

Forskningsanslag 2017

Populärvetenskaplig sammanfattning



Diabetesfondens beviljade forskningsprojekt 2017

Diabetesfonden har 2017 beviljat anslag om 25 miljoner till 42 stycken nya anslag som totalt delar på 14 175 000 kr, samt 30 stycken rekommenderade anslag som totalt delar på 10 825 000 kr. Här följer en kortare populärvetenskaplig beskrivning av de nya projekt som Diabetesfonden stödjer.

Rollen av komplementkomponenter i pankreatiska öar

Detta projekt strävar att förstå mekanismer bakom vårt oväntade fynd att en del av vårt försvarssystem mot infektioner finns inuti pankreatiska betaceller och påverkar deras viktigaste funktioner. Detta kan även ge en djupare förståelse av underliggande mekanismer för en av våra vanligaste svåra folksjukdomar, typ 2 diabetes.

Vi utsätts ständigt för sjukdomsframkallande mikroorganismer. Men tack vare bla ett medfött försvar leder det inte alltid till infektion. En del av detta försvar går under namnet komplementsystemet, och denna del omfattar ett 40-tal proteiner som finns t ex i stora mängder i blodet där de försvarar kroppen mot attacker från exempelvis virus och bakterier. Det nyskapande i vårt projekt rör kopplingen mellan komplementsystemet och pankreatiska betaceller samt diabetes. En unik aspekt är vi kartlägger komplementsystem utanför blodet, inuti celler i kroppens organ med mål att finna dess intracellulära funktioner.

Vi kommer att undersöka sådana nya komplementfunktioner i betaceller vars viktigaste funktion är att producera insulin för att hålla blodsockret på en jämn nivå efter måltid vilket påverkas av komplementkomponenter. Denna process är störd vid typ 2 diabetes. Vi hoppas att förstå bättre hur grundläggande mekanismer i betaceller påverkas av komplementproteiner vilket i längden kan ha praktiska kliniska tillämpningar.

Anna Blom 430 000 kr

Betydelsen av IL-35 vid experimentell och klinisk diabetes

Målsättningen för vår forskning är att utreda mekanismer för hur insulinbildande betaceller i bukspottkörtelns Langerhanska öar skadas, och eventuellt dör vid utvecklingen typ 1 diabetes (T1D).

Vi tror att en fördjupad kunskap om dessa mekanismer kommer att leda till nya strategier att förhindra dessa processer. Närmast önskar vi utveckla metoder för att påvisa och sedan anrika regulatoriska T-celler. Dessa är celler som i många sammanhang har visat sig att dämpa andra immuncellers skadliga effekter vid olika sjukdomar. I försöken använder vi oss av etablerade djurmodeller för T1D. Vi har funnit att det är möjligt att de regulatoriska T-cellerna vid utvecklingen av T1D hos mus ändrar karaktär och snarare blir skadliga för beta-cellerna än är skyddande för dessa. Vidare har vi funnit en mekanism för hur denna situation kan uppstå. I detta sammanhang verkar det föreligga brist på signalsubstansen IL-35. Om vi tillför IL-35 via injektioner förefaller vi kunna förhindra uppkomsten av T1D hos möss och även förbättra blodsockernivåerna hos redan sjuka djur.

I den fortsatta forskningen kommer vi ytterligare utreda detaljer kring IL-35. Vidare har vi i ett kliniskt samarbete funnit att nivåer av IL-35 kan samvariera med kvarvarande funktion av beta-celler vid T1D. Andra resultat tyder även på att IL-35 kan ha en betydelse vid nedsatt njurfunktion vid diabetes.

Stellan Sandler 430 000 kr

Minskat stillasittande på arbetet genom mHälsa (mobil hälsovård) vid typ 2-diabetes

Individer med typ 2 diabetes mellitus (T2DM) är suboptimalt behandlade – mindre än en tredjedel av individerna med T2DM uppger daglig motion, vilket talar för att alternativa behandlingsstrategier behöver utvecklas. Personer med kontorsarbete är särskilt utsatta för stillasittande och spenderar dagligen i genomsnitt 10 timmar av sin vakna tid sittande under arbetsveckan. Ny forskning visar att avbrott i långvarigt stillasittande genom upprepade lågintensiva aktiviteter har gynnsam påverkan på blodsocker, livskvalitet och hjärtkärlrisk. Fynden talar för att avbrytande av långvarigt stillasittande kan vara ett pragmatiskt behandlingsalternativ för individer med T2DM, i synnerhet för de som ej är motionsaktiva, har övervikt/fetma eller har minskad tolerans för motion.

Detta öppnar för en ny behandlingsinriktning, men fortfarande saknas avgörande evidens då tidigare studier varit korttidsstudier i laboratoriemiljö. Nästa steg i kunskapsutvecklingen är att testa detta koncept i vanligt arbetsliv med långtidsuppföljning. Trots det stora utbudet av produkter och tjänster inom mHälsa (mobil hälsa; hälsovård med stöd av mobil teknik) är tekniken bristfälligt studerad, framför allt vid kroniska sjukdomar som T2DM.

Vi söker medel för att inleda ett projekt som avser att utvärdera en mHälsa-intervention som inkluderar rådgivande samtal, SMS-påminnelser samt användning av aktivitetsarmband som varnar vid långvarigt stillasittande i syfte att minska stillasittande på arbetet vid T2DM.

Patrik Wennberg 315 000

Kan vi förebygga diabetes med ny kunskap om muskelhormon?

En huvudorsak till den ökande andelen av övervikt och metabola sjukdomar i befolkningen, t.ex. åldersdiabetes, är framförallt en utbredd ohälsosam livsstil, med lite motion och dåliga matvanor. De livsstilsrekommendationer som finns idag är tyvärr inte tillräckliga och inte individanpassade. Om vi med ett enkelt blodprov kan identifiera vilken typ av livsstilsförändring, dvs. träning och dietförändring, en viss person skulle få mest nytta av, skulle vi på ett mycket bättre sätt än idag kunna möta den ökande metabola ohälsan.

Vi har identifierat ett ämne (MNA) som utsöndras från muskel som svar på olika metabola tillstånd (t.ex. fasta och träning). Syftet är nu att i detalj undersöka hur utsöndringen av MNA är reglerad och undersöka om MNA kan fungera som en biomarkör för effekten av livsstilsförändringar. Vi har tidigare även identifierat mutationer som påverkar olika muskelfunktioner och kommer nu att fokusera på en specifik gen (MAOA). Hur MAOA

reglerar muskelns förmåga att ta upp glukos i respons till tyramin kommer att testas med experiment i muskelcellkulturer.

Förhoppningen är att sedan använda kunskapen för att ge dietrekommendationer (intag av tyramin) baserat på mutationer i MAOA genen. Kombinationen av MNA och MAOA projekten kommer att ge oss möjlighet att både identifiera personer som befinner sig i ett tidigt förstadium till metabol sjukdom och att skraddarsy en ny, effektiv och individanpassad preventiv behandling.

Ola Hansson 315 000 kr

Identifiering av endogena och exogena faktorer som stimulerar delning av beta-celler vid diabetes

Det är allt fler i vårt samhälle som drabbas av diabetes, vilket belyser nödvändigheten av forskning som förklarar vad som orsakar uppkomsten av denna sjukdom, samt nya effektiva behandlingsmetoder.

Diabetes kan behandlas med injektioner av insulin, men ett alternativ till insulininjektioner skulle kunna vara en behandling som ökade antalet insulinproducerande beta-celler i bukspottkörteln för att reglera blodsockret. För att möjliggöra analys ett stort antal läkemedel, proteiner och gener, används zebrafisk för screening. Zebrafiskarna är genomskinliga vilket gör det lätt att studera dess utveckling i ett mikroskop, och eftersom zebrafiskens genetiska kod också är känd utgör de ett värdefullt modellsystem. Dessa fiskar är dessutom på sätt och vis primitiva, eftersom de endast har en langerhans ö finns (dvs endast en gruppering av insulinproducerande beta-celler). Det underlättar studier av hur nya beta-celler kan formeras efter att antalet beta-celler minskats, liknande initieringen av diabetes i människa.

