

- nuclear and epithelial cells of the inflamed Crohn's disease colon. *Gut* 2003;52:840-6.
26. Pedersen G, Brynskov J, Saermark T. Phenol toxicity and conjugation in human colonic epithelial cells. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:74-9.
 27. Pedersen G, Saermark T, Bendtzen K et al. Cultures of human colonic epithelial cells isolated from endoscopic biopsies from patients with inflammatory bowel disease. Effect of IFN γ , TNF α and IL-1 β on viability, butyrate oxidation and IL-8 secretion. *Autoimmunity* 2000;32:255-63.
 28. Pedersen G, Saermark T, Horn T et al. Cytokine-induced impairment of short-chain fatty acid oxidation and viability in human colonic epithelial cells. *Cytokine* 2000;12:1400-4.
 29. Pedersen G, Saermark T, Giese B et al. A simple method to establish short-term cultures of normal human colonic epithelial cells from endoscopic biopsy specimens. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:772-80.
 30. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:8-15.
 31. Swidsinski A, Ladhoff A, Perntaler A et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:44-54.
 32. Lala S, Ogura Y, Osborne C et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* 2003;125:47-57.
 33. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:679-88.
 34. Vermeire S, Louis E, Rutgeerts P et al. NOD2/CARD15 does not influence response to infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;123:106-11.
 35. Mascheretti S, Hampe J, Croucher PJ et al. Response to infliximab treatment in Crohn's disease is not associated with mutations in the CARD15 (NOD2) gene: an analysis in 534 patients from two multicenter, prospective GCP-level trials. *Pharmacogenetics* 2002;12:509-15.
 36. Steer S, Fisher SA, Fife M et al. Development of rheumatoid arthritis is not associated with two polymorphisms in the Crohn's disease gene CARD15. *Rheumatology (Oxford)* 2003;42:304-7.
 37. Van der PM, Crusius JB, de Koning MH et al. CARD15 gene mutations are not associated with ankylosing spondylitis. *Genes Immun* 2003;4:77-8.
 38. Young C, Allen MH, Cuthbert A et al. A Crohn's disease-associated insertion polymorphism (3020insC) in the NOD2 gene is not associated with psoriasis vulgaris, palmo-plantar pustular psoriasis or guttate psoriasis. *Exp Dermatol* 2003;12:506-9.

Statusrapport over udforskningen af Na,K-ATPase, Ca-ATPase og andre P-type-kationpumper

Professor Peter Leth Jørgensen,
Ph.D. biochemistry Steven J.D. Karlish &
professor Arvid B. Maunsbach

Københavns Universitet, August Krogh Institutet,
Biomembran Center, Weizmann Institute,
Department of Biological Chemistry, Rehovot, Israel, og
Aarhus Universitet, Anatomisk Institut,
Afdeling for Cellebiologi

P-type-pumper er en familie af fem adskilte grupper (P-type ATPase-database: <http://biobase.dk/-axe/Patbase.html>), der omfatter Na,K-ATPase, gastrisk H,K-ATPase, Ca-ATPase i sarkoplasmatisk og endoplasmatisk reticulum, plasmamembran Ca-ATPase, og plasmamembran H-ATPase i svampe og højere planter. Desuden er der grupper af tungmetalpumper og fosfolipid-pumper. Forskningsfeltet har undergået fundamentale ændringer siden *Jens Chr. Skou* i 1957 [1] beskrev en ATPase fra krabbenerver, der var aktiveret af Na- og K-ioner. Over de sidste 30 år har konferencer om Na,K-pumpen samlet forskere inden for feltet for at præsentere nye data og diskutere den seneste udvikling. Den »10th International Conference on Na,K-ATPase and Related Cation Pumps« blev afholdt i Helsingør, 8.-13. august, 2002 med 247 aktive deltagere.

Især i de seneste to år har vi været vidner til en hurtig udvikling med publikation af den første krystalstruktur af en P-type kationpumpe, Ca-ATPase fra sarkoplasmisk reticulum

