

Diabetesfondens beviljade forskningsprojekt 2016

Diabetesfonden har 2016 beviljat anslag om 17,5 miljoner till 40 stycken nya anslag som totalt delar på 8 990 000 kr, samt 32 stycken rekommenderade anslag som totalt delar på 8 510 000 kr. Här följer en kortare populärvetenskaplig beskrivning av de nya projekt som Diabetesfonden stödjer.

Ingrid Dahlman, Karolinska Institutet, 230 000 kr

Projekttitel

Arvsanlagens bidrag till bukfetma och insulinresistens

Projektsammanfattning

Syftet med detta projekt är att identifiera arvsanlag uttryckta i fettväven som reglerar kroppsfettsfördelning och insulinresistens, och härigenom påverkar risken att utveckla typ 2 diabetes. I det första delprojektet kommer vi att studera arvaslag som vid screeningar av arvsmassan i stora patientmaterial har associerats med fettfördelning och insulin-nivåer. Vi kommer att slå ut arvsanlagen i cellskulturer och studera hur de påverkar fettcells-nybildning och fettcellernas ämnesomsättning. Hämmad syntes av nya fettceller är kliniskt betydelsefullt då det leder till förstoring av befintliga fettceller, vilka uppvisar ökad fettsyrefrisättning och ökad risk för insulinresistens. I ett andra delprojekt kommer vi i prospektiva kohorter att utvärdera det prediktiva värdet av DNA-metylering för förändringar i fettmassa och fettcells-funktion, samt effekten av specifika arvsanlag för viktförändring och fettcells-funktion. En kohort utgörs av 350 vuxna som ursprungligen undersöktes kliniskt mellan år 1995-2003, samtidigt som fettvävbiopsi togs för att karakterisera fettväven avseende fettcells-storlek, fettsyrefrisättning och fettnybildning. En annan kohort utgörs av 150 kvinnor som genomgick fetmakirurgi och undersöktes före samt två och fem år efter kirurgi. Gentryck i fettväven kommer att studeras med RNA sekvensning och DNA-metylering med arrayer i dessa kohorter.

Margit Mahlapuu, Göteborgs universitet, 320 000 kr

Projekttitel

Molekylära mekanismer och nya behandlingsstrategier av typ 2-diabetes

Projektsammanfattning

Prevalensen för typ 2-diabetes (T2D) ökar dramatiskt och T2D har blivit ett av de stora globala hoten mot hälsa. Intensiv forskning har visat att ektopisk lipidinlagring utanför fettvävnaden, framför allt i lever och skelettmuskel, aktivt bidrar till utvecklingen av insulinresistens vilket vidare leder till T2D. Att förstå de molekylära mekanismer som styr inlagringen av ektopiskt fett är därför av högsta vikt för att hitta nya metoder som effektivt förhindrar förekomsten, samt förbättrar behandlingen, av T2D. Vår senaste forskning i unika djurmodeller, humana celler samt omfattande patientmaterial har visat att serin/threoninkinas 25 (STK25) kontrollerar den dynamiska metabola balansen mellan lipidförbränning och lipidinlagring i perifera vävnader och därmed har STK25 visat sig vara en nyckelregulator för ektopisk fettackumulering, kroppens insulin känslighet och utveckling av T2D. Vidare har vi identifierat selektiva och potenta farmakologiska hämmare av STK25, vilka potentiellt kan leda till en ny unik medicinsk behandling av T2D. Syftet med projektet är att kartlägga de molekylära mekanismer som reglerar lipidinlagringen i lever, samt utvecklingen av insulinresistens, med fokus på STK25. Studien bidrar till förståelse för de komplexa signalvägar som reglerar insulin känsligheten och de förändringar som leder till T2D. Projektet kan även ligga till grund för utvecklingen av nya behandlingar mot T2D och relaterade metabola sjukdomar, baserad på farmakologiska STK25 hämmare.

Mikael Rydén, Karolinska Institutet, 450 000**Projekttitel**

Identifiering av fettvävsinriktade behandlingstrategier vid typ 2 diabetes.

Projektsammanfattning

Det finns idag ett stort antal läkemedel vid behandling av typ 2 diabetes (T2D) vilket antyder att inget av dem är tillräckligt effektivt. Utveckling av T2D är starkt associerat till övervikt/fetma vilket är kopplat till tydliga förändringar i fettvävens funktion med bland annat en lågradig inflammation och frisättning av fettsyror och andra ämnen (metaboliter) lokalt i fettväven. Fettväven har därför föreslagits som ett viktigt organ att rikta behandlingar vid T2D mot. Glitazoner utgör effektiva antidiabetika som förmedlar sin effekt via fettväven där de bland annat minskar inflammationen och fettsyrefrisättningen. Tyvärr begränsas deras kliniska användning av biverkningar som medieras via andra organ. Vi vill identifiera nya mekanismer i fettväven som styr utvecklingen av insulinresistens. Fokus är på nyligen publicerade och egna preliminära resultat som visar att metformin/metforminanaloger samt lokalt frisatta fettsyror och andra metaboliter från fettceller har tydliga effekter på fettvävens funktion. Genom att kombinera globala genuttrycksresultat i fettväven med kliniska data erhållna från stora tvärsnitt- och prospektiva studier, avancerade studier i olika celltyper samt unik tillgång till specifika farmakologiska verktyg är vårt mål att identifiera mekanismer som styr insulinresistensutveckling i fettväven. Detta ligger till grund för eventuell framtida utveckling av nya terapier mot T2D riktade mot fettväven.

Olov Andersson, Karolinska Institutet, 230 000 kr**Projekttitel**

Screening for factors promoting β -cell proliferation

Projektsammanfattning

Increasing the number of insulin-producing β -cells might prove a better treatment for diabetes, which is at present controlled but not cured by insulin injections. Diabetes is characterized by elevated blood glucose levels, a consequence of insufficient insulin supply and/or insulin resistance. Experimental ablation of β -cells in zebrafish and rodents is followed by significant recovery of the β -cell mass. This regenerative capacity could potentially be exploited therapeutically—if the underlying mechanisms were better understood. We perform unbiased screens using single-cell RNA-sequencing of human, mouse and zebrafish β -cells to identify genes that promote β -cell proliferation. Moreover, we will cross reference hits from the single-cell RNA-sequencing with hits identified in a screen for small molecules promoting β -cell proliferation in zebrafish. The zebrafish model is particularly good for studying pancreatic development in vivo because the zebrafish embryo has only one pancreatic islet. In summary, bridging developmental biology and drug discovery, we use the zebrafish model to screen for modulators of β -cell proliferation and glucose regulation. We subsequently validate these findings using mouse and human cells.

Johnny Ludvigsson, Linköpings universitet, 190 000 kr**Projekttitel**

Nydanande sätt att försöka bevara kvarvarande insulinsekretion vid Typ 1 diabetes.

Projektsammanfattning

Trots daglig intensiv behandling leder T1D till både livshotande akuta komplikationer och på sikt invalidiserande skador. Om kvarvarande insulinsekretion kan bevaras blir sjukdomen mildare. Vi vill göra världens första immunintervention vid Typ 1 diabetes (T1D) där ett så kallat auto-antigen, som angrips av det egna immunförsvaret, kombineras med andra typer av immunmodulation, bl.a. den första



studie där man behandlar T1D med att injicera auto-antigen direkt i lymfkörtel. GAD-vaccination gav lovande resultat i så k Fas II-studier och tecken på toleransutveckling i immunförsvaret. men Fas III studie gav otillräcklig effekt. I DIABGAD kombineras GAD med Vitamin D och Ibuprofen. 64 patienter deltar sen maj-2014. Nästa steg är att i en öppen studie (EDCR) med 20 patienter byta ut Ibuprofen mot Etanercept, ett läkemedel som används vid behandling av ex reumatiska sjukdomar. 6 patienter deltar. Hittills inga problem.

Både studierna görs vid 10 barnkliniker i Sverige. Uppföljning 30 månader DIAGNODE är ett pilotprojekt där vi vill studera säkerhet, effekt på immunförsvaret och förmåga att bilda insulin hos 5 vuxna patienter med T1D (4 deltar). Vi sprutar 4 mikrog GAD-alum direkt i lymfkörtel Dag 30,60,90 + ger Vitamin D 2000 enh/dag Dag 0-90 Om resultaten faller väl ut kommer DIAGNODE att utvidgas med fler patienter. Betydelse: Skulle vi lyckas rädda viss kvarvarande insulinsekretion, så vore det ett stort framsteg till storklinisk nytta för patienter och kanske ett steg mot bot.

Erik Gylfe, Uppsala Universitet, 230 000 kr

Projekttitel

Frisättningsmekanismer för de Langerhanska öhormonen

Projektsammanfattning

Brist på blodsockersänkande insulin kännetecknar de flesta former av diabetes. Hyperglykemi är en viktig orsak till komplikationer som fotsår, njurskada och blindhet. Vid diabetes förvärras hyperglykemin av sockerhöjande glukagon och nya rön tyder på att diabetes inte skulle utvecklas utan glukagon. Glukagon frisätter glukos från levern vid låga blodsockerhalter. Även denna funktion är störd hos diabetiker, vilket bidrar till att sockret kan sjunka alltför mycket efter insulininjektion och i värsta fall orsaka dödsfall.

Insulin och glukagon frisätts från de Langerhanska öarnas beta- och alfaceller. Där finns även deltaceller som frisätter somatostatin, en lokal hämmare av såväl insulin som glukagon. Glukos inducerar pulserande frisättningen av alla 3 hormonerna från humana öar och insulin och somatostatin pulserar i takt medan glukagon pulserar i mottakt. Resultaterande variationer i insulin/glukagonkvot styr leverns lagring och produktion av glukos. Hos diabetiker minskar insulin- och glukagonvariationerna blir oberoende av varandra.

I den aktuella ansökan undersöks hur pulserande frisättning av insulin och glukagon uppkommer kopplas till varandra. Vi studerar om de signaler som leder till insulinpulserna delvis beror på hittills okända processer. Vi undersöker hur alfacellerna vid hypoglykemi själva reglerar sin glukagonfrisättning och vad som orsakar att de frisätter för mycket glukos vid hyperglykemi.

Ulf Smith, Göteborgs universitet, 320 000 kr

Projekttitel

Typ 2-diabetes - nya markörer och mekanismer

Projektsammanfattning

Vårt arbete är fokuserat på att förstå varför fetma leder till Typ 2-diabetes (T2D). Vi studerar särskilt betydelsen av den expanderade fettväven vid fetma och hur den påverkar glukoskontrollen via insulinresistens. Vi är även intresserade av att identifiera riskindivider för framtida utveckling av diabetes tidigt via enkla blodprov. Ett annat fokus är att undersöka fettupptaget i fettväven och hur det regleras. Ett förändrat upptag leder till ökade lipidnivåer i blodet, en väsentlig orsak till lipidrubbingarna och kardiovaskulär sjukdom.

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 tydlig riskmarkör för individens framtida utveckling av T2D liksom insjuknandet i kardiovaskulär sjukdom. Vi har gjort omfattande studier på effekterna av vårt identifierade protein Gremlin1 och dess mekanismer. Fynden är av stort intresse och Gremlin1 är nu föremål för vidareutveckling till prövning som ny behandling av T2D i samarbete med läkemedelsindustrin.

Vi har också studerat blodkärlens endotelceller och finner att de reglerar fettvävens förmåga att ta upp och lagra fett från blodet. Vi har också funnit att dessa celler reglerar fettcellernas förmåga att lagra fett genom att bilda speciella lipider som styr fettcellerna och endotelcellernas funktion.

Marc Pilon, Göteborgs Universitet, 170 000 kr

Projekttitel

En ny förklaringsmodell för glukostoxicitet vid diabetes

Projektsammanfattning

Fetma ökar på ett alarmerande sätt över hela världen med konsekvensen att typ 2-diabetes också ökar i ungefär samma takt. Människokroppen utsöndrar hormoner som reglerar aptit och hur fett lagras som energi. Ett av de viktigaste hormonerna produceras av fettvävnaden själv och kallas för "adiponektin". Detta hormon har systemiska anti-diabetiska effekter och studeras därför idag mycket intensivt. Dock är själva mekanismen för hur hormonet fungerar ännu okänd, exakt hur signalerar adiponektin till cellerna och påverkar dem att öka förbränning och insulinsensitivitet? Nematoden *C. elegans* har, liksom människan, receptorer för adiponektin och genom att studera dessa i masken hoppas vi kunna upptäcka exakt hur adiponektins receptorer fungerar på en molekylär nivå. Vi har nyligen upptäckt att genetiska varianter av *C. elegans* som saknar ett protein som är mycket likt de humana adiponektinreceptorerna inte tål glukos, och att mekanismen för glukostoxicitet är kopplat till defekter hos cellernas membran. Vi fortsätter att studera de molekylära mekanismerna bakom detta, och ska nu även kontrollera om samma mekanismer och effekter kan ses i mammala celler.

Malin Fex, Lunds universitet, 230 000 kr

Projekttitel

Är dysfunktionell autofagi involverat i förlust av β -cell massa och funktion vid typ 2 diabetes?

Projektsammanfattning

Autofagi är en cellulär process genom vilken kroppens celler kan skydda sig mot farliga stimuli såsom t.ex. metabol stress. Autofagi är en välkonserverad mekanism som finns i alla celler och är en del av ett primärt cellulärt försvar. Dysfunktion av autofagi är involverat i flera olika sjukdomar, och eventuellt också typ 2 diabetes. Vid typ 2 diabetes fungerar de insulinproducerande betacellerna inte optimalt vilket resulterar i dålig blodsockerkontroll. Denna sjukdom drabbar främst individer med övervikt men genetisk predisposition är också en viktig faktor. Man vet fortfarande inte hur och om autofagocytära processer är involverat de patologiska förändringar som ses i betacellerna vid typ 2 diabetes.