Studierna som är beskrivna i denna forskningsplan strävar alltså till att utröna vilka signaler som kan stimulera insulinproducerande beta-celler att dela sig och bli fler. Vi kommer både att screena efter nya möjliga terapier, liksom följa upp de två mest intressanta faktorerna som vi redan identifierat genom att studera effekter i mus och människa. Resultaten kan visa sig utgöra en viktig pusselbit till en grund för framtida behandlingar av diabetes.

Olov Andersson 315 000 kr

Utredning av förhållandet mellan NAFLD och insulinresistens

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) leder till livshotande tillstånd, såsom cirros och levercancer. NAFLD har visat sig ha en koppling till insulinresistens och dyslipidemi i epidemiologiska studier. På grund av karaktären av dessa studier det är dock inte möjligt att dra slutsatsen om insulinresistens är orsaken eller konsekvensen av fet lever.

Genetisk bakgrund är en stor bidragande orsak till NAFLD uppträdande och progression. Jag gav en stor insats till detta område genom att: a) upptäcka den första och mest rejäl genmutationen kopplat till NAFLD-progression, b) identifiera för första gången MBOAT7 som en risk gen för NAFLD-progression, c) visa att TM6SF2-genen ökar risk för NAFLD. Dessa genetiska varianter orsakar primär ackumulering av leverfett och i detta bidrag kommer jag att använda dem för att förklara orsakssambandet av koppling mellan NAFLD och insulinresistens genom att använda en Mendelian Randomization Approach i två stora kohorter med index av insulinresistens och leverfett mätning tillgängligt.

Flera genome wide association studier har genomförts och endast en fåtal genetiska varianter som predisponerar till NAFLD har hittats. Dessa varianter förklarar bara en liten del av ärftligheten hos sjukdomen så det är mycket troligt att fler genetiska varianter fortfarande behöver hittas. Här kommer vi också att använda en kandidatgen metod för att identifiera nya genetiska varianter kopplat till NAFLD

Stefano Romeo 240 000 kr

Typ 2-diabetes – nya markörer och mekanismer

Vårt arbete är bl a fokuserat på att förstå varför fetma leder till insulinresistens och Typ 2-diabetes (T2D) och vi studerar särskilt betydelsen av fettväven. Vi är även intresserade av att tidigt identifiera riskindivider för framtida utveckling av diabetes och dess komplikationer via enkla blodprov.

Under året har vi vidareutvecklat våra tidigare gjorda fynd där vi bl a identifierat ett protein som frisätts av fettväven och som ökar insulinresistens samt inflammation i cellerna. Vi har också identifierat en metabolit i serum (mannos) som visar sig vara en tidig riskmarkör för individens framtida utveckling av T2D liksom insjuknandet i kardiovaskulär sjukdom och progress av diabetiska njurkomplikationer. Vi har nu initierat en klinisk studie med mannos liksom studier för att karakterisera effekten av mannos i njur-podocyter respektive i andra metabolt intressanta celler.

Ulf Smith 585 000

Diabetes påverkan på luftfunktionen: en viktig länk till kognitiv nedgång

Försämrat luktsinne kan kopplas till neurodegenerativa sjukdomar såsom demens. Individer med typ 2 diabetes (T2D) har en ökad risk för neurodegenerativa sjukdomar men har även visat tecken på försämrat luktsinne. Möjligen kan ett försämrat luktsinne vara en tidig markör för demens hos individer med T2D. Med vårt projekt som både innehåller grund och klinisk forskning kan vi karaktärisera och identifiera nedsatt luktsinne vid T2D; samtidigt som projektet möjligen kan belysa de underliggande mekanismer och relationen mellan försämrat luktsinne och demens vid T2D.

Målsättning med projektet är att undersöka om T2D orsakar vävnadsskada (nervcellskada) i området för luktsinne hos gnagare. I våra studier undersöker vi vävnadsförändringar genom att färga in specifika nervceller i området för luktsinnet. Parallellt undersöker vi om individer med T2D, eller förstadium till diabetes, har försämrat luktsinne och om detta kan sammankopplas med strukturella förändringar i hjärnan, kognitiv nedsättning och demens.

Projektet kan komma att ge förståelse om och varför individer med T2D har ett försämrat luktsinne och hur detta är sammankopplat med kognitiv nedsättning och demens. Det unika med projektet är att vi, parallellt med klinisk forskning, använder oss av smådjursförsök för att mer i detalj studera vävnadsförändringar i hjärnan hos gnagare med T2D. Denna kunskap kan komma att utgöra en grund för fortsatt forskning och utveckling av möjliga behandlingsalternativ vid T2D och demens.

Thomas Nyström 240 000 kr

DIAGNODE: GAD-alum givet i lymfkörtel; ett innovativt sätt att få typ 1-diabetes i remission

Typ 1 diabetes (T1D) är den vanligaste, livshotande, obotliga sjukdomen som drabbar barn och ungdomar i Sverige. Trots intensiv modern behandling, så leder T1D till allvarliga, ibland dödande komplikationer. Vi vet att även ganska obetydlig kvarvarande funktion av de celler (betacellerna) som producerar insulin och c-peptid, ger ökad livskvalité, behandlingen blir lättare, risken för komplikationer och dödlighet minskar.

Under senare decennier har behandling med autoantigen. ex GAD (Glutaminsyredecarboxylas), visat lovande resultat, och därför gör vi fortsatta studier. Dels genomför vi en pilotstudie med 20 barn med T1D i åldern 12-18 år där GAD givits under huden Dag 15 och 45 + Vitamin D Dag 1-450 + Etanercept Dag 1-90 (effektivt vid reumatisk sjukdom), dels prövar vi att ge GAD i ny administrationsväg Dag 30,60,90 (+Vitamin D Dag 1-120).

En pilotstudie med 12 patienter har visat uppseendeväckande goda resultat publicerat i den ansedda tidskriften New England Journal of Medicine, vilket gör att vi nu vill genomföra en fullskalig dubbelblind, randomiserad placebokontrollerad studie på 80 patienter. Om denna studie bekräftar fynden i vår pilotstudie, så bör vi äntligen för första gången ha en ofarlig och smidig behandling för att hejda sjukdomsprocessen vid Typ 1 diabetes. Detta kan bli till stor glädje för patienter och samhälle, och dessutom bli inledningen på en väg att med ytterligare effektivisering få fram en behandling som faktiskt botar vissa patienter.

Johnny Ludvigsson 240 000 kr

Betydelsen av ändrad omsättning av aminosyror och fetter vid typ 2-diabetes och hjärtkärlsjukdom

Vårt övergripande mål är att lägga samman klinisk, biokemisk och molekylär information för att öka förståelsen för utveckling av fetmarelaterad sjuklighet, särskilt typ 2 diabetes (T2D) och hjärtkärl-sjukdom, och att kunna finna vägar att öka insulinkänslighet och minska risk för framtida insjuknande i dessa sjukdomar.

Forskningen bedrivs multidisciplinärt i unika kliniska grupperingar. Våra specifika hypoteser är att: A) Cirkulerande nivåer av specifika omsättningsprodukter i aminosyror och lipider kan förutsäga utveckling av insulinresistens, T2D samt insjuknande i olika typer av åderförkalkningssjukdom. B) Vid T2D ses en vävnadsspecifikt ändrad omsättning av aminosyror samt fetter som manifesteras tydligt vid tillförsel av glukos respektive ett träningspass på cykel. C) En restriktion i kaloriintag under begränsad tid kan ha mycket gynnsamma långtidseffekter på sockerbalans bland en betydande andel av individer med övervikt och T2D. Omsättningsprodukter i aminosyror och fetter kan förutsäga vilka som har förmåga att reagera positivt på denna intervention.

Tommy Olsson 430 000 kr

Translationella studier av insulinproducerande celler framtagna från stamceller

Insulinproducerande celler framtagna från embryonala stamceller eller inducerade pluripotenta stamceller har visats kunna bota diabetiska möss och dessa celltyper är mycket intressanta att introducera som behandling och bot för typ 1 diabetes. En förutsättning för framtida kliniska studier är emellertid visad säkerhet och effektivitet av cellerna i experimentella studier. Detta forskningsprojekt behandlar den helt ostuderade frågan kring hur celltransplantaten ska utformas och var i kroppen de ska sättas in. Hittills har inga av de platser som övervägts eller testats vid klinisk transplantation av Langerhanska öar prövats.

