

VIDENSKAB OG PRAKSIS | INTERNATIONAL FORSKNING

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Herline AJ, Fisk JM, Debelak JP. Surgical clips: a cause of late recurrent gallstones. *Am Surg* 1998;64:845-8.
2. Matsuura T, Kanisawa Y, Sato T. Migration of "endo-clips" into common bile-duct after laparoscopic cholecystectomy. *Lancet* 1992;340:306.
3. Kitamura K, Yamaguchi T, Nakatani H. Why do cystic duct clips migrate into the common bile duct? *Lancet* 1995;346:965-6.
4. Cetta F, Baldi C, Lombardo F. Migration of metallic clips used during laparoscopic cholecystectomy and formation of gallstones around them: surgical implications from a prospective study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1997;7:37-46.
5. Darzi A, Soin B, Coleman J. Initial experience with an absorbable laparoscopic ligation clip. *Br J Surg* 1997;84:974-6.

Galdesten som symptom på kolecystokininresistens

Professor Jens F. Rehfeld, e-mail: rehfeld@rh.dk & reservelæge Jens P. Gøtze

H:S Rigshospitalet, Klinisk Biokemisk Afdeling

Large, lax and lazy er en karakteristik, som måske i første omgang leder tanken hen på overvægtig pubertetsungdom eller tykke førtidspensionister. Men betegnelsen bruges også i international videnskabelig litteratur om galdeblæren hos patienter med kolesterolsten, der er den hyppigst forekommende sten af slagsen. Spørgsmålet er, om store, slappe galdeblærer forårsager galdesten, eller om stenene fører til slap blære? Resultaterne af kliniske undersøgelser har tydet på begge muligheder uden at være konklusive. Nu har *Wang et al* imidlertid udviklet en elegant sygdomsmodel, der kaster nyt og overraskende lys over problemet [1].

Wang et al undersøgte kolesterolabsorption og -udskillelse i galden samt galdeblærens funktion og anatomi hos knock out-mus, der ikke kan udtrykke receptoren for tarmhormonet kolecystokinin (CCK). Den specifikke CCK-receptor (også kaldet CCK-A- eller CCK-1-receptoren) udtrykkes normalt af galdeblærens og mave-tarm-kanalens glatmuskelceller. CCK er derfor en vigtig regulator af galdeblærens og tarmens motorik. CCK-A-receptoren udtrykkes også i pancreas acini samt på distinkte neuroner i tarmen og i det centrale nervesystem. Men *Wang et al* har koncentreret deres undersøgelse om

galdeblære og tarm med henblik på kolesterolabsorption og kolesterolsten [1].

Musene uden CCK-A-receptor og normale kontrolmus blev opdelt i grupper og fodret med en fedtrig »semi-lithogenic«-diæt med 1% kolesterol eller med en standard diæt (*chow-food*), der indeholdt mindre end 0,02% kolesterol. Der var ingen forskel på musenes legemsvægt i forsøgsperioden. Men på begge diæter fik knock out-musene store, slappe galdeblærer og en langsom tyndtarmspassage, der øgede kolesterolabsorptionen fra tarmen og indholdet i galden. Koblet med stase i den slappe galdeblære resulterede kolesterolovertætningen i galden sig logisk nok i en høj prævalens af galdesten.

Som bekendt er der forskel på mennesker og mus. Men i kliniske undersøgelser er det vist, at galdeblærens reaktion på CCK også er væsentligt reduceret hos patienter med kolesterolsten [2, 3]. Formodentlig er der hos galdestenspatienter eller undergrupper heraf udviklet CCK-resistens på grund af defekter i CCK-A-receptoren eller dens signaltransduktionsvej. Oven i købet støtter knock out-resultaterne den hypotese [4, 5], at den primære defekt i CCK-A-receptormolekylet og/eller i receptorens signaltransduktionsvej fremmer en ond spiral. Ondskaben er den til stadighed øgede kolesterolabsorption fra tyndtarmen og overmætningen med kolesterol i galden, der kompromitterer galdeblærens kontraktionsevne endnu en tak og dermed fremmer stendannelsen yderligere.

Det nye og afgørende ved *Wang et al's* undersøgelse [1] er ikke påvisningen af slappe galdeblærer ved CCK-A-receptor-svigt. Formodningen herom eksisterede som nævnt i forvejen [2, 4, 5]. Nej, det nye er påvisningen af, hvorledes en defekt i CCK-A-receptor-genet resulterer i sløv motorik både i tyndtarmen (med heraf følgende øget kolesterolabsorption) og i galdeblæren. *Wang et al* giver hermed ikke blot et afgørende nyt bidrag til forståelse af galdestenspatogenesen, deres undersøgelse illustrerer også, hvilket nyttigt værktøj genetisk modificerede dyr er. Ved brug af den slags dyr har man allerede i vidt omfang uddybet eller ændret forståelsen af specifikke proteins funktion; men de har desuden – som i den her nævnte undersøgelse – vist sig gode som sygdomsmodeller. Genetisk modificerede dyr er kort sagt blevet en væsentlig

- Kolesterolsten i galdevejene kan skyldes defekter i den ene receptor for tarmhormonet kolecystokinin (CCK-A-receptoren).
- CCK-A-receptor-defekter svækker motorikken i både galdeblære og tyndtarm. Og forsinket tyndtarmspassage øger absorptionen af kolesterol, så galden overmættes og kolesterolsten udkrystalliseres.
- Galdesten kan derfor være symptom på endokrin CCK-resistens.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | AKADEMISKE AFHANDLINGER

brokonstruktion mellem molekylærbiologisk grundforskning og lægevidenskabelig målforskning.