Vi ämnar undersöka huruvida autofagi är involverat i dysfunktion av betaceller från människa. Detta kommer att undersökas i humana betaceller (donator material) och i djurmodeller (mus) för typ 2 diabetes, för att fastställa om förmycket eller för lite autofagi är involverat i sjukdomsprocessen. Dessutom kommer vi utvärdera om ett läkemedel för typ 2 diabetes (Exendin-4) kan påverka autofagiprocesser positivt i betaceller från människa och mus.



Genom att utföra dessa studier kan vi få en ökad förståelse för betacellens egna försvar mot olika stimuli, samt ta reda på hur man kan använda denna kunskap för att öka betacellernas motståndskraft ökar föra att därmed bromsa eller eliminera utvecklingen av typ 2 diabetes.

Peter Spégel, Lunds Universitet, 230 000 kr

Projekttitel

Omvandling av dåliga metaboliter till bra metaboliter: Från metaboliter i cirkulationen till endokrin cellfunktion

Projektsammanfattning

Vid diabetes uppkommer en förändring av nivåerna av en stor mängd ämnen i ämnesomsättningen. Vid studier av dessa ämnen har det visat sig att vissa ämnen är bättre än glukos på att förutse framtida utveckling av typ 2 diabetes (T2D). Nyligen fann man att ämnen som påvisar en högre sjukdomsrisk kan omvandlas till andra ämnen, som påvisar en lägre risk för sjukdom. Den senare gruppen av ämnen har man tidigare inte trott att människan kan bilda.

Vi avser att karaktärisera denna reaktion som har kapaciteten att omvandla "dåliga" ämnen till "bra" ämnen. Vi kommer dels att titta på hur nivåerna av dessa ämnen kollektivt förändras vid uppkomsten av T2D och hur de påverkas av övervikt, ålder och andra faktorer som är kopplade till risk för T2D. Dessutom kommer vi att i en cellmodell studera hur reaktionen sker samt hur dessa ämnen påverkar frisättning av insulin.

Sammanfattningsvis avser vi att karaktärisera en mekanism i människan som har kapaciteten att omvandla sjukdomsassocierade ämnen till ämnen som associerar till en lägre sjukdomsrisk. Vår stora förhoppning är att dessa studier ska leda till identifiering av ett nytt mål för behandling av T2D.

Karin Lindkvist, Lunds Universitet, 200 000 kr

Projekttitel

Bakteriella toxiners roll för utveckling av metabola sjukdomar.

Projektsammanfattning

Man vet att inflammation och sammansättningen av tarmfloras bakterier kan bidra till utveckling av metabola sjukdomar. Barn som har stora mängder gula stafylokocker i tarmen löper större risk att utveckla fetma. De molekylära sambanden mellan dessa två fenomen, ökad mängd stafylokocker och fetma, är däremot oklar. Gula stafylokocker utsöndrar giftiga toxiner som kallas superantigener. Superantigener är kända för att störa kroppens immunförsvar. Vi har, tillsammans med kollegor, nyligen upptäckt en ny roll för dessa toxiner i fett celler. Vi har funnit att superantigener kan påverka signalvägarna för insulin och kan därmed medföra ett felaktigt socker upptag som ofta leder till metabola sjukdomar såsom typ 2 diabetes. Därmed har vi upptäckt en ny koppling mellan tarmens bakterieflora och metabola sjukdomar, via toxiner som utsöndras av bakterier. Vi vill nu studera i detalj hur superantigenerna påverkar fettcellerna, detta planerar vi att göra genom att kombinera strukturbologi med mikroskopi på mänskliga fettceller.

Hui Gao, Karolinska Institutet, 170 000 kr

Projekttitel

Systematisk studie av long non-coding RNAs involverade i kontrollen av humana fettcellers funktion

Projektsammanfattning

Adipocyterna i vita fett väven är högt specialiserade celler, de reglerar och uppehåller en jämvikt i kroppens energitillförsel. Överviktiga och individer med fetma har en kraftigt ökad risk för typ 2 diabetes. Dessa sjukdomar är kopplade till förändringar i funktionen av den vita Adipocyterna.



Varje cells funktion styrs från cellens kärna. Kärnan i cellen innehåller all information som behövs för cellens funktion, celltillväxt och celledelning. Informationen i cellkärnan lagras i form av gener som i DNA. Celler har utvecklat ett avancerat system för hur gener uttrycks/omvandlas till proteiner från DNA. En ny grupp av reglerande faktorer som har en viktig roll vid gener omvandling till proteiner är speciella RNA molekyler, så kallade long noncoding RNA (lncRNA).

Det huvudsakliga syftet med detta projekt är att i humana adipocyter studera de icke-kodande RNA molekylerna lncRNA som är involverade i kontrollen av mogna adipocyters funktion. De primära frågor vi ställer oss är: 1) Vilka långa icke-kodande RNA är viktiga vid reglering av adipocyters funktion? 2) Hur är deras regleringsmekanismer för adipocyters funktion?

Den planerade forskningsstudien kommer att bidra till ny kunskap om de humana adipocyternas funktion på gennivå. Våra studier vilja leder till framtagandet av helt nya behandlingsprinciper baserade på lncRNA att användas vid behandlingen av typ 2 diabetes. Det finns fortfarande ett stort behov att hitta bättre läkemedel mot detta vanliga tillstånd.

Lars B. Dahlin, Lunds universitet, 230 000 kr

Projekttitel

Cellöverlevnad och regeneration i perifera nervsystemet efter skada och sjukdom - SURE-P projektet ger nya tankar på ett gammalt, men konstant problem

Projektsammanfattning

Funktion i extremiteter styrs av signaler till och från hjärnan ner till s.k. målorgan, dvs. muskler och känselorgan i huden, och leds genom perifera nervstammar. Skador och sjukdomar som drabbar perifera nervstammar i extremiteter påverkar den enskilde individen i form av nedsättning eller bortfall av känsel och muskelsvaghet eller förlamning samt också smärtor.

Målsättningen är att studera nervskador samt nervsjukdom vid diabetes för att förbättra diagnostik och behandling. Vi fokuserar i experimentella studier på analys av specifika signalsystem i nervceller och deras stödjeceller, på biologiska skeenden som styr utväxt av skadade nervtrådar samt i patienter vilka mekanismer som ligger bakom utvecklingen av nervsjukdom (s.k. neuropati).

Projektet omfattar forskning av grundvetenskaplig karaktär samt kliniskt inriktade delar för diagnostik och behandling av nervskada och nervsjukdom. Olika analysmetoder används (exv. färgningsmetoder för att lokalisera äggviteämnen med hjälp av antikroppar, konventionella färgningar av nervfibrer och stödjeceller, biokemiska analyser av nervskyddande ämnen, analyser av olika typer och halter av äggviteämnen, samt andra avbildningstekniker, exv. synkrotronstrålning, för att studera bl.a. nervtrådar och blodkärl i nerver) för att kartlägga förändringar i nervceller och stödjeceller samt i omgivande vävnad i hela vävnadsbitar från djurmodeller eller från patienter med eller utan diabetes och nervsjukdom (neuropati).

Anna Lindholm Olinder, Karolinska Institutet, 170 000 kr

Projekttitel

Personcentrerad vård till barn och ungdomar med typ 1 diabetes

Projektsammanfattning

Det finns ca 7000 barn och ungdomar med diabetes i Sverige. Behandling med insulin ges med flera dagliga injektioner eller med insulinpump. Rekommenderad nivå för blodsockerkontroll, mätt som HbA1c, är < 58 mmol/mol. Otillfredsställande blodsockerkontroll ökar risken för diabetesrelaterade komplikationer. Trots tekniska framsteg inom diabetesbehandlingen, når mindre än 50 % av barn och ungdomar över 12 år med typ 1 diabetes rekommenderat HbA1c-mål. Oavsett behandlingstyp är ett



aktivt engagemang från den unge och dennes föräldrar avgörande för möjligheten att uppnå god blodsockerkontroll. Det saknas kunskaper om effekten av olika undervisningsformer, och behovet av att studera och utvärdera olika undervisningsmetoder är stort.

I detta projekt avser vi att utvärdera en undervisningsmetod, GSD, i två studier. GSD syftar till att stärka ungdomens egen förmåga att hantera sin diabetes. I en studie används GSD i grupper med tonåringar som startar insulinpump och deras föräldrar. I den andra studien utvärderas GSD till unga kvinnor, 15-20 år.

I projektet ingår också en studie som undersöker behandlingstillfredsställelse hos ungdomar i åldern 15-20 år med diabetes, samt korrelationer mellan behandlingstillfredsställelse och glukoskontroll, behandlingstyp, diabetesduration, hälsa och livskvalitet.

Erik Renström, Lunds universitet, 230 000 kr

Projekttitel

Kontrolleras pankreatiska betabetacellers mognadsgrad av kalciumjonkanalproteinet gamma-4?

Projektsammanfattning

Personer som får typ 2-diabetes har en störd insulinproduktion. Insulin bildas i betacellerna i de langerhanska öarna i bukspottkörtel och kapaciteten för insulinproduktion är till stor del något vi ärver. Om vi äter för mycket i förhållande till hur mycket vi rör på oss pressas betacellerna över sin maximala kapacitet. Det leder till en skada som hittills setts som oreparerbar. Nya forskningsfynd talar för att det kan vara så att betacellerna istället återvänder till ett omoget s.k. dedifferentierat läge. Detta öppnar möjligheten att de skulle kunna återuppväckas till att bli fungera som tidigare när individen var frisk. För att detta skall kunna omsättas i praktisk behandling måste vi förstå de cellulära signaler som leder till dedifferentiering av betaceller. Vi måste identifiera de molekyler som kontrollerar denna process och som skulle kunna fungera som mål för nya behandlingsformer.

Vi har hittat en möjlig sådan molekyl, gamma4, som är en del av de spänningssänsliga kalciumjonkanaler som kopplar ett högt blodsocker till att insulin produceras och frisätts till blodet. Mängden gamma4 minskar vid dedifferentiering, vilket betyder att insulinproduktionen minskar och diabetes. Det här projektet går ut på att finna de cellulära signaler som kontrollerar mängden gamma4 i mänskliga langerhanska öar och betaceller för att se om de kan utnyttjas för ny behandling av diabetes.

Olle Korsgren, Uppsala universitet, 200 000 kr

Projekttitel

Tolvfingertarmens bakterieflora och dess roll i etiologin för T1D

Projektsammanfattning

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.

Alfredo Gimenez-Cassina, Karolinska Institutet, 230 000 kr

Projekttitel

Role of Mitochondrial dysfunction in Hepatic Insulin Resistance and Type 2 Diabetes

Projektsammanfattning

Typ 2-diabetes är ett ökande problem med allvarliga konsekvenser för den mänskliga hälsan. Sjukdomen karaktäriseras huvudsakligen av insulinresistens och förhöjda blodsockernivåer. Insulinresistens kan medicineras, men dagens behandlingar har allvarliga biverkningar. Med anledning av detta finns behov av att utveckla behandlingar som återställer insulinkänsligheten men minimerar sidoeffekterna.

Levern är ett organ som spelar stor del i regleringen av glykosnivåerna i blodet. Avvikande leverfunktion leder till en mängd sjukdomstillstånd, vilka inkluderar insulinresistens och typ 2-diabetes. Mitokondrierna i levercellerna spelar stor roll i att länka samman hormonell signalering med användning och lagring av glykos. Mitokondriell funktionsbrist förknippas med insulinresistens, men kunskapen om hur det endokrina signaleringssystemet påverkar den mitokondriella aktiviteten är begränsad.

Den nuvarande forskningsplanen har som målsättning att i detalj undersöka de molekylära signalvägar som integrerar endokrin signalering med tillgänglighet och användning av näringsämnen i levermitokondrierna. Dessa studier kommer att öppna nya vägar för forskningen att förstå vad som orsakar insulinresistens och kan i slutänden leda till möjligheter att återställa insulinkänslighet och effektivt behandla typ 2-diabetes. För att åstadkomma detta har vi planerat ett multidisciplinärt angreppssätt som inkluderar in vitro- och in vivo-arbete, kombinerat med proteomik, genetisk bioteknik och biokemi.

Ingrid Wernstedt Asterholm, Göteborgs universitet, 170 000 kr

Projekttitel

På väg mot bättre läkemedel mot typ 2 diabetes genom ökad förståelse för fettvävens funktion och reglering

Projektsammanfattning

Övervikt ökar risken för att drabbas av typ 2 diabetes, hjärtkärlsjukdom och cancer. Alla överviktiga löper dock inte lika stor risk. Individier med god fettvävsfunktion, oberoende av fettvävens storlek, förblir ofta friska. En fungerande fettväv kan effektivt lagra och frisätta energi i precis rätt mängd för att möta kroppens behov. Dessutom frisätter en frisk fettväv olika hormoner som ser till att kroppens ämnesomsättning fungerar optimalt.

I det här projektet kommer vi att studera mekanismer som motverkar och bidrar till god fettvävsfunktion genom att undersöka genetiskt modifierade möss samt fettceller från möss och försökspersoner. I ett delprojekt kommer även samspelet mellan bröstcancerceller och angränsande fettväv att studeras för att identifiera nya fettvävsreglerande faktorer.