ved 2,6 Å resolution i en E₁Ca-konformation [2]. For at forstå mekanismen bag den aktive kationtransport af enhver P-type-pumpe må vi vide, hvorledes proteinstrukturen ændres i de forskellige trin af den katalytiske cyklus. Et højdepunkt på mødet var præsentationen af en ny struktur ved 3,1 Å resolution af Ca-ATPase i en E₂-konformation, med bundet Mg og inhibatoren thapsigargin [3]. En sammenligning af strukturerne i E₁- og E₂-konformationerne giver en unik indsigt i mekanismen bag den aktive transport af Ca. Disse strukturer har også en enestående værdi for forståelse af struktur og funktion for alle P-type-pumper, og de gør det lettere at planlægge forsøg på at teste detaljer i mekanismerne bag de aktive transportprocesser. Ved konferencen blev den molekylære struktur og funktion af Na,K-ATPase, H,K-ATPases, H-ATPase og Ca-ATPase sammenlignet i flere symposier, og specielle sessioner blev afviklet for at diskutere tungmetalpumper og protonpumper i planter. Uanset at strukturerne ved høj resolution af Ca-ATPase har stor betydning for forståelsen af struktur og mekanisme for alle kationpumper, kan de ikke føre til en komplet løsning af pumpemekanismen for Na,K-ATPase og den gastriske og nongastriske H,K-ATPase, hvor der i tillæg er β -subunits eller regulatoriske subunits (FXYP-proteiner) som diskuteret nedenfor. Generelt kan vi nu se sammenhænge i struktur og funktion for alle P-type-kationpumper som et fælles problem, hvor vi søger efter generelle principper for overførsel af energi fra ATP-spaltning til bevægelse af kationer, selv om der er unikke strukturelle, funktionelle og regulatoriske træk ved hver enkelt gruppe af pumper.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

De videre fremskridt kræver en kombination af detaljeret funktionel analyse og i tillæg yderligere information om struktur, især nye krystalstrukturer af flere grupper af P-type-pumper.

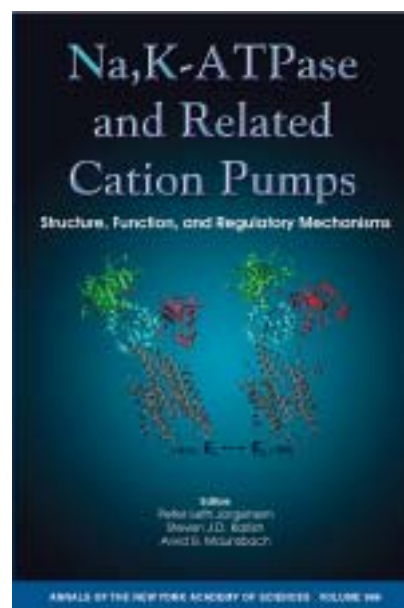
Mekanismer for den fysiologiske regulering af Na,K-ATPase, Ca-ATPase og H,K-ATPase i den normale celledfunktion og de patofysiologiske processer, der er involveret i human sygdom og farmakologi, er blevet et område af stor interesse, især set i lyset af de klassiske studier af struktur og funktion af kationpumper. Mere end det halve af konferencens tid blev brugt på disse områder, i sessioner over molekylære og fysiologiske mekanismer for regulering, hypertension og pumper som mål for farmaka. Som forventet for essentielle fysiologiske processer, som skaber Na- og K-gradienter over cellemembraner, eller Ca-gradienter over cellemembraner og sarko- eller endoplasmisk reticulum, er Na,K-ATPase og Ca-ATPase regulerede på flere niveauer af hormoner, vævsspecifikke isoformer, og små ionregulerende proteiner. Adskillige nye regulerende fænomener og nye metoder til at studere dem blev beskrevet. Især er der en udbredt anvendelse af transgene dyr til undersøgelse af de fysiologiske funktioner af isoformer af Na,K-ATPase og Ca-ATPaser (SERCA and PMCA) eller de regulatoriske proteiner (FXYP). Genekspression af Na,K-ATPase er celle- og vævsspecifik, således at $\alpha 1$ -isoformen udtrykkes konstitutivt i næsten alle væv, mens $\alpha 2$ -isoformen findes i muskler, hjerte og hjerne, $\alpha 3$ -isoformen i centralnervesystemet, og $\alpha 4$ -isoformen kun findes i spermatozoernes flagelmotor og således er afgørende for motiliteten. Ofte er homozygot knockout af de forskellige isoformer letale, men analyse af heterozygot knockout har givet interessante resultater. Således tyder nye data på, at $\alpha 2$ -isoformen af Na,K-ATPase er receptor for de positive inotrope effekter af hjerteglykosider, mens $\alpha 1$ -isoformen medierer de toksiske virkninger.