Vi kommer att göra jämförande studier av stamcellsderiverade insulinproducerande celler transplanterade till olika organ. Våra studier inriktas på insulinproducerande celler framtagna från inducerade pluripotenta stamceller, det vill säga kroppsegna celler som omprogrammerats. Genom hudbiopsier fås bindvävsceller som på detta sätt blir till insulinproducerande celler. Detta förfarande möjliggör användandet av den diabetessjuka patientens egna celler för att skapa insulinproducerande celler. Detta gör att immunnedsättande läkemedel kanske helt kan undvikas vid transplantation. Vi kommer också med biomaterialtekniker bekläda de stamcellsderiverade insulinproducerande ö-strukturerna med stödjestamceller för att underlätta de insulinproducerande cellernas överlevnad och funktion.

Per-Ola Carlsson 585 000 kr

Tolvfingertarmens bakterieflora och dess roll i etiologin för T1D

En avgörande roll för tarmens bakterieflora för uppkomsten av T1D har föreslagits. Diabetesmodeller i gnagare har visat att djur som utvecklar diabetes har en annan bakterieflora i tarmen jämfört med friska gnagare. Nyligen har även visats att barn som utvecklar autoantikroppar och T1D har en annan bakterieflora i avföringsprover jämfört med icke-diabetiska kontroller. En viktig begränsning i dessa studier är att avföringsprov inte är representativa för hela tarmen (de avspeglar nästan enbart situationen i tjocktarmen); syftet med den föreslagna studien är därför att undersöka bakteriefloran i biopsier från tolvfingertarmen hos barn med T1D (nyinsjuknade och de som haft sjukdomen i flera år) och att jämföra erhållna resultat med de i friska barn. För närvarande finns ingen information om den mikrobiella koloniseringen av duodenum hos barn med T1D. De föreslagna studierna syftar till att utnyttja ny sekvenseringsteknik och bioinformatik samt avancerade odlingstekniker för att karakterisera bakteriefloran hos barn med T1D. Erhållna resultat kommer att avsevärt öka vår kunskap om bakteriefloran i tolvfingertarmen och dess roll i etiologin för T1D och eventuellt leda till nya interventionsstudier i T1D.

Den kliniska studien 'Tolvfingertarmens bakterieflora och dess roll i etiologin för T1D' startades våren 2017 efter att vår ansökan till Diabetesfonden i fjol beviljats. Vår erfarenhet är att nästan alla tillfrågade väljer att delta i studien som håller det planerade tidsschemat.

Olle Korsgren 430 000 kr

Funktionell immunfenotypning av T1D och AITD

Ett flertal av de gener som associerats med autoimmuna sjukdomar som typ 1 diabetes (T1D) och autoimmun thyroidea-sjukdom (AITD) är knutna till reglering av immunsystemets celler. I projektet avser vi att kartlägga hur dessa processer påverkas av specifika genvarianter av CD247 (CD3zeta)-genen som associerats med dessa sjukdomar. Familje- och fall/kontrollmaterial som tidigare etablerats av forskargruppen kommer att utnyttjas för att fastställa orsakssamband mellan identifierade genvarianter och deras effekt på olika immuncellers funktion. En bred arsenal av cellulära och molekylärbiologiska metoder att användas för att i realtid förstå de molekylära och celldynamiska processer som styr grundläggande funktioner hos dessa celler och fastställa hur de påverkas av de identifierade genvarianterna. Målet är att kartlägga hur grundläggande cellfunktioner som intracellulär signalering och cellmigration påverkas och hur detta kan bidra till sjukdomsutveckling. Uppföljande studier av motsvarande genetiska effekter kommer också att utföras i spontana och genmodifierade djurmodeller.

Ett framgångsrikt genomfört projekt att kunna ge grundläggande insikter i hur normala immuncellers funktion kontrolleras och hur genetiska faktorer som associerats med T1D och AITD bidrar till sjukdomsutvecklingen genom att påverka dessa grundläggande cellulära mekanismer

Dan Holmberg 315 000 kr

Teknologier för kontinuerlig glukosmonitorering: ett paradigmskifte för självkontroll vid diabetes

Det sker en snabb utveckling av glukosensorer som mäter sockerhalten i underhudsvävnad, vilken är snarlik den i blod. Kontinuerlig glukosmonitorering (CGM) finns sedan länge tillgänglig på marknaden, och mer komplexa system med sensor-styrd insulintillförsel via insulinpump har introducerats; inom kort kommer closed-loop system (artificiell pankreas). En mindre kostsam apparatur (Flash Glucose Monitoring; FGM), som möjliggör egenkontroll utan blodprov, har också utvecklats.

Alltsedan introduktionen av CGM och FGM har vår forskargrupp i olika kliniska studier påvisat förbättrad sockerkontroll, minskad risk för lågt socker, och förbättrad livskvalitet; dessa resultat har varit av betydelse för riktlinjer och subventionering av CGM/FGM. Dock föreligger fortfarande bristande kunskap om effekten av dessa system vid multipel insulinbehandling (MDI), vilken är den mest använda behandlingen. Syftet med den aktuella ansökan är att i randomiserade, kontrollerade studier och i observationsstudier undersöka effekten av CGM och FGM på glukoskontroll, hypoglykemi-prevention och livskvalitet hos individer med typ 1 och typ 2 diabetes med MDI, liksom effekten och säkerheten av CGM/FGM-baserade hjälpmedel för automatisk beräkning av insulindoser. Resultaten kommer förhoppningsvis att bidra till vidgad användning av CGM/FGM, med förbättrad daglig glukoskontroll och livskvalitet för individer med diabetes, och på lång sikt minskad komplikationsutveckling och samhällsliga besparingar.

Jan Bolinder 240 000kr

Hur förändringar i epigenomet i samspel med inflammation kan orsaka diabetes: från musmodeller till nya behandlingsstrategier

De sjukdomsrelaterade sambandet mellan metabolism och inflammation betecknas som metaflammation och är idag en grundläggande riskfaktor för utveckling av metabola sjukdomar såsom fetma och diabetes. Senare års forskning tyder på att även förändringar inom epigenomet, genom kromatinmodifieringar kopplat till genuttryck, spelar en avgörande roll. Våra studier syftar till att bättre förstå hur epigenomiska processer formar en metaflammatorisk sjukdomsmiljö, och vice versa, och kan leda till diabetes. Vi försöker besvara dessa frågor genom att studera coregulatorer (proteiner som kan modifiera kromatin och genuttryck) i knockout möss, i mänskliga vävnader och i isolerade celltyper. Vi kommer att tillämpa moderna genom-inriktade strategier, särskilt ChIP-sekvensering,

för att kartlägga epigenomet i olika sjukdomsförlopp. Vi hoppas att våra forskningsresultat kommer att bidra till en djupare förståelse av de invecklade sambanden mellan metabolism, inflammation och diabetes på molekylär och fysiologisk nivå. Förutom biomedicinsk grundforskning planerar vi att utöka våra kliniska samarbeten. GPS2 komplexet är ett av de första exemplen på en anti-inflammatorisk coregulator vars uttryck och funktion i mänsklig fettvävnad påverkas av metabol sjukdomsstatus. Detta skulle kunna leda till terapeutiska möjligheter att motverka metaflammation genom att återställa komplexets funktion och därmed hämma utveckling av diabetes.

Eckardt Treuter 315 000 kr

LADA-latent autoimmun diabetes hos vuxna; riskfaktorer och prognos

LADA-latent autoimmun diabetes är den vanligaste formen av autoimmun diabetes bland vuxna som visat sig utgöra ca 9% av all diabetes. Trots det är kunskapen om LADA begränsad. Syftet med projektet är att bidra med ny kunskap om riskfaktorer för utvecklandet av LADA och identifiera faktorer av betydelse för prognosen för personer med LADA.

För att öka kunskapen om LADA genomför vi sedan 2010 världens största och mest detaljerade studie om LADA: ESTRID (Epidemiologisk studie av riskfaktorer för LADA och typ 2 diabetes), där målet är att inkludera ~3200 personer med typ 2-diabetes, ~800 personer med LADA och ~3400 kontrollpersoner. Med hjälp av detaljerad information om levnadsvanor, kliniska och genetiska faktorer har vi möjlighet att pröva ett stort antal hypoteser kring hur levnadsvanor samverkar med ärftlighet vid utvecklandet av LADA. Genom länkning till nationella hälsoregister kan vi också följa studiedeltagarna från diagnos och studera hur livsstil, kliniska och genetiska faktorer påverkar risken för komplikationer för personer med LADA jämfört med typ 2 diabetes. ESTRID är den största och mest detaljerade studien i sitt slag. Den ger unika möjligheter att identifiera faktorer av som påverkar risken att insjukna i LADA samt risken för komplikationer. Denna kunskap kan användas för att förebygga LADA och dess följsjukdomar.

Sofia Carlsson 315 000 kr

Studier av molekylära mekanismer samt betydelse av PI3K α och PI3K γ för fetma, glukosomsättning och insulinsignalering

Klass-1 fosfoinositide 3 kinaser (PI3K α , PI3K β , PI3K δ och PI3K γ) medierar metabola effekter i en cell som t ex ökat glukosupptag. Studier hos gnagare och apor har visat att blockad av PI3K leder till minskad fetma och förbättrad insulinkänslighet vilket antyder att PI3K kan vara en måltavla för behandling av fetma och fetma-inducerad typ 2 diabetes (T2D). Ett problem som dock behöver lösas är att befintliga PI3K inhibitorer i akuta försök höjer blodsockret. Inhibitorer finns framtagna för respektive isoform av PI3K men vilken

roll respektive isoform spelar i metabola förlopp har ännu inte klarlagts. Den övergripande målsättningen med projektet är därför att identifiera vilken roll specifika isoformer av PI3K proteiner har för fetma, glukosomsättning och insulinets signalväg hos normala och överviktiga individer. Mer specifikt avser vi: 1. Att definiera betydelsen av PI3K γ för "samtalet" mellan hjärna och fettcell för kontroll av fettmassa och glukosomsättning. 2. Att utmana den aktuella uppfattningen om hur insulinets signalväg nedströms receptorn ser ut genom att visa att PI3K α är den mest betydelsefulla isoformen av PI3K proteinerna för "samtalet" mellan fettcell och lever. För detta ändamål kommer vi att använda en musmodell med vävnadsspecifik inhibition av en isoform av PI3K samt primära fettceller från humana subkutana fettbiopsier. Ytterst syftar vår kartläggning till att ta fram nya PI3K inhibitorer som får T2D patienter att gå ner i vikt och sänka sitt blodsocker.

Giovanni Solinas 315 000 kr

En ny metod för in vivo analys av de Langerhanska cellöarnas biokemi

En minskning av antalet insulinproducerande Langerhanska cellöar och/eller dåligt fungerande cellöar spelar en avgörande betydelse för utvecklingen av diabetes. Forskning syftande till att avgöra hur biokemiska förändringar i cellöarna är relaterade till utvecklingen av diabetes har pga. teknologiska tillkortakommanden hitintills varit mycket utmanande, eller rent av omöjliga, att utföra in vivo (i den levande organismen). Vibrationsmikrospektroskopiska tekniker, inkluderande Raman mikrospektroskopi, baserar sig på att varje molekyl har ett unikt vibrationspektrum (eller fingeravtryck). Genom att tillämpa en mycket kraftfull metod för sk. multivariat bildanalys av vibrationsmikrospektroskopisk data (Raman), ämnar vi utveckla en helt ny metod med vilken förändringar i de Langerhanska cellöarnas biokemi kommer att kunna studeras in vivo och över tid. Genom att transplantera Langerhanska cellöar till ögats främre kammare och utnyttja hornhinnan som ett fönster kommer Raman analyser att kunna utföras in vivo. Genom tillämpandet av avancerad multivariat bildanalys kommer förändringar i cellöarnas biokemi att kunna studeras i diabetismodeller och/eller deras svar på externa stimuli, tex. i form av antidiabetiska mediciner eller andra molekyler. Förutom ny mekanistisk kunskap avseende utvecklingen av diabetes kommer denna nya teknologi att öppna upp.

Ulf Ahlgren 315 000 kr

Diabetes associated vascular complications caused by impaired efferocytosis, inflammatory resolution and fibrotic tissue repair

Diabetes mellitus typ 2 (T2D) ökar snabbt och personer med T2D har en klart ökad risk att drabbas av och dö till följd av hjärtinfarkt och stroke. Man vet inte varför men den

rådande teorin har varit en ökad inflammation i kärlväggen som lett till mer åderförkalkning. Vi visade dock nyligen att inflammationen inte är ökad i kärlväggen hos T2D. Däremot fann vi att en nedsatt läkningsprocess i kärlväggen kan vara starkt bidragande hos T2D.

En viktig faktor i vävnadsläkning är upptag av döda celler. Studier har visat att det finns en ökad ansamling av döda celler i kärlväggen hos patienter med T2D. Vårt mål är nu att undersöka om en ökad celledöd eller en nedsatt förmåga att ta upp de döda cellerna är grunden till den nedsatta läkningen.

Med nya tekniker ska vi studera åderförkalkningsplack, levande celler isolerade ur placken, genetik och blod från samma patienter för att klargöra hur vävnadsläkningen i kärlväggen skiljer sig mellan patienter med och utan T2D. Identifieringen av biologiska skillnader som ligger till grund för den ökade risken att drabbas av hjärtkärlsjukdom hos patienter med T2D är av mycket stor vikt då det kommer att hjälpa oss att finna nya terapeutiska mål för att förhindra hjärtinfarkt och stroke. Det kan även hjälpa oss att finna blodmarkörer som kan identifiera individer med hög risk att drabbas av hjärtinfarkt eller stroke och förhindra de akuta komplikationerna.

Isabel Goncalves 315 000 kr

Hur våra gener påverkar vår risk att utveckla diabetes

Typ 1-diabetes är en sjukdom som uppstår då betacellerna, de celler som tillverkar insulin, förstörs. Flera observationer och forskningsresultat talar för att infektioner med vissa vanligt förekommande förkylningsvirus kan bidra till att de här cellerna skadas eller förstörs. Hur virus åstadkommer detta vet man inte och därför finns inte någon behandling som motverkar att skadorna uppstår. I vår forskning strävar vi efter att försöka förstå om och i så fall hur virus kan förstöra betacellerna. Vi undersöker också hur våra gener kan reglera risken för sjukdomsutveckling. Vi hoppas att denna information kan komma utgöra en grund för en behandling vilken skulle kunna förhindra uppkomsten av typ 1-diabetes.

Malin Flodström Tullberg 240 000 kr

Förbättrar systematisk intensiv behandling med kontinuerlig blodsocker mätning patienters blodsockerkontroll och livskvalité?

God blodsockerkontroll är en av de viktigaste hörnstenarna för att minska organskador vid typ 1 diabetes. Vi visade nyligen i en svensk studie att kontinuerlig blodsockermätning (CGM) förbättrar blodsockerkontrollen vid typ 1 diabetes. Det har även visats att flash glukosmätning (FGM) förbättrar blodsockerkontrollen.

CGM/FGM används av ungefär 50 % av individer med typ 1 diabetes i Sverige. Vanligtvis använder patienter CGM/FGM för egenvård med möjligheten att diskutera sina värden

med sin vårdgivare vid besök var 3:e-6:e månad. Båda dessa hjälpmedel kan laddas upp till en dator av användaren hemma och möjlighet finns att dela data med sin vårdgivare via internet. Vi tror detta innebär unika möjligheter för en ny form av typ 1-diabetesvård. Patienten skulle kunna få en direkt återkoppling via internet eller telefon runt de problem som det har upplevt i sin vardag på mer intensiv basis och på det sättet även öka sina egenvårds kunskaper.

I denna studie kommer deltagare att slumpas till två olika grupper. En kontrollgrupp som fortsätter sin vanliga diabetesvård. Och en som ska ha kontakt via internet och telefon var eller varannan vecka. De kommer att få hjälp att analysera sina blodsocker samt råd om hur det kan justera sin behandling för att uppnå förbättrad blodsocker kontroll. Den aktiva studien kommer fortlöpa i 4 månader men deltagarna kommer att följas 1 år framåt i tiden för att utvärdera långtidseffekt av denna intervention. Livskvalité kommer även att mätas.