Våra preliminära data tyder på att fria syreradikaler triggas signaleringsvägar som förbättrar fettvävsfunktionen och att SERCA2, en calciumpump belägen i det endoplasmatiska nätverket, är viktig för att optimera fettcellernas energiinlagrings- och hormonfrisättningsfunktion. Vidare tyder våra data på att brösttumörer kan påverka fettvävens funktion så att tumörtillväxten främjas.

Genom dessa studier hoppas vi att kunna identifiera bättre strategier för att förebygga och behandla



typ 2 diabetes. Därtill hoppas vi att vår forskning bidrar till utveckling av läkemedel som, i kombination med konventionell cancerterapi, förbättrar prognosen för patienter med svårbehandlad bröstcancer.

Jan Borén, Professor, Göteborgs universitet, 230 000

Projekttitel

NOVEL APPROACHES TO EXPLORE THE METABOLIC PATHWAYS LEADING TO ATHEROGENIC DYSLIPIDEMIA IN DIABETES

Projektsammanfattning

Patienter med diabetes har en tvåfaldig ökning av risken för hjärt-kärlsjukdom jämfört med patienter som inte har diabetes. Det har uppskattats att en 50 årig individ med typ 2 diabetes kommer ha 6 år kvar att leva jämfört med friska individer, och att 58% av denna skillnad i livslängd beror på hjärtkärlsjukdom. En patient med diabetes som drabbas av hjärtinfarkt har en mycket dålig prognos, faktiskt sämre än de flesta cancerdiagnoser. En av de viktigaste orsakerna till ökad hjärt-kärlsjukdom är förhöjda blodfetter. Syftet med detta forskningsprojekt är att klargöra de bakomliggande mekanismerna för de förhöjda blodfetterna. Framför allt kommer vi att fokusera på ett protein som kallas apoCIII. Målet med forskningen är att kunna förebygga och bota störningen i blodfetter, för att kunna förebygga utveckling av hjärt-kärlsjukdom.

Jaakko Patrakka, Karolinska Institutet, 170 000

Projekttitel

Validering av podocyt receptorer som nya terapeutiska mål i diabetes nefropati

Projektsammanfattning

Ungefär 30-40% av patienter med diabetes utvecklar njurkomplikationen (s k diabetes nefropati). Diabetes nefropati är en progredierande sjukdom som leder ofta till terminal njursvikt, ett livshotande tillstånd som bara kan behandlas med kronisk dialys eller njurtransplantation. Inga effektiva läkemedel finns idag för att stoppa progrediering av denna sjukdom och därför är det idag den vanligaste orsaken till terminal njursvikt. Det är 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 nya podocyt-specifika receptorproteiner som påverkar viktiga signaleringsmekanismer i podocyter. Vi ska bekräfta roll av dessa nya receptorer i nefropati genom studier i odlade celler, zebrafisk och mus. Vi ska också genomföra stor skalig skreen för att identifiera ligander (små molekyler) som aktiverar receptorer. Kandidat-molekyler som påverkar dessa receptorer 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.

Lena Eliasson, Lunds Universitet, 320 000 kr

Projekttitel

Betydelsen av microRNA vid defekt insulin insöndring - nya möjligheter för prediktion och behandling av typ-2 diabetes

Projektsammanfattning

Förekomsten av typ 2 diabetes (T2D) ökar i hela världen. Enligt internationella diabetesförbundet dog 5 miljoner människor världen över till följd av diabetes. Sjukdomen är multifaktorell, det vill säga både genetiska faktorer och levnadsvanor påverkar om en person drabbas. Samspelet mellan gener och



omgivningsfaktorer är inte helt klarlagt. T ex så utvecklar flertalet överviktiga individer diabetes men inte alla. Vi frågar oss vad detta kan bero på. Vidare undrar vi hur läkemedelsbehandling av T2D kan förbättras och om microRNA kan utgöra potentiella biomarkörer för att upptäcka sjukdomen innan den bryter ut. MicroRNA är små icke-kodande RNA-molekyler, som kan inhibera uttrycket av proteiner. Vi är intresserade av att undersöka microRNA som är involverade vid utvecklingen av diabetes och som påverkar insulinsekretionen. Vi har en hypotes om att det kan vara skillnader i microRNA-nivåer som kan skilja överviktiga individer som utvecklar diabetes från de som inte gör det, varför vi har för avsikt att på molekylär nivå undersöka detta. Vidare avser vi undersöka hur olika typer av läkemedel påverkar cellernas microRNA-profil. Vi är intresserade av statiner, metformin och GLP-analoger. Vi ämnar också undersöka möjligheten att använda microRNA som biomarkörer för att diagnostisera och förebygga uppkomst av T2D. Vi är övertygade om att de erhållna kunskaperna från detta projekt kommer att förbättra prediktion, prevention och behandling av T2D.

Sergiu Catrina, Karolinska Institutet, 200 000 kr

Projekttitel

Kliniska och molekylära studier rörande mekanismer i uppkomsten av diabeteskomplikationer (fokus på den nedsatta reaktionen till syrebrist)

Projektsammanfattning

Diabeteskomplikationer är ett enormt hälsoproblem och det är viktigt att identifiera de bakomliggande mekanismerna i syfte att utveckla bättre terapeutiska strategier. Dagens terapi som inriktar sig mot det höga blodsockret är tyvärr endast delvis effektiv och det finns därför ett stort behov att identifiera och adressera nya patogena mekanismer för att förbättra prognosen för diabeteskomplikationer.

Vi har identifierat att höga sockernivåer hämmar HIF, som är en central faktor för anpassning till låga syrekoncentrationer (hypoxi), och på det viset bidrar till utveckling av diabeteskomplikationer. Vi kommer att i detalj karakterisera de signalsystem som regleras av HIF för att kunna förebygga komplikationsutveckling.

Mekanistiska studier kommer att först genomföras i cellförsök följt av försök i olika djurmodeller för diabeteskomplikationer såsom njurskada, sårhäkning och sjukdom i hjärtats kranskärl. Den kliniska relevansen av den nedsatta förmågan att anpassa sig till hypoxi i diabetes kommer även att studeras kliniskt både under akut (1 timme) och kronisk (La Paz, Bolivia) syrebrist. Vi kommer också att testa värdet av två potentiella biomarkörer för diabeteskomplikationer: en genvariant av HIF-1 (Pro582Ser) och miR210 som regleras exklusivt av HIF och som kan mätas direkt i plasma. Vårt mål är att vidare använda denna kunskap för att identifiera nya terapeutiska mål och biomarkörer.

Bryndis Birnir, Uppsala universitet, 170 000 kr

Projekttitel

GABA skyddar beta celler i Langerhanska öar

Projektsammanfattning

GABA (γ -aminobutyrat) är en signalmolekyl i Langerhanska öar. I humana öar görs GABA i de insulin utsöndrande beta cellerna men både beta och delta celler utsöndrar GABA. Vi tror att det är mycket möjligt att GABA har många olika roller i Langerhanska öar. Vi vet att GABA påverkar hormon utsöndring och överlevnad av beta celler men att GABA också skyddar dem mot toxiska immune celler är inte lika mycket studerat även om det är av stor vikt. Vita blodkroppar är normalt viktiga för immunförsvaret men i type 1 diabetes attackerar de även de egna cellerna liksom beta celler i bukspottskörteln. Vi har visat att GABA kan aktivera specifika jonkanaler i vita blodkroppar som kallas T celler. När GABA öppnar dessa jonkanaler då blir det inte lika många T celler och utsöndringen från T cellerna av kemikalier som kallas cytokiner påverkas. Detta kan vara av stor betydelse för överlevnad av beta celler i bukspottskörteln! Vår hypotes är att det GABA som utsöndras från beta cellerna blir som ett försvar emot de toxiska vita blodkroppar som invaderar öarna. När antalet beta celler sjunker då minskar också GABA koncentrationen runt om kring beta cellerna och ger då värre skydd. Vi vill nu



studera vilka mekanismer är aktiverade och vilket det intracellulära förloppet blir i vita blodkroppar när GABA öppnar GABA-A jonkanler. Om vi kan förklara hur GABA reglering av T cellerna går till då har vi möjlighet att påverka t.ex. om cytokiner utsöndras eller inte från vita blodkroppar.

Per-Olof Berggren, Karolinska Institutet, 450 000 kr

Projekttitel

Studier av den insulinfrisättande β -cellens signalsystem i den levande organismen

Projektsammanfattning

Sockersjuka eller diabetes sprider sig som en epidemi över världen och vi har idag upp emot 400 miljoner människor som är drabbade. Det finns ännu inget botemedel mot diabetes och de mediciner som är tillgängliga är inte tillräckligt effektiva och specifika och därmed inte heller individanpassade. Defekter i den insulinproducerande betacellen i den hormonfrisättande delen av bukspottkörteln, de Langerhanska öarna, har central roll vad det gäller uppkomsten av diabetes. Insulinfrisättningen regleras av ett antal olika signalsystem. Vi har identifierat tre för betacellen centrala signalsystem nämligen inositid-, insulin- och kalcium (Ca^{2+})-signalsystemet. En av de stora utmaningarna vad det gäller medicinsk forskning idag är att kunna översätta information som erhålls på isolerade celler och vävnadsbitar i provröret i laboratoriet till de förhållanden som råder i den levande människan. Vi kommer att använda en av oss utvecklad unik teknik, där vi transplanterar Langerhanska öar från både människa och möss till främre ögonkammaren på levande möss. Genom att använda hornhinnan som ett naturligt kroppsfönster kan vi studera de Langerhanska öarna icke invasivt under lång tid och med cellulär upplösning. Genom våra studier kommer vi att klargöra betydelsen av inositid-, insulin- och Ca^{2+} -signalsystemet i betacellen under normala betingelser och vid diabetes, vilket är en förutsättning för att ta fram nya mediciner för behandlingen av diabetessjukdomen och dess komplikationer.

Ulf Ahlgren, Umeå Universitet, 230 000 kr

Projekttitel

En metod för in vivo analys av de Langerhanska cellöarnas biokemi

Projektsammanfattning

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 för en mångfald av analyser av stor betydelse för diabetesforskningen.

Lena Carlsson, Göteborgs Universitet, 230 000 kr



Projekttitel

Förbättring av urvalskriterier för fetmakirurgi: en långtidsanalys av behandlingseffekter

Projektsammanfattning

Förekomsten av diabetes typ 2 har pandemiska proportioner och drivs av ökad fetma runt om i världen. Diabetes typ 2 ses traditionellt som en kronisk sjukdom som kräver livslång behandling och på lång sikt leder den ofta till komplikationer. Makrovaskulära komplikationer innefattar stroke och hjärtinfarkt. Mikrovaskulära komplikationer innefattar kärlförändringar på näthinnan, njurarna samt nervskador. Publicerade rapporter visar att magsäckskirurgi mot fetma tillfälligt kan bota diabetes typ 2 hos många patienter men vissa patienter återinsjuknar i diabetes och vissa har kvar sin diabetessjukdom trots en operation. Dessutom ser vi i patienter med fetma som inte lider av diabetes men har en hög risk att utveckla diabetes (prediabetes), gynnsamma effekter av fetmakirurgi. Dock är det även här vissa patienter som inte får samma gynnsamma effekt. Trots fetmaoperation kan dessa patienter på sikt utveckla diabetes och diabeteskomplikationer.

När det gäller effekt av fetmakirurgi på diabetes typ 2 och dess komplikationer återstår många viktiga frågor att besvara, inte minst vilka orsaker det finns till att en del patienter inte får en förbättring av sin metabola status efter operation. Swedish Obese Subjects (SOS) är den enda tillgängliga långtidsstudien som är designad för att undersöka effekter på diabetes och dess komplikationer. Studien består av patienter med fetma som opererats med fetmakirurgi (n=2010) och en matchad kontrollgrupp (n=2037) som följts under 20 år.

Sebastian Barg, Uppsala Universitet, 170 000 kr

Projekttitel

Hur bygger beta-cellen machineriet för insulinfrisättning?

Projektsammanfattning

Insulin är det viktigaste blodsockerreglerande hormonet och frisätts vid förhöjning av blodets glukoskoncentration, exempelvis efter en måltid. Defekter i denna process leder till problematiken kring typ2-diabetes och andra metabola störningar. Insulinfrisättningen sker genom att insulininnehållande vesiklar, som är lokaliserade i beta cellerna i bukspottkörteln, smälter samman med cellmembranet och hormonet töms ut och tas upp i blodbanan. Ett stort antal speciella proteiner både på ytan av vesiklarna 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 sekunderna 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 proteinermolekyler i cellmembranet, 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 typ-2 diabetes.

Peter Bergsten, Uppsala universitet, 230 000 kr

Projekttitel

Den glukagon-producerande cellens roll i utveckling av övervikt och typ 2 diabetes hos barn

Projektsammanfattning

Fler och fler barn och ungdomar utvecklar typ 2 diabetes, vilket har satts samman med ökande antal överviktiga barn och ungdomar. Emellertid utvecklar inte alla överviktiga barn typ 2 diabetes. Om vi förstod vilka orsaker hos ett överviktigt barn som bidrar till att de skall bli sjuka skulle mycket vara vunnet. I tidigare studier har vi fokuserat på hur höga nivåer av insulin uppkommer hos barnen. Nu tar vi oss an frågan varför de överviktiga barnen utvecklar höga nivåer av glukagon. Vi kommer att testa



hypotesen att höga nivåer av fetter i blodet orsakar glukagonfrisättning. Vidare kommer vi att undersöka om höga glukagon- och insulinivåer är beroende av varandra, den ena nivån som styr den andra, eller alternativt att de styrs gemensamt av hormonet somatostatin. Avslutningsvis kommer vi att undersöka om de glukagon-producerande cellerna normaliseras av ämnen som blockerar fettets möjlighet att binda till de glukagon-producerande cellerna och av ökad nivå av tarmhormonet GLP-1. Arbetet utförs genom att undersöka dels överviktiga och feta barn i studien "Uppsala Longitudinal Study of Childhood Obesity" och dels den Langerhanska ön. I öarna finns celler, som frisätter glukagon men även insulin och somatostatin. I ön har vi alltså möjlighet att studera samspelet mellan de tre hormonerna. Förhöjda nivåer av glukagon ses både hos patienter med typ 2 och typ 1 diabetes och projektet förväntas bidra med att förstå utvecklingen av inte bara typ 2 utan även typ 1 diabetes.

