

PhD Student Mette Ludwig

Place of enrolment: University of Copenhagen, Faculty of Health and Medical Science
Principal supervisor: Tune H. Pers, The Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Section for Metabolic Genetics, University of Copenhagen

Title of project: Deciphering type 2 diabetes remission using single cell transcriptomics, epigenetics and human genetics

ABSTRACT

In humans, bariatric surgery is the only treatment leading to sustained diabetes remission. In rodent models of type 2 diabetes, it was recently shown that a single intracerebroventricular injection of fibroblast growth factor-1 (FGF1) induces long-lasting remission of hyperglycemia. Multiple lines of evidence point towards a key role of the brain in glucose regulation and in particular areas in the hypothalamus and hindbrain have been identified as key regulators of glucose metabolism.

The focus of this PhD project is to identify cell type-specific molecular mechanisms underlying diabetes remission. To approach this goal, I will generate single cell transcriptional and open chromatin atlases of selected areas in the mouse hypothalamus and hindbrain following FGF1-, bariatric surgery- and glucagon-like peptide-1-induced diabetes remission. By integrating the resulting single cell atlases with existing human genome-wide associations study results for diabetes and glycemic traits, I plan to identify cell type-specific gene networks potentially modulating diabetes risk and remission in humans. In addition, I will construct polygenic risk scores from publicly available and in-house longitudinal population-based cohorts to establish whether these cell type-specific gene networks can predict a broad range of individual-level diabetes and glycemic traits.

The expected outcomes of this PhD project are an overview of the mouse multi cell type regulatory programs underlying glucose control and sustained diabetes remission, and an assessment of their likