forskargrupp i Trieste lyckades med cDNA-teknik klona ett peptidantibiotikum man isolerat. På köpet upptäckte forskarna att deras peptid satt på en bäarmolekyl ungefär fyra gånger större än effektordelen. Med DNA-teknik sökte man efter andra liknande bäarmolekyler och hittade både nya och tidigare upptäckta peptidantibiotika kopplade på denna bäare. Bäraren var upptäckt tidigare och hade fått namnet cathelin. När det i dess karboxyterminala del sitter en antibakteriell peptid kallas den cathelicidin. Till cathelicidin-familjen hör bl a LL-37, PR-39 och indolicidin (Figur 2). Bärardelen, det vill säga pre-proteinet cathelin, är starkt konserverad mellan olika djur, men effektordelen varierar både inom en art och mellan olika arter.

Figur 3 visar sekvenserna för fyra oli-



Söderbergska priset 2002 för pionjära upptäckter inom området antibakteriella peptider.

ka cathelicidiner från människa, gris, ko och kanin. Triestegruppen och andra har sedan visat att samma bärare syntetiseras i benmärgen hos bland annat får, mus, ko, gris och människa [6]. Det överraskande är att grisen har nio olika effektormolekyler kopplade till cathelin, men i människan finns det bara en. Oberoende av varandra upptäckte man den i fyra olika laboratorier 1994–1995. Vi i Stockholm var först med att dataregistrera sekvensen för vad vi då kallade preproFALL-39 [7]. Den fick sitt namn efter de fyra första aminosyornas enbokstavs beteckningar i effektordelen. Det visade sig senare att klyvningen av preformen skedde mellan aminosyror A och L, och effektordelen fick då namnet LL-37 [8]. Nu när detta skrivs vet vi också att proFALL-39 ligger packat i granula men att processningen av LL-37 troligen äger rum utanför cellen.

Om man jämför sekvenserna för cathelicidiner med generna vars strukturer är klarlagda (det vill säga Figur 3 och 4) hos människa, gris och mus så finner man att de är uppbyggda på liknande sätt. Cathelindelens information finns i de tre första exonerna, medan den fjärde exonen kodar för effektordelen. Detta är schematiskt illustrerat i Figur 4, som visar den mänskliga genen för LL-37. Gilbert har föreslagit att evolutionen kan ske genom »exon shuffling« [9] – i stället för genom många små evolutionssteg har man i verkligheten »paketevolution« där större genfragment kan byta plats. För cathelicidingenerna ter sig den möjligheten helt rimlig (jämför Figur 3 och 4).

En av molekylerna i Figur 2, grispeptiden PR-39, som 1991 upptäcktes av

oss i samarbete med Viktor Mutts grupp, är spännande från flera synpunkter. Som antibiotikum är den ungefär lika aktiv som tetracyklin, och den kan vandra genom bakteriemembran utan att trasa sönder dem och sedan inne i bakterien stoppa dess DNA- och proteinsyntes. Två olika forskargrupper vid Harvard har senare visat att PR-39 kan inducera både sårsläkning (1994) och angiogenes (2000). Det finns också bioteknikföretag som arbetar med att ersätta kranskärloperationer med en injektion av PR-39, som då skulle nybilda blodkärl runt platsen för infarkten – en stor kostnadsbesparing om det går.

Att sakna LL-37

I olika vita blodceller har man länge med mikroskop (senare elektronmikroskop) kunnat se vissa täta kornstrukturer som kallas granula. Celler med granula (granulocyter) syntetiseras mycket snabbt och har en halveringstid i blodet på omkring sex timmar. De kan med sinnrika metoder vandra ut från blodkärl och mellan celler, och mycket snabbt ta sig till sår och lokala infektioner.