Leif Jansson, Uppsala universitet, 170 000 kr

Projekttitel

Effekter av öarnas blodkärlssystem på normal öfunktion och uppkonst av typ 2 diabetes

Projektsammanfattning

Vid diabetes föreligger en störning i funktionen hos de celler som utkläder blodkärlens insida (endotelceller). Detta bidrar till den ökade dödligheten i hjärtkärlsjukdomar, och utgör grunden för de flesta av de senkomplikationer som uppträder vid diabetes. Vi har tidigare studerat de Langerhanska öarnas eget blodkärlssystem, och hur det påverkas vid diabetes. De mekanismer som styr öarnas genomblödning är mycket komplexa och omfattar ett stort antal faktorer. Ett återkommande fynd i våra studier är att öarnas genomblödning vid störd hormonproduktion initialt är kraftigt ökad. Detta kan i sig leda till att även öarnas insulinproduktion störs. Det stöd jag tidigare erhållit från diabetesfonden har hjälpt till att klarlägga ovanstående fakta.

Vi planerar nu att se i vad mån en korrigerande av öblodflödet kan förbättra den störda hormonfunktionen vid diabetes. Det verkar som flera olika ämnen skulle kunna selektivt minska den ökade ögenomblödningen, och därmed ge en ny angreppspunkt för behandlingen av typ 2 diabetes som kompletterar de redan existerande.

Ytterligare ett mål med studierna är att utnyttja kunskapen om öarnas blodkärlssystem för att kunna framställa ämnen (t ex läkemedel) som selektivt kan transporteras till öarna i höga koncentrationer. De kunskaper vi hittills erhållit gör detta möjligt vilket på sikt skulle kunna leda till nya behandlingsmetoder med ämnen syftande till att påverka de mekanismer som förstör de insulinproducerade cellerna vid typ 1 diabetes.

Åsa Hörnsten, Umeå universitet, 230 000 kr

Projekttitel

iSMS - personcentrerat interaktivt egenvårdsstöd vid typ 2 diabetes - en e-hälsa-intervention i primärvården

Projektsammanfattning

Projektet som utgår från personcentrerad vård och e-hälsa syftar till att utveckla, genomföra och utvärdera ett program bestående av egenvårdsstöd via digitala verktyg som t ex appar. Intervjuer har väglett utformningen. Sjuksköterskorna upplever att arbetet med e-hälsa är som att leva i ett "digitalt kaos." Patienter upplever i stället att e-hälsa ger dem ökad frihet att utvecklas själva. En annan bas för utformningen har varit en workshop där personer med typ 2 diabetes, sjuksköterskor, forskare och näringslivsrepresentanter för utveckling av digitala produkter under en dag mötts och haft en dialog kring hinder och möjligheter för införandet av digitala verktyg som egenvårdsstöd i primärvården. Patienter (80 st) som deltar i det årslånga programmet under 2017 träffar initialt sin diabetessköterska som utifrån samtal och en webb-enkät som vi utvecklat utforskar egenvårdsbehov och lämplig form av egenvårdsstöd. Det kan t ex handla om behov av ökad egenkontroll via självmonitorering i en app eller om ökat stöd och kommunikation med sin diabetessköterska via en meddelandefunktion alt. socialt stöd via ett diskussionsforum för patienter. Studien har en jämförande



kontrollgrupp och utvärderas med Hba1c och andra labprover samt genom intervjuer. Studien genomförs vid 6 vårdcentraler i Västerbotten där 9 diabetessjuksköterskor medverkar. Antalet deltagande patienter (160 personer varav 80 i programmet och 80 kontrollpersoner) har bestämts statistisk i en s.k. power-beräkning.

Ola Hansson, Lund Universitet, 170 000 kr

Projekttitel

Translationell muskelforskning för ökad folkhälsa

Projektsammanfattning

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

Eckardt Treuter, Karolinska Institutet, 320 000 kr

Projekttitel

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

Projektsammanfattning

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.

Fredrik Bäckhed, Göteborgs universitet, 320 000 kr

Projekttitel

Medierar tarmfloran de goda effekterna av metformin



Projektsammanfattning

Allt fler lider av fetma, vilket lett till en dramatisk ökning av fetmarelaterade sjukdomar som diabetes och hjärt- och kärlsjukdom. Ökningen i dessa sjukdomar kan inte förklaras med genetiska förändringar i vår arvs massa. Istället har fokus lagts på förklaringar i den omgivande miljön, till exempel vår diet och graden av fysisk aktivitet. Vi har identifierat en ny miljöfaktor som påverkar fetma: den normala tarmfloran. Det finns tio gånger fler bakterier i tarmarna än mänskliga celler i kroppen. Dessa bakterier kompletterar vår egen arvs massa med 1000 gånger fler gener än vad vi har i vår egen arvs massa. Vi har visat att tarmfloran kan bidra till fetma och insulinresistens i möss samt att tarmfloran är förändrad hos patienter med typ 2 diabetes. Metformin är en av de vanligaste behandlingarna vid typ 2 diabetes och har en välkänd biverkning - olika tarmproblem. Vi ställer därför nu hypotesen att metformin påverkar tarmfloran och att tarmfloran eventuellt kan mediera de goda effekterna av metformin. För att undersöka denna fråga har vi genomfört en placebo kontrollerad studie med 40 obehandlade typ 2 diabetes patienter och undersöker om tarmfloran är förändrad genom att använda avancerad sekvenseringsteknologi. Vi kommer undersöka om tarmfloran medierar de goda effekterna av metformin.

Emma Ahlqvist, Lunds Universitet, 170 000 kr

Projekttitel

Kartläggning av mekanismer för inkretinsekretion och diabeteskomplikationer

Projektsammanfattning

Genetiska studier har visat sig vara mycket värdefulla för att förstå mekanismerna bakom komplexa sjukdomar och egenskaper. I det här projektet kommer vi använda väletablerade metoder för genomskanar för att studera några av världens bästa kohorter, inkluderande ca 22 000 diabetiker och 7800 icke-diabetiker. Vi kommer att identifiera genetiska varianter som påverkar I) sekretion av inkretinhormoner, GIP och GLP-1, och glukagon som tillsammans med insulin är avgörande för att kontrollera blodsockernivån, II) hur patienter svarar på olika typer av diabetesbehandling, III) risk för att utveckla komplikationer såsom njursjukdom, blindhet och hjärt-kärlsjukdom. Vi kommer vidare studera de genetiska varianter vi identifierar både i andra humankohorter och i vävnadsprover och cellodlingar för att förstå deras funktion. Vi kommer även studera sambanden mellan inkretinhormoner och uppkomst av diabeteskomplikationer. Det här projektet har potential att avsevärt utöka våra kunskaper om inkretinernas biologi och uppkomsten av komplikationer, ge nya potentiella måltavlor för diabetesbehandling och leda till att behandling bättre kan anpassas till den individuella patienten.