Marcus Lind 315 000 kr

Fortsatta studier av mikrovaskulär insulinresistens med inriktning mot nya preventions- och behandlingsstrategier vid typ 2 diabetes

1. Därför testas i vår första hypotes om kärlväggen kan ha en betydelse för att insulin fungerar sämre (mikrovaskulär insulinresistens). Vi låter därför 45 smala och överviktiga individer med och utan T2D dricka en 75 g glukoslösning. Därefter mäts cirkulerande insulinnivåer i blodet och vidare görs mikrodialysmätningar av insulin, endothelin-1, laktat och glycerol i interstitiella vätskerummet i muskel och subkutan fettväv.

2. Den andra hypotesen vi testar är om en kroniskt förstärkt kväveoxid (NO) signalering i kärlendotel kan minska mikrovaskulär insulinresistens och därmed öka insulinkänslighet hos patienter med T2D. Vi genomför därför en dubbel blind, cross-over studie där vi avser rekrytera 25 T2D patienter som randomiseras till 6 v behandling med T Cialis® 20mg x 1 eller placebo och efter 8 v washout följer motsatt behandling.

3. Den tredje hypotesen vi testar är om galectin-1 kan kopplas till mikrovaskulär insulinresistens och om ett blodprov som mäter galectin-1 kan leda till säkrare prognoser av vem som blir insulinresistent och löper risk att få T2D. Huruvida galectin-1 kan förutspå utveckling av T2D utvärderas i ett patientmaterial från Malmö Diet och Cancer Studie.

Vårt projekt kommer att ge en ökad förståelse av det kliniska problemet mikrovaskulär insulinresistens vilket kan leda till ett förbättrat omhändertagande av T2D patienter.

Per-Anders Jansson 430 000 kr

De molekylära sambanden mellan bakteriella toxiner och insulinresistens

Typ 2-diabetes har spridit sig i epidemiska proportioner under de senaste 20 åren. Nya rön har skapat ett helt nytt perspektiv som tyder på att en förändrad miljö i tarmen (mikrobiota) kan bidra till utvecklingen av insulinresistens och därmed typ 2-diabetes. De molekylära sambanden mellan förändrad mikrobiota och insulinresistens är dock fortfarande oklara. Nyligen upptäcktes det att toxiner (superantigener) som produceras av *S. aureus* orsakar typ 2-diabetes i kaniner, inklusive insulinresistens och glukosintolerans.

I detta projekt föreslår jag att man tillämpar ett tvärvetenskapligt tillvägagångssätt som kombinerar strukturbioologi och cellbiologi i mänskliga fettceller, för att klargöra de molekylära sambanden mellan superantigener och utvecklingen av insulinresistens. Det är känt att superantigener reducerar insulinkänsligheten i fettceller, och att de orsakar hyperglykemi, och att de inducerar cytokinproduktion i fettceller. Sålunda kan dessa toxiner vara en molekylär länk mellan en förändrad mikrobiota och insulinresistens.

Vårt mål att klargöra mekanismerna bakom den förändrade insulinsignalen efter superantigen stimulering i fettceller, bestämma effekterna på glukosupptaget och bestämma glukotransportörernas strukturella egenskaper och dess samverkan med andra proteiner för att möjliggöra framtida strukturbaserad läkemedelsdesign, för att motverka de observerade effekterna och därmed typ 2 diabetes.

Karin Lindkvist 240 000 kr

Har mängden kolhydrater i kosten betydelse för insulinbehovet och metabola kontrollen vid typ 1 diabetes? Jämförande studie mellan traditionell diabeteskost, måttlig och strikt lågkolhydratkost

Vi vill undersöka hur traditionell diabeteskost, måttlig och strikt lågkolhydratkost (ej extrem) påverkar insulinbehovet och metabola kontrollen vid typ1 diabetes. Ett minskat insulinbehov gör det lättare att finna rätt dos insulin vilket medför mindre risk för svängande blodsocker och större chans till en bra blodsockerkontroll. Risken att dö i förtid i hjärt-kärlsjukdom samt drabbas av komplikationer från ögon, njurar och nerver minskar. Ett lägre insulinbehov kan förebygga viktuppgång och bukfetma.

Underlaget för dagens kostråd vid typ 1-diabetes är bräckligt. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) och Socialstyrelsen har påpekat att området är delvis utforskat och att nya studier behövs.

Vuxna personer, från Stockholm, Lund och Uppsala, med typ 1-diabetes i minst 3 år och ett HbA1c över 60 mmol/mol randomiseras till endera av kosterna (100 personer/arm).

Deltagarna kommer att få mat under studiens första tid samt information om kolhydraträkning och insulindosering. De kommer att få blodketonmätare för att undvika syraförgiftning. Efter sex månader får de äta valfri kost och efter ytterligare sex månader kallas de åter för ny utvärdering. De individer som varit följsamma till kosten analyseras separat.

Primärt ska effekten på insulinbehovet mätas. Sekundärt HbA1c, blodsockersvängningar, vikt, välbefinnande mm.

Målet är att resultaten ska kunna användas för att ge säkra och evidensbaserade kostråd till personer med typ1 diabetes

Anneli Björklund 315 000 kr

Utveckling av nya farmakologiska möjligheter att behandla diabetes nefropati genom podocyt receptor Gprc5a

Ungefär 30-40% av patienter med diabetes utvecklar njurkomplikationen (s k diabetes nefropati). Diabetes nefropati är en progredierande sjukdom som leder ofta till terminal njusvikt, ett livshotande tillstånd som bara kan behandlas med kronisk dialys eller njurtransplantation. Inga effektiv läkemedel finns idag för att stoppa progrediering av denna sjukdom och därför är det idag den vanligaste orsaken till terminal njursvikt. Det är alltså tydligt att hitta en ny effektiv läkemedelsbehandling för diabetes nefropati är en stor medicinsk utmaning.

Njurens podocyt celler har en central roll i utveckling av diabetes nefropati. I podocyter har man identifierat olika signaleringsmekanismer som har viktiga roller i progression av nefropati. Vårt mål i detta forskningsprogram är att utveckla en ny läkemedelsbehandling för diabetes nefropati som påverkar signalering specifikt i podocyter. Vi har isolerat en ny podocyt-specifik receptorproteinet (Gprc5a) som påverkar viktiga signaleringsmekanismer i podocyter. Vi har bekräftat i djurmodeller att Gprc5a har en viktig roll i utvecklingen av nefropati. Vi ska också genomföra en stor skalig skreen för att identifiera ligander (små molekyler) som aktiverar receptoren. Kandidat-molekyler som påverkar denna receptor ska testas vidare genom att behandla djurmodeller för diabetes nefropati. Om dessa nya läkemedelsmolekyler påverkar progression av sjukdomen i djurmodeller, är de kandidater för att behandla patienter med sjukdomen.

Jaakko Patrakka 240 000 kr

Hur skyddar tyrosinkinashämmare mot beta-cellens död och dysfunktion?

Vi var de första som rapporterade att tyrosinkinashämmaren imatinib skyddar mot både Typ-1- och Typ-2-diabetes i försöksdjur. Sedan dess har man observerat att imatinib delvis skyddar mot Typ-2-diabetes även i människan. När det gäller Typ-1-diabetes pågår en

studie i USA som nyligen rapporterade gynnsamma effekter av imatinib. Imatinib verkar alltså vara en av de få behandlingar som har effekt vid Typ-1-diabetes utan att ge allvarliga biverkningar. Hur imatinib utövar sin gynnsamma effekt är dock fortfarande oklart. Detta projekt har som målsättning att utröna den bakomliggande verkningsmekanismen. Vi har anledning att tro att imatinib förbränningen av olika näringsämnen inne i cellen, och vi kommer därför att fokusera på hur olika metabola processer styrs av imatinib. Kunskap om detta kan hjälpa oss förstå händelseförloppet vid diabetesinsjuknandet och hur sjukdomarna ska kunna bättre behandlas i framtiden.