Det finns en sällsynt och ärftlig Norrlandssjukdom (morbus Kostmann) där patienterna saknar granulocyter. Utan behandling leder sjukdomen till en mycket tidig död i infektioner. Men med dagliga injektioner av »granulocyte colony stimulating factor« (G-CSF) och ständig tillgång till moderna antibiotika har fyra patienter i Sverige överlevt. Innan behandlingen blev möjlig dog 21 patienter vid mycket tidig ålder. Mats Andersson, Göran Carlsson, Katrin Pütsep och jag har nyligen kunnat visa att tre av de överlevande patienterna har granulo-

cyter som saknar prekursor till LL-37 [opubl data]. Kostmannpatienterna har normala värden för laktoferrin, som skall ligga i samma granula. Också förmågan till fagocytos är normal. Den fjärde Kostmannpatienten blev partiellt botad genom en benmärgstransplantation som till stor del avstöttes. Kostmannliknande sjukdomar skulle antagligen kunna drabba bara möss och människor; dessa två arter är de enda djur man känner till som har bara en enda gen för ett enda cathelicidin.

Om *Helicobacters* eventuella nytta

Det har både i fack- och i dagspress skrivits spaltkilometer om *Helicobacter pylori*, »magsårsbakterien«. Dess hela genom är känt, och det hjälpte oss att visa att *Helicobacter* kunde producera cecropinlika molekyler från den aminosyrmalade delen av sitt ribosomala protein L1 [10]. Syntetiska bitar av denna genprodukt (Figur 1) var lika aktiva mot andra bakterier som de »riktiga« cecropinerna, men *Helicobacter* själv var helt resistent mot alla cecropiner. Eftersom *Helicobacter* växer rätt långsamt kunde den kanske med cecropiner försvara sig mot andra bakterier som växte fortare. Kanske var *Helicobacter* rent av till nytta för balansen i tarmfloran, särskilt om floran var mindre »civiliserad«. Största delen av jordens befolkning har ju faktiskt *Helicobacter* i magen utan att få magsår eller cancer. Men inom läkemedelsindustrin är detta en mycket impopulär åsikt. Mycket stora belopp har redan investerats i att göra vacciner mot *Helicobacter*, och magsårsmediciner som dödar *Helicobacter* är ju miljardsäljare. Vi hade stort besvär att publicera vår idé om en möjlig nytta. Själv står jag som korresponderande författare och har fått ett och annat mejl som berättar om att andra haft samma svårigheter att publicera undersökningar som visar att *Helicobacter* skulle kunna vara nyttig.

Ett evolutionsperspektiv

Det förvärvade immunförsvaret, med dess olika celltyper, immunglobuliner och kontrollfaktorer, samverkar säkert med det medfödda försvaret, men det kan också ha andra uppgifter. Många djur skyddar sig mot fiender med gifter och använder också gifter för att döda sin föda. Med immunglobuliner kan olika toxiner eller gifter effektivt neutraliseras. Det kan ha varit till nytta för våra förfäder och deras samtida ryggradsdjur; de råkade säkert ut för både giftormar och stickande insekter eller skorpior. Dessutom hände det ibland att infektioner med bakterier och virus blev långvariga, och då var det säkert viktigt

att signalera till de långsammare delarna av immunsystemet att ytterligare hjälp behövdes. På köpet fick man ju ofta ett skydd mot en återinfektion.

För att förstå hur naturen utvecklat människans immunsystem bör man fundera över vilka infektioner som drabbade våra förfäder före de olika kulturernas uppkomst. Antagligen var dessa förfäder jägare som levde i flockar, kanske med 20–30 individer. Troligen jagade de stora djur som mammut eller sabeltandad tiger (maten skulle ju räcka till alla). Ibland kämpade de kanske om de bästa jaktmarkerna, och antagligen gav både jakt och slagsmål olika blessyrer. Ett immunsystem som kontrollerade normalfloran och avhjälpte sårinfektioner var säkert viktigt både då och tidigare. Möjligen var våra förfäders revir också så stora och grupperna så få att om en grupp drabbades av en farsot som utplånade flocken så var nästa flock tillräckligt avlägsen för att inte dra på sig kontakt-smitta.