Studier af transgene mus og humane mutationer har opklaret de fysiologiske funktioner af mange isoformer af Ca-pumper. Plasmamembranens Ca-ATPase (PMCA) regulerer Ca i cytoplasma og PMCA1 er husholdningsisoformen, mens de tre andre isoformer har mere specielle funktioner. Mus med mutationer i PMCA2 er døve med defekt balance, der skyldes mangel på PMCA2 i de sensoriske hårceller i det indre øre. SERCA pumper Ca ind i sarkoplasmisk reticulum, og mutationer i SERCA1 hos mennesker fører til Brodys sygdom med langsom afslapning af skeletmuskler pga. forlængelse af den normale forhøjelse af Ca i muskelcellerne. SERCA2 pumper Ca ind i SR i hjertets muskelfibre, mens SERCA2b er ansvarlig for Ca-optagelsen i endoplasmisk reticulum. Betaceller i pancreas udtrykker SERCA2b, der er involveret i den basale regulering af Ca i cytoplasma, mens SERCA3 er nødvendig for de normale Ca-oscillationer som svar på glukosestimuli. I sig selv fører mangel på SERCA3 ikke til ændringer af homeostasen for glukose eller til defekt sekretion af insulin hos mus. Hos mus overlever SERCA2 nul-mutanter ikke, og heterozygote SERCA2-mutanter har nedsat kontraktilitet af

hertet og stor hyppighed af pladeepitelcellecancer. Der er her tale om den første påvisning af en direkte forbindelse mellem ændringer af Ca-homeostasen og udvikling af cancer. Hos mennesker kan mutationer af SERCA2 føre til Dariers sygdom med udvikling af neoplasier fra keratinocytter. Tab af en genkopi af SPCA1, der pumper Ca ind i Golgi, er årsag til Hailey-Hailey sygdom, en benign, men kronisk form for pemphigus med blæredannelse i huden.

Regulering af Na,K-ATPase af FXYP-familien af proteiner blev et stort fokus og et højdepunkt ved mødet. Disse proteiner med et enkelt transmembransegment, kaldet »FXYP« efter den konserverede signaturskvens, omfatter syv medlemmer (FXYP1-7), som udtrykkes vævsspecifikt. FXYP2 er den velkendte gammasubunit af den renale Na,K-ATPase, men indtil for nylig var dens funktion ukendt. Andre medlemmer som fosfolemman (FXYP1, PLM) eller CHIF (FXYP4) og FXYP7 udtrykkes i muskel (PLM), colon og nyrer (CHIF) eller hjerne (FXYP7) og blev tidligere opfattet som regulatorer af ionkanaler. Et meget centralt budskab ved mødet var, at alle disse proteiner er regulatorer af Na,K-ATPase og at de ved at ændre pumpens kinetik tilpasser dens funktionelle egenskaber til de specifikke krav i forskellige væv. Den vigtige fysiologiske rolle for disse proteiner illustreres af forbindelsen mellem en mutation af gammasubunit og hereditær primær renal hypomagnesæmi. Det er af lige så stor interesse, at der eksisterer en tilsvarende regulatorisk mekanisme for de kardielle SERCA Ca-ATPaser, som involverer proteiner med et enkelt transmembransegment, fosfolamban og sarcolipin.

Flere foredragsholdere diskuterede en anden og ny regulerende mekanisme, en rolle for Na,K-ATPase ved transduktion af signaler, særligt under vækst og hypertrofi af hjerteceller. De klassiske effekter af hjerteglykosider ved stimulation af hjertets kontraktilitet skyldes ændringer i de cellulære Na- og



Figur 1. Kopi af forsiden af volumen 986 med modeller af E₁- og E₂-konformationer af α -subunit af Na,K-ATPase baseret på strukturen ved høj resolution af Ca-ATPase i E₁[2Ca]-formen (1EUL) og i E₂-formen (1IWO) stabiliseret af thapsigargin af Mg²⁺ af C. Toyoshima et al [2, 3]. Positionen af N-domænet er justeret for at tillade at et ATP-molekyle kan binde til både N- (grøn) og P- (blå) domænerne. A-domænerne er røde og de intramembrane segmenter er grå.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Ca-koncentrationer, og det foreslås nu, at ændringerne af ion-koncentrationerne medieres af $\alpha 2$ -isoformen af Na,K-ATPase og forekommer i et afgrænset område mellem hjertecellens membran og det sarkoplasmiske reticulum. I kontrast hertil kan langtidseffekten af ouabain ved stimulation af vækst involvere direkte interaktion af Na,K-ATPase med mange cellulære signaloverførsler og aktivering af transkriptionsfaktorer, som kontrollerer vækstrelateret genekspression. I en session over hypertension blev der præsenteret evidens for en fundamental rolle af mutationer i cytoskeletproteinet adducin for den genetiske mekanisme, som påvirker retentionen af Na og vand i nyrene og for det endogene ouabain i de adaptive mekanismer, som korrigerer blodvolumen på bekostning af en forøget perifer modstand og en stigning af blodtrykket. Endelig blev der præsenteret nye principper for udvikling af farmaka til behandling af hypertension på basis af antagonist til det endogene ouabain. Nye strategier er også udviklet for hæmning af gastrisk H,K-ATPase ved behandling af ulcus og andre syrerelaterede sygdomme i mavesækken, hvor man omgår de kliniske begrænsninger ved brugen af de allerede kendte protonpumpehæmmere.