Nils Welsh 315 000 kr

Nikotins effekter på betacellsfunktion

Diabetes mellitus är på väg att bli 2000-talets epidemi och påverkar i nuläget 150 miljoner individer. Risken att drabbas av diabetes är sannolikt en kombination av genetiska och miljörelaterade faktorer (diet, livsstil). Rökning är en av de största riskfaktorerna för att utveckla diabetes. Det har visats att nikotin, som är det beroendeframkallande ämnet i snus och cigaretter, är den substans som bidrar till ökad risk att utveckla diabetes. Nikotin minskar insulinkänslighet i musklerna och fettvävnad, men påverkar även betacellsfunktionen i bukspottkörteln. Mekanismer som ligger bakom nikotins effekter i betaceller har inte identifierats. Våra resultat visar att nikotin minskar insulinfrisättning från betacellerna och att hämning av nikotinreceptorerna under fosterutveckling påverkar betacellens förmåga att bilda funktionella langerhanska öar. Vårt syfte är att identifiera de signalvägar som aktiveras av nikotin i betacellerna och undersöka nikotinets effekt på betacellsfunktion i normalfysiologiska och patologiska (fetma) förhållande i djurmodeller. En ökad förståelse av nikotinets effekter på betacellsfunktion i diabetes är av stort klinisk intresse då rökning och snuskonsumtion är utbredd i Sverige och nikotin använts även som behandling av tobaksberoende hos rökare.

Isabella Artner 240 000 kr

Personanpassade interventioner för att förebygga och behandla typ 2-diabetes

Detta projekt kommer att utforska tre nya strategier för att förbättra situationen för personer med typ 2-diabetes.

Först kommer vi att bygga vidare på ett fynd som vi nyligen gjort av sulforafan som en ny anti-diabetisk substans. Sulforafan minskar leverns glukosproduktion, en central sjukdomsmekanism vid typ 2-diabetes, och förbättrar blodsockerkontrollen hos överviktiga personer med dåligt reglerad diabetes. Sulforafan finns i hög grad i broccoli, vilket öppnar möjligheter för en ny behandling genom s.k. functional food. Här kommer vi att undersöka om sulforafan också kan förhindra insjuknandet i typ 2-diabetes.

För det andra kommer vi att undersöka om sulfonylurea kan motverka överdriven frisättningen av hormonet glukagon, en viktig sjukdomsmekanism vid typ 2-diabetes som vi idag inte kan behandla effektivt.

För det tredje kommer vi att undersöka effekterna av ett nytt Internet-baserat Hälso- och livsstilsverktyg, som tagits fram i samverkan mellan akademi och sjukvård, på långtidsblodsocker och livskvalitet. Det finns en stor potential i patientnära Internet- och mobillösningar, men ytterst få är vetenskapligt förankrade och utvärderade. Studien kommer att ge ökade insikter i hur vi bäst hjälper personer med typ 2-diabetes till livsförändringar med dessa nya verktyg för egenvård.

Genom att föra ut grundforskning till kliniska studier och även använda Internetteknologi tar vi ett innovativt grepp för att förbättra situationen för personer med typ 2-diabetes.

Anders Rosengren 565 000 kr

Hälsoekonomi och införande av en digital patientenkät - Patientrapporterade utfallsmått (PROM) och erfarenhetsmått (PREM) i diabetesvården

Genom information om hur en person med diabetes mår och upplever sin diabetes och hur stödet från vården fungerar, ökar förutsättningarna att kunna förbättra vården och bedriva en personcentrerad vård. En vård som underlättar ett delat beslutsfattande. Ett viktigt mål för beslutsfattare är också att fördela hälso- och sjukvårdsresurserna rättvist och effektivt för att skapa jämlik vård. Nationella diabetesregistret (NDR) har tagit fram en patientenkät som mäter PROM – patientrapporterade utfallsmått och PREM – patientrapporterade erfarenhetsmått. Enkäten är digital och patienten når den via webben efter inloggning med mobilt BankID eller engångslösenord. Vården kan som inloggad användare på www.ndr.nu erbjuda enkäten, se resultat och föra över resultatet till NDR.

Projektet omfattar en hälsoekonomisk analys av PROM och PREM tillsammans med riskfaktorer som ger ett välfärdsått och detta ått analyserar vi tillsammans med kostnader. Projektet omfattar också en intervjustudie för att studera införandet av den digitala enkäten och undersöka erfarenheter och användning av PROM och PREM för personer med diabetes och diabetesvården.

Soffia Gudbjörnsdottir 315 000 kr

Autoantigen och autoantikroppar i autoimmune(typ 1) diabetes

En person som har typ 1-diabetes saknar insulin, måste göra täta blodsockerkontroller och ta flera dagliga insulininjektioner under resten av livet. För de som utvecklar typ 1-diabetes i barndomen beräknas livslängden förkortas med omkring 10 år.

Sjukdomen är autoimmun och har igenting med livsstil och kost att göra. Typ 1-diabetes en sjukdom som utvecklas i två steg före diagnos. Först utvecklas autoantikroppar mot olika proteiner (äggviteämnen) i betacellerna som ett tecken på att immunsystemet har reagerat. Vi mäter autoantikroppar mot insulin (IAA), glutaminsyradekarboxylas 65 (GADA), islet antigen-2 (IA-2A) och mot zinktransportören ZnT8 (ZnT8A). Dessa autoantikroppar är biomarkörer för att sjukdomen har triggats och att en ofta långsam sjukdomsutveckling har påbörjats. Under det första steget finns det inga symptom på den diabetes som så småningom kommer. I nästa stadium kan nedsatt insulinproduktion påvisas med en glukos belastning där personen får dricka en glukoslösning och blodprov tas med jämna mellanrum för att mäta glukos och insulin i blodet. • Den första frågan som vi försöker besvara är: Vad är det som gör att barn börjar utveckla autoantikroppar mot sina betaceller?

Nästa fråga som vi försöker besvara är: Varför utvecklas diabetes hos barn som har två eller flera autoantikroppar? Vi vill även ta reda på varför sjukdomen fortskrider olika hos olika barn med lika många autoantikroppar. Vita blodkroppar undersöks från barn som är på väg att få diabetes.

Åke Lernmark 315 000 kr

Aktinremodellering försämrar fettcellsfunktion; potentiellt mål för läkemedelsutveckling mot typ 2 diabetes

Typ 2 diabetes och fetma kännetecknas av en insulinresistens, vilket innebär att trots att insulin frisätts så svarar inte målcellerna som de ska, vilket leder till ett försämrat glukosupptag. Vad som orsakar insulinresistens och därmed typ 2-diabetes är ännu oklart, man vet dock att fettvävens funktion inverkar på hela kroppens metabola status. Med en speciell mikroskopimetod, TIRFM, kan man studera biologiska processer som sker innanför plasmamembranet i levande celler, något som är svårt att urskilja med vanlig mikroskopi.

Med hjälp av TIRFM kommer vi undersöka hur förändringar i specifika cellstrukturer, främst cytoskelettet, leder till försämrad cellfunktion i förstorade fettceller. Vidare kommer vi undersöka om aktiviteten hos transkriptionsfaktor MKL hänger samman med försämrad fettinlagring i just stora fettceller. Samtidigt är vi också mycket intresserade av att matematiskt modellera kring våra data för att bättre förstå sambanden mellan de olika molekylära mekanismerna. Sammantaget är min forskning av största vikt för att finna faktorer som inverkar på fettcellens funktion, både normalt och vid insulinresistens, vilket är nödvändigt för att förbättra behandling och utveckling av nya läkemedel mot diabetes.

Karin Stenkula 315 000 kr

Komplett kartläggning av de langerhanska öarna i friska och diabetessjuka människor med hjälp av single cell RNA-sekvensering

De Langerhanska öarna spelar en nyckelroll i T2D, men deras sammansättning är otillräckligt beskriven. Förståelse för öarnas byggstenar är nödvändigt för att förstå vad som går fel vid T2D. Den kunskap vi har om öarna idag baseras på studier av hela öar och skiljer inte på vilken celltyp av de fem hittills identifierade som uttrycker en gen. Vi kommer att analysera öarnas celler separat.

Genom att använda metoder utvecklade för att studera cellsammansättning i hjärnan avser vi att kartlägga exakt vilka celltyper som finns i människans öar och exakt vilka gener dessa celltyper uttrycker. Genom att jämföra celler från friska individer med celler från patienter med T2D kommer vi att få ökad förståelse för T2D, samt för vilka måltavlor för läkemedel som kan leda till framtida behandlingar.