Anna Nordström, Umeå universitet, 230 000 kr

Projekttitel

6000 steg för bättre hälsa - Livsstilsförändring under 12 månader

Projektsammanfattning

Typ 2-diabetes (T2D) är en sjukdom som förkortar livslängden och påverkar livskvaliteten negativt. Det är vanligare hos överviktiga och fysiskt inaktiva personer och prevalensen ökar med åldern. Behandling av T2D inkluderar motion och livsstilsförändringar, men att följa dessa rekommendationer är svårt visar tidigare studier. Det behövs därför mer lättförståeliga och mätbara aktivitetsmål för att skapa förutsättningar för livsstilsförändringar hos diabetespatienter. Vi har tidigare visat att ett dagligt stegmål på 6000 steg minskar den relativa risken för T2D med 50% och detta stegmål kan således eventuellt utgöra en bra hälsorekommendation.

Vi föreslår här en interventionsstudie för äldre individer med typ 2-diabetes och nedsatt glukostolerans (prediabetes), med målet att öka den fysiska aktiviteten. Under en 12-månadersperiod uppmuntras deltagarna att öka sin fysiska aktivitet genom att nå 6000 steg/dag och därtill erbjuds ett assisterande beteendeprogram inriktat på förbättringar mot en hållbar livsstil. En applikation till



smartphones kommer även att utvecklas i samband med interventionsstudien i syfte att underlätta dokumentation och efterföljelse av det dagliga steg målet.

Det förväntade utfallet för deltagarna är ökad daglig fysisk aktivitet, viktninskning, förbättrad glukoskänslighet och livskvalitet. Dessutom har denna studie potential att verifiera effekten av en fysisk aktivitet rekommendation för äldre vuxna med T2D som är begriplig, relevant och lätt att mäta.

Björn Pasternak, Karolinska Institutet, 230 000 kr

Projekttitel

Risk för missbildningar, dödföddhet och neonatal död kopplat till diabetes under graviditet

Projektsammanfattning

Diabetes hos den gravida kvinnan är förenat med ökad risk för allvarliga komplikationer. Dock återstår mycket osäkerhet som hindrar att befintlig kunskap kan översättas till klinisk praxis och dessutom saknas data som speglar aktuella förhållanden i Sverige. Genom att använda nationella hälsodata och kvalitetsregister ämnar vi genomföra en kohortstudie baserad på alla förlossningar i Sverige under en 24-årsperiod (1992-2015), motsvarande en kohortstorlek på 2,5 miljoner mor-barnpar. Vårt mål är att undersöka om såväl typ 1 och typ 2 diabetes, som graviditetsdiabetes, är kopplat till ökad risk för medfödda missbildningar samt studera hur sambandet mellan diabetesjukdomens allvarlighetsgrad och missbildningar ser ut. Vidare kommer vi undersöka kopplingen mellan diabetes och dödföddhet samt död under nyföddhetsperioden. Vårt projekt har utmärkt statistisk styrka för att upptäcka också små riskökningar och kartlägga samband i detalj, och förväntas bidra med viktig ny kunskap av betydelse för klinisk praxis såväl i Sverige som i övriga världen.

Jorge Ruas, Karolinska Institutet, 230 000 kr

Projekttitel

Anti-diabetes och anti-fetma effekter av GPR35 aktivering

Projektsammanfattning

Fysisk träning kan spela en viktig roll i förebyggande och behandling av många sjukdomar såsom diabetes, fetma, depression, neurodegeneration, och cancer. Vi har identifierat en ny biokemisk mekanism, aktiverad i tränad skelettmuskel, som förändrar tryptofan metabolism och skyddar mot stressinducerad depression. Denna mekanism aktiveras i möss och människor av aerob träning och resulterar i förhöjda cirkulerande kynurensyra (Kyna) nivåer. Vi har undersökt om förhöjda plasma Kyna nivåer påverkar perifera vävnader och identifierade en skelettmuskel till fettvävnad "crosstalk" som resulterar i ökad energiförbrukning och minskad fetma. Vi kommer att undersöka de mekanismer som förmedlar Kyna-inducerad energiförbrukning genom att använda en kombination av in vitro och in vivo-metoder. Framför allt kommer vi att utvärdera betydelsen av kandidat GPCR som Kyna receptorer genom att använda helkroppsspecifika knockoutmöss. Dessa fynd identifiera nya molekyler som skulle kunna bli föremål för framtida anti-diabetes och anti-fetma behandlingar.

Åke Lernmark, Lunds Universitet, 230 000 kr

Projekttitel

Autoantigen och deras autoantikroppar för att förutsäga och förebygga autoimmun (typ 1) diabetes

Projektsammanfattning

Det övergripande målet är att bestämma ö-cellsautoantikroppars förmåga att förutsäga den kliniska diagnosen av typ 1 diabetes samt att utveckla metoder att förebygga sjukdomen. Sedan 2000 följer vi nära 2000 barn in DiPiS och nära 1800 barn i TEDDY studien. Barn med IAA har autoantikroppar som



kan reagera med både insulin (B kedjan) och med INS-IGF2 (B kedjan), ett nytt autoantigen i autoimmun typ 1 diabetes. Displaceringsförsök med kallt insulin visar att barn kan ha autoantikroppar som reagerar med bägge autoantigen och vi analyserar betydelsen av dessa autoantikroppar för utveckling av diabetes.

Vi har påliknande sätt upptäckt att nyinsjuknade typ 1 diabetes-patienter har autoantikroppar som reagerar med trunkeerat GAD65 (95 amino syror N-terminalt är bortplockade). Autoantikroppar mot trunkeerat GAD65 analyseras hos barn med förhöjd ärftlig risk för att se om dessa autoantikroppar ökar risken för typ 1 diabetes eftersom de också kan uppträda hos barn med DQ8/8 genotyp som normalt ökar risken för IAA. Hos barn med förhöjd ärftlig risk för typ 1 diabetes och som har följts sedan födseln och med olika antal autoantikroppar analyserar vi uttrycket av HLA-DR och DQ i antigen presenterade celler för att testa hypotesen att expression av HLA klass II protein är relaterat till risken för klinisk diagnos av diabetes. Det saknas studier som tar reda på om uttrycket av antigen-presenterande molekyler är ett användbart mått för att utveckla metoder att förebygga sjukdomen.