Et væsentligt organisatorisk aspekt af konferencen var, at et stort antal yngre forskere blev inviteret til at præsentere deres arbejde i foredragsform eller ved præsentation af poster. Be-

villing fra det »5th Framework Programme of the European Commission for High Level Scientific Conferences« gjorde det muligt at uddele legater til dækning af rejse og deltagelse for mere end tredive yngre forskere fra Europa. Mange yngre forskere fra USA, Argentina, og Japan modtog også støtte til at præsentere væsentlige nye bidrag inden for forskningsområdet.

Foredrag ved konferencen og udvidede poster-abstracts er blevet publiceret i vol. 986 af »The Annals of The New York Academy of Sciences. Na,K-ATPase and Related Cation Pumps: Structure, Function and Regulatory Mechanisms«, som er udkommet i maj 2003 [4] (Figur 1).

Korrespondance: Peter Leth Jørgensen, Biomembran Center, August Krogh Institut, Københavns Universitet, Universitetsparken 13, DK-2100 København Ø. E-mail: pljorgensen@aki.ku.dk

Antaget: 28. januar 2004
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Jørgensen PL. Nobelprisen 1997 i kemi til professor Jens Chr. Skou, Aarhus Universitet. Statusartikel. Ugeskr Læger 1997;149:7639-44.
2. Toyoshima C, Nakasako M, Nomura H et al. Crystal structure of the calcium pump of sarcoplasmic reticulum at 2.6 Å resolution. Nature 2000;405:647-55.
3. Toyoshima C, Nomura H. Structural changes in the calcium pump accompanying the dissociation of calcium. Nature 2002;418: 605-11.
4. <http://www.annalsnyas.org/content/vol986/issue1/juli.2003>.

Kapselendoskopi – en ny billeddiagnostisk metode i gastroenterologien

Overlæge Jakob Holm, overlæge Lisbet Ambrosius Christensen, overlæge Peter Vilmann, overlæge Jens Frederik Dahlerup, reservelæge Lars Søren Due Olsen & professor Jacob Rosenberg

Amtssygehuset i Gentofte, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D, og
Århus Amtssygehus, Århus Kommunehospital,
Medicinsk Gastroenterologisk Afdeling V

Resumé

Baggrund: Tyndtarmen har hidtil været vanskelig at erkende visuelt med konventionelle metoder såsom endoskopi og røntgenundersøgelse. En ny metode er udviklet, hvor man visuelt kan erkende tyndtarmen med en kapsel, som indeholder kamera, lyskilde, batterier og en radiosender. Formålet med denne opgørelse er at beskrive vores erfaringer med metoden.

Materiale og metoder: De første 50 konsekutivt valgte undersøgelser indgik i opgørelsen. Patienterne blev inkluderet på to afde-

linger. Indikationerne for undersøgelsen var okkult blødning, uafklaret inflammatorisk tarmsygdom, smerter og mistanke om polyp/tumorer i tyndtarmen.

Resultater: Undersøgelsen kunne gennemføres med teknisk succes i 45 af de 50 undersøgelser (90%). I 23 af de 50 undersøgelser (46%) bidrog proceduren til den endelige diagnose. Af positive fund fandtes karmisdannelser i tyndtarmen hos fem patienter, gastrisk antral vaskulær ektasi hos tre patienter, submukøs tumor i ileum hos én patient og blod i tyndtarmen hos to patienter. Endvidere fandtes hos fem patienter typiske Crohn-forandringer, en patient havde tegn på tyndtarmslymfom, en patient havde dystopisk lejret caecum, en patient havde talrige Peutz-Jegher polyper, og tre patienter havde andre neoplasier i tyndtarmen. Endelig opstod der mistanke om cøliaki hos en patient. Af yderligere fund kan nævnes lymfoid hyperplasi, børneorm, xanthelasmata, xantom og divertikler.

Diskussion: Kapselendoskopi er en ny og lovende metode til visuel erkendelse af tyndtarmen. Indikationsområder bortset fra okkult