Resultaten kommer att visa hur många olika celltyper som finns, samt en lista över alla gener som uttrycks i varje cell. Ett särskilt fokus kommer att vara att studera vilka celler som uttrycker kända riskgener för T2D, samt vilka celler som är känsligast för påverkan av T2D riskgener. Vi kommer även att undersöka om det finns skillnader mellan olika T2D patienters cellsammansättning och genuttryck på enskild cell nivå. Slutligen, kommer vi att kombinera den cell-specifika informationen med data för genuttryck från en av världens största samling av öar. Detta kommer att möjliggöra förfinade analyser av öarnas gen-reglering och leda till ökad förståelse för de processer som orsakar till T2D.

Nils Wierup 315 000 kr

Överviktskirurgi kan förebygga och bota diabetes - uppnås förbättrad glukos-kontroll genom effekter på hjärnan och dess hormonsystem?

Överviktskirurgi med sk gastric bypass (GBP) vid fetma leder vanligen till tydliga fördelar inom kroppens ämnesomsättning. Detta minskar risken för uppkomst av typ 2-diabetes, samt kan leda till förbättring eller tillbakagång av typ 2-diabetes hos de patienter som redan har sjukdomen. GBP tycks kroppen ställa in sig på en generellt sänkt socker-nivå i blodet (glukos). Våra färskdata talar för att detta kan orsakas av ändringar i den viktiga avkänning och reglering av kroppens glukos-nivåer som hjärnan står för. GBP kan leda till en ändring av nervaktiviteten i specifika delar av hjärnan och dess påverkan på olika hormonsystem, bl a stress-hormoner. Detta kan tänkas förklara den förbättrade sockerbalansen i kroppen.

I vårt projekt önskar vi belysa effekter av GBP hos överviktiga patienter (med eller utan typ 2-diabetes):

1. Ändras hjärnans förmåga att känna av och styra sockeromsättningen i hela kroppen?

2. Är tarmhormonet GLP-1 inblandat i denna reglering? Kan behandling med GLP-1 hjälpa vissa patienter som genomgått GBP-operation?

3. Är påverkan på andra hormon-system och det sk autonoma nervsystemet inblandade i glukos-sänkningen?

Vi använder bl a moderna avancerade avbildningsmetoder, sk PET (positronemissions-tomografi) och MRI (magnetkamera-undersökning) och mäter glukos-omsättningen och nervaktiviteten i olika delar av hjärnan och även i andra vävnader i kroppen.

Studierna förväntas ge uppslag till nya principer för att förebygga och behandla typ 2-diabetes.

Jan Eriksson 315 000 kr

Hur byggs det cellulära maskineriet för insulin- och glukagonfrisättning

Insulin är det viktigaste blodsockerreglerande hormonet och frisätts vid förhöjd blodsocker, exempelvis efter en måltid. Utsöndring av glukagon sker vid låg blodsocker, men hur det regleras på cellulär nivå är oklart. Defekter i hormonutsöndring leder till problematiken kring typ-2 diabetes och andra metabola störningar. Frisättningen av hormoner sker genom att hormoninnehållande vesiklar, som är lokaliserade i ö-cellerna i bukspottkörteln, smälter samman med cellmembranet och hormonet töms ut och tas upp i blodbanan. Ett stort antal speciella proteiner på vesiklarnas yta och i cellmembranet samverkar vid frisättningen. Först måste vesiklarna hitta "rätt" plats i cellmembranet, där de nödvändiga proteinerna finns tillgängliga. Hur vet vesiklarna var de skall fästa på cellmembranet, och vilka principer gäller när sekretionsapparaten byggs upp? Varför hittar färre vesiklar cellmembranet i diabetiska celler? Genom att kartlägga hur ett antal proteiner uppträder sekundära runt själva insulinfrisättningen hoppas vi att kunna svara på dessa frågor. Vi använder oss primärt av molekylärbiologi och avancerad fluorescensmikroskopi, som är tillräckligt känslig för att se vesiklarna och även enskilda proteiner-molekyler, men även av mer traditionell biokemi. Parallellt utvecklar vi screening metoder för att med hjälp av automatiserad mikroskopi kunna hitta nya proteiner och även droger som kan påverka dessa processer, och därmed få betydelse för behandling av typ2 diabetes.

Sebastian Barg 565 000 kr

Gener och metaboliska vägar för diabetes och metaboliska sjukdomar

Diabetes och andra sjukdomar i ämnesomsättningen är vanliga och ökande folksjukdomar i Sverige och resten av världen. Som alla sjukdomar och egenskaper bestäms risken av arv och miljö. Sedan länge har man identifierat riskfaktorer i form av olämplig kost, och brist på fysisk aktivitet mm. På senare år har man även funnit många genetiska komponenter men en flaskhals i forskningsstrategierna har bromsat framstegen. Det är känt att flertalet

genetiska riskvarianter verkar genom att påverka hur aktiv en gen är. Störningar i ämnesomsättningen bestäms av lever, muskel, fett och de insulinproducerande cellerna i bukspottkörteln.

Vi har utvecklat effektiva metoder för att finna genvarianter som påverkar geners aktivitet och i detta projekt kommer vi att tillämpa dom på studier av lever och muskel. Med ledning av tidigare resultat räknar vi med att hitta tusentals varianter som påverkas av miljöfaktorer och hundratals som påverkar risk för sjukdom. Detta representerar unik kunskap och fyller en viktig lucka i vetenskapligt vetande. I nästa steg kommer vi att i detalj undersöka dessa genvarianter och de gener som de styr. I ett parallellt och världsunikt projekt gör vi storskaliga analyser av ämnesomsättning i dessa vävnader hos personer med diabetes och hos friska. Vi kommer att jämföra resultaten från de två projekten så att de berikar varandra. Förhoppningen är att i denna kunskap hitta nya sätt att behandla diabetes och andra sjukdomar på nya sätt.

Claes Wadelius 240 000 kr

Reglering av adiponektinfrisättning i fettceller vid hälsa och vid metabol sjukdom

Adiponektin är ett hormon som frisätts från våra fettceller, adipocyterna, och som sänker blodets nivåer av socker och fett. Adiponektin skyddar mot utveckling av diabetes typ 2 och många överviktiga/diabetiska individer har låga nivåer av adiponektin. Trots att vi idag har betydande kunskap om adiponektins viktiga roll i ämnesomsättningen och metabol ohälsa så vet vi förvånansvärt lite om de processer som styr utsöndringen av adiponektin.

I egna nyligen publicerade studier har vi kunnat presentera den första modellen någonsin för hur frisättningen av adiponektin styrs på molekylär och cellulär nivå. Vi har visat att adiponektin, så som många andra hormoner, utsöndras till blodet som svar på specifika signaler. Vi har även påvisat att två defekta reglerande mekanismer i adipocyter isolerade från överviktiga och diabetiska möss leder till kraftigt minskad frisättning av adiponektin. Adipocyternas innehåll av adiponektin är däremot inte förändrat - adiponektinet finns alltså i cellerna men det kommer inte ut!

Med användande av avancerad biofysisk och molekylärbiologisk metodik ämnar vi nu fördjupa våra kunskaper om hur adiponektinfrisättningen regleras, på cellnivå och på helkropps nivå i metaboliskt friska och sjuka djur och människor. Är defekt adiponektinfrisättning den bakomliggande orsaken till de låga adiponektinnivåerna observerade i metaboliskt sjuka individer? Vår forskning kommer att kunna besvara den frågan samt bana väg för utveckling av nya diabetesmediciner.

Charlotta Olofsson 240 000 kr

Molekylära strukturen hos ZnT8 proteinet tillsammans med autoantikroppar kan hjälpa att förstå hur Typ 1 och Typ 2 diabetes uppkommer

Zinktransportören ZnT8 produceras i de celler i bukspottkörteln som förvarar och utsöndrar insulin (beta-celler). Där har den till uppgift att transportera zink-joner in i de intracellulära utrymmen där insulin förvaras (insulin-granuler) vilket är en viktig funktion då zink-jonerna behövs för korrekt förvaring av insulinet (zink bildar tillsammans med insulin små mikrokristaller så att höga nivåer av insulin kan förvaras i ett litet utrymme).

Zinktransportören är således viktig för beta-cellernas förmåga att förvara och utsöndra insulin. Forskning på stora populationer av människor har påvisat att genetisk variation i genen för ZnT8 proteinet leder till ökad eller minskad risk för typ 2 diabetes (beroende på variant). Utöver en roll i typ 2 diabetes så utgör ZnT8 proteiner även ett mål för autoantikroppar i utvecklingen av typ 1 diabetes.