Djur skyddar nästan alltid sina små ungar men bryr sig inte alltid om att hjälpa de ohjälpliga. Det immunsystem och de beteenden som evolutionen selekterat fram har varit till för att gynna arten. Artens överlevnad berodde på dess immunsystem, men också på tillväxthastigheten, på dess normala livslängd och en rad omgivningsfaktorer som tillgång på föda, ett måttligt antal fiender, rätt klimat och rätt normalflora. När det gäller människan vet vi ännu inget om hur dessa faktorer påverkade vår evolution vid den tidpunkt när immunsystemet mötte kulturen och civilisationen.

Mer att läsa

För den som vill läsa mera om peptiderna finns det en aktuell översikt [11] som också redovisar pågående försök att göra läkemedel av olika peptider. Självt ser jag »innate immunity« främst som en förklaring till varför vi kan vara friska. Det är inte säkert att man rakt av kan använda peptidantibiotika annat än vid kutana eller lokala infektioner. Troligen får man bättre resultat om man kan manipulera mekanismerna för reglering och få kroppen att själv göra eller sända effektormolekyler till den plats där de behövs.

Om hur civilisationerna påverkat sjukdomsmönstret finns en utmärkt bok [12]. Och om någon skulle bli nyfiken och undra över hur det egentligen gick till när peptidantibiotika upptäcktes, hur många som var med och varför det tog så lång tid, så redogör jag själv ganska utförligt för detta i en bok utgiven år 2002 [13].

Referenser

1. Steiner H, Hultmark D, Engström Å, Bennich H, Boman HG. Sequence and specificity of two antibacterial proteins involved in insect immunity. *Nature* 1981;292:246-8.
2. Selsted ME, Brown DM, DeLange RJ, Lehrer RI. Primary structures of MCP-1 and MCP-2, natural peptide antibiotics of rabbit lung macrophages. *J Biol Chem* 1983;258:14485-9.
3. Tossi A. A data base with more than 700 entries in Feb 2002. URL: <http://www.bbcm.univ.trieste.it/~tossi/pag2.html>
4. Boman HG. Innate immunity and the normal microflora. *Immunol Rev* 2000;173:5-16.
5. Khush RS, Leulier F, Lemaitre B. Pathogen surveillance – the flies have it. *Science* 2002;296:273-5.
6. Zanetti M, Gennaro R, Scocchi M, Skerlavaj B. Structure and biology of cathelicidins. *Adv Exp Med Biol* 2000;479:203-18.
7. Agerberth B, Gunne H, Odeberg J, Kogner P, Boman HG, Gudmundsson GH. FALL-39, a putative human peptide antibiotic, is cysteine-free and expressed in bone marrow and testis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:195-9.
8. Gudmundsson GH, Agerberth B, Odeberg J, Bergman T, Olsson B, Salcedo R. The human gene FALL39 and processing of the cathelin precursor to the antibacterial peptide LL-37 in granulocytes. *Eur J Biochem* 1996;238:325-32.
9. Gilbert W, de Souza SJ, Long M. Origin of genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:7698-703.
10. Pütsep K, Brändén CI, Boman HG, Normark S. Antibacterial peptide from *H. pylori*. *Nature* 1999;398:671-2.
11. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002;415:389-95.
12. Diamond J. Guns, germs and steel. The fate of human societies. New York: Norton & Co; 1997.
13. Boman HG. En egensinnig biologs liv skildrat av honom själv. Enebyberg: Anahit AB; 2002.

Särtryck

Läkartidningen

Boken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i Läkartidningen under 1990–1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien.

Priset är 210 kronor



Kvinnorna och männen bakom syndromen

Beställer härmed.....ex av boken

.....namn

.....adress

.....postnummer

.....postadress

Insändes till Läkartidningen
Box 5603
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se
under särtryck, böcker