Tilbage står nu at få afprøvet afgørende elementer i tesen om CCK-resistens hos mennesker, dvs. kolesterolstespænter. Er tyndtarmens motilitet nedsat hos patienter med kolesterolsten? Er CCK-A-receptoren og/eller dens signaltransduktion i tyndtarmens muskelceller defekt? Hvilke defekter drejer det sig om? – Når spørgsmålene er besvarede, er der grundlag for rationel diskussion af ny behandling: Skal galdestensbehandling i fremtiden flyttes fra kirurgisk gastroenterologi til medicinsk endokrinologi? Kan patienterne behandles med en CCK-analog-pille ud fra en forståelse af CCK-resistens a la insulinresistens? Det vil sige behandling efter molekylærdiagnostik af defekter i receptorgen og signaltransduktionsvej.

Litteratur

1. Wang DQH, Schmitz F, Kopin AS et al. Targeted disruption of the murine cholecystokinin-1 receptor promotes intestinal cholesterol absorption and susceptibility to cholesterol cholelithiasis. *J Clin Invest* 2004;114:521-8.
2. Thompson JC, Fried GM, Ogden WD et al. Correlation between release of cholecystokinin and contraction of the gallbladder in patients with gallstones. *Ann Surg* 1982;195:670-6.
3. Pomeranz IS, Schaffer EA. Abnormal gallbladder emptying in a subgroup of patients with gallstones. *Gastroenterology* 1985;88:787-91.
4. Yu P, Harnett KM, Amaral J et al. Direct G-protein activation reverses impaired CCK signalling in human gallbladders with cholesterol stones. *Am J Physiol* 1995;269:G659-65.
5. Harnett KM, Amaral J, Biancani P et al. CCK receptor dysfunction in muscle membranes from human gallbladders with cholesterol stones. *Am J Physiol* 1999;276:G1401-7.

> AKADEMISKE AFHANDLINGER

Læge Niels Smedegaard Andersen:

Mantle Cell Lymphoma (MCL)**– molecular, biological and clinical findings**

Disputatsen er baseret på seks publicerede artikler udført på Hæmatologisk Klinik, H:S Rigshospitalet, og Dana-Farber Cancer Institute, Harvard Medical School, Boston. Arbejdet præsenterer molekylære, biologiske og kliniske fund, herunder PCR-analyse af minimal restsygdom (MRS), ved MCL.

MCL er en lymfom-subgruppe kendetegnet ved translokation (11;14), dereguleret cellecyklus og associeret med en kort overlevelse. Som led i vore molekylære undersøgelser af klonale immunglobuliner fra MCL-patienter fandt vi tegn på somatisk hypermutation og antigenselektion. I modsætning til tidligere antaget, synes MCL-transformation derfor også at kunne ske under immunopoiesen. Samtidig sandsynliggøres, at celleinteraktioner i mikromiljøet er vigtige medspillere i patogenesen. Dette er yderligere understreget af, at flere intracellulære signalveje er fundet konstitutivt aktiverede in vivo ved MCL, og i primære cellekulturer påviste vi tumorcelleproliferation efter CD40-stimulering. Disse fund sætter også spørgsmål ved anvendelse af in vivo CD40-stimulation i forbindelse med adaptiv immunterapi hos MCL patienter.

I vores populationsbaserede undersøgelse fandtes ca. 25 nye MCL-patienter årligt i Danmark. Den typiske MCL-patient er en ældre mand med udbredt sygdom ofte med involvering af knoglemarv (KM) og tarm. Femårsoverlevelsen efter konventionel kemoterapi er kun 21%. I modsætning til det internationale prognostiske indeks fandtes særligt alder, anæmi og splenomegali på diagnosetidspunktet associeret med dårlig prognose i multivariat analyse. Hos patienter under 65 år er autolog stamcelletransplantation (ASCT) for nylig etableret som primærbehandling. I vores nordiske protokol var femårsoverlevelsen efter ASCT 50%. Komplet remission forud for ASCT fandtes associeret med forlænget overlevelse, hvilket har intensiveret induktionsbehandlingen i efterfølgende protokoller. PCR-påvisning af MRS i autograften hos MCL-patienter, som undergår ASCT, var associeret med kortere overlevelse, og MCL-celler fandtes særligt resistente over for forsøg på oprensning af autograften. Dog sås ingen sikker forskel i overlevelsen efter ASCT hos MCL-patienter med få eller mange forurenende tumorceller i autograften, og betydningen heraf er fortsat uklar. Efter ASCT var fravær af MRS i KM-prøver et godt prognostisk tegn. Blandt patienter med vedvarende MRS-positive KM-prøver varierede længden af den sygdomsfrie overlevelse betragteligt, hvilket reducerer den prognostiske værdi af MRS. Med real-time-PCR-analyse påvistes en stigning i MRS i KM forud for klinisk recidiv. Hermed kan terapeutisk intervention dirigeres til højrisikopatienter på et tidligere sygdomsstadie. Data søges