För att förstå hur variationen hos ZnT8 proteinet bidrar till risknivå för typ 2 diabetes, och hur antikroppar binder till ZnT8 i typ 1 diabetes, så undersöker forskargruppen ZnT8 proteinets tredimensionella struktur och dess zink-transporterande funktion.

Jens Lagerstedt 240 000 kr

Vad påverkar behandlingsutfallet vid diabetes hos barn och ungdomar

Genom att kombinera data från kvalitetsregister med genetiska och immunologiska data från diagnos hos barn och ungdomar med diabetes hoppas vi tidigt kunna hitta individer som löper stor risk att drabbas av komplikationer till sjukdomen. De senaste åren har hänt mycket inom diabetesvården, nästan 80 % av barn och ungdomar har idag en kontinuerlig glukosmätare, och det går idag att hålla en god glukosbalans, men det ställer stora krav på barnet, familjen, förskola och skola. Dessa nya instrument behöver utvärderas för att kunna ta ställning till vilka hjälpmedel som är till bäst nytta för personen med diabetes och också för att bättre kunna förstå om det är variationen i glukosnivåer snarare är HbA1c som är en prognostisk faktor för komplikationer och också för risk för diabetesorsakad död. Sverige har en diabetesvård av världsklass och genom att samla forskare med olika kompetenser kan vi nu utvärdera vilka faktorer som påverkar behandlingsutfallet positivt och som också påverkar livskvaliten positivt hos personen med diabetes och hos familjen. Genom bättre sådan kunskap kan vården riktas mer individuellt till varje barn och ungdom med diabetes.

Karin Åkesson 315 000 kr

Rollen av VEGF-B och lipotoxicitet vid uppkomsten av diabetiska komplikationer

Dystra siffror förutspår att diabetes mellitus (både typ-1 och typ-2) kommer att öka kraftigt under de närmsta 20 åren till att inbegripa över en halv miljard människor världen över. Kardiovaskulära sjukdomar (t.ex. hjärtinfarkt och stroke), fettlever och cirros (ej alkoholberoende) samt diabetisk njursjukdom är kända komplikationer till diabetes, med minskad livskvalitet och för tidig död som följd. Nuvarande behandlingsstrategier har begränsad effekt på diabetiska komplikationer vilket understryker behovet av nya angreppssätt. Fettinlagring i blodkärl och organ anses utgöra en underliggande orsak till insulinresistens vid typ-2 diabetes och det metabola syndromet. Vi har identifierat ett protein (VEGF-B) som reglerar transporten av blodfetter genom blodkärlsväggen och därmed vävnaders benägenhet att ansamla fett. Vi har tidigare visat att blockering av VEGF-B leder till minskad fettinlagring och mildare sjukdomsutveckling i experimentella diabetesmodeller. Det övergripande syftet med forskningsprogrammet är att vidare undersöka molekylära, cellulära och organspecifika mekanismer som regleras av VEGF-B samt konsekvenserna av patologisk fettinlagring vid olika diabetiskomplikationer. Det slutgiltiga målet är att translatera våra fynd till en kliniskt användbar behandling för denna patientgrupp.

Ulf Eriksson 430 000 kr

Rollen för SIK2 i human fettvävnad och i utveckling av diabetes

Insulinresistens är starkt kopplat till fetma och tros bero på fel som uppstår i fettväven när denna växer. Om fettcellens förmåga att lagra fett är otillräcklig samlas i stället fett i andra vävnader, vilket kan leda till insulinresistens i dessa och i förlängningen diabetes. Insulin stimulerar lagring av fett, bland annat genom att öka upptag av glukos och hämma fettnedbrytning i fettcellerna. En orsak till bristande fettlagring kan därför vara insulinresistens i fettcellen självt. Vi har nyligen upptäckt att nivån av proteinet SIK2 är sänkt i fettväv från individer med fetma och insulinresistens. När vi på farmakologisk väg hämmade SIK2 ledde detta till sänkt glukosupptag och insulinverkan i cellerna. Tillsammans föreslår detta att sänkt SIK2-nivå kan bidra till uppkomst av insulinresistens i fettcellen och övriga kroppen. Vårt mål är att öka förståelsen för hur insulinresistens och bristande funktion av fettceller uppstår. Detta planerar vi att uppnå genom att angripa följande frågor: Hur uppstår den låga nivån av SIK2 i fettväv hos individer med fetma och insulinresistens? Vilka mekanismer ligger bakom SIK2:s förmåga att stimulera insulinverkan och glukosupptag? Vilka andra processer i fettcellen medverkar SIK2 i? För att besvara dessa kommer vi framförallt att använda oss av fettceller från människa. Våra förstudier tyder på att insulin på olika sätt kan stimulera nivån av SIK2 i fettcellerna, och att SIK2 verkar direkt på något av proteinerna i insulins signalkedja.

Ola Göransson 315 000 kr

Studier av den skadliga IAPP-amyloid och kopplingen mellan diabetes och Alzheimers sjukdom

Amyloid består av proteintrådar som, när de bildas, är skadliga för cellerna. I Langerhans öar förekommer IAPP-amyloid hos nästa alla med typ 2 diabetes men även i transplanterade Langerhans öar och vid typ 1 diabetes. IAPP produceras av β -cellerna och den normala funktionen för IAPP är att delta i regleringen av blodsockernivån. IAPP-amyloid-bildning är kopplad till tillstånd som stressar β -cellerna och IAPP-amyloid dödar dessa celler. Med vår forskning försöker vi identifiera de mekanismer som leder till att IAPP bildar amyloid och vilka cellulära konsekvenser det får. Vi har visat att proteinet BRICHOS, som normalt förekommer i β -cellerna, kan förhindra att cellskadlig IAPP-amyloid bildas.

Med det fortsatta arbetet ska vi undersöka under vilka omständigheter BRICHOS är effektivt och om det i samband med β -cell-stress sker några förändringar som kan förklara varför BRICHOS inte klarar av att förhindra IAPP-amyloid. Om man har typ 2 diabetes löper man en större risk att utveckla Alzheimers sjukdom (AD). Båda sjukdomarna är multifaktoriella men de har amyloidbildning gemensamt. Vanligtvis utvecklas typ 2 diabetes 20-30 år före AD och vi undersöker om IAPP-amyloid kan utgöra kopplingen mellan sjukdomarna. Arbetet utförs på biopsier och transgena möss. Vi arbetar också med metoder att minska bildning av cell-skadande amyloid och därmed förlänga β -cellöverlevnad och förbättra glukosmetabolismen.

Gunilla Westermarck 430 000 kr

Karakterisering av antigen-specifik T cell exosomer (TcellEXO) som möjlig biomarkör av typ 1-diabetes

Den autoimmuna processen som karakteriserar T1D kräver deltagande av både CD8 + och CD4 + T- celler. Emellertid är detekteringen av autoantigen-specifika T-celler i perifert blod combersome, dyrt och begränsas av antalet celler som finns, i synnerhet hos pediatrika kohorter.

Syfte 1: Karakterisering av antigen-specifika T-cell exosomer (TcellEXO).

Vi kommer att testa hypotesen att aktiverade antigenspecifika T-celler utsöndrar exosomes som kan detekteras baserat på deras TcR specificitet.

Syfte 2: Att undersöka om TcellEXO från autoreaktiva T-celler kan identifieras i serum hos T1D patienter med olika stadier av sjukdomen process

Vi kommer att testa hypotesen att cirkulerande autoreaktiva T-cellspecifika exosomer är detekttable i humant serum som indikerar en pågående T-cellmedierade autoimmunsvar in vivo

Syfte 3. För att definiera om skillnader i innehåll av TcellEXO representerar en immunologisk tecknandet av T1D progression.

Vi kommer att testa hypotesen att innehåll av TcellEXO förändring under sjukdomsprogression i högriskindivider.

Relevans: Serum biomarkörer som reflekterar närvaron och aktiviteten av T-cell i T1D kommer att vara av enormt värde inte bara att förstå sjukdomen patogenes utan också att mer precisly förutsäga utvecklingen av uppenbar diabetes.

Vi kommer att testa hypotesen att aktiverade antigenspecifika T-celler utsöndrar exosomes som kan detekteras baserat på deras TcR specificitet.

Corrado Cilio 240 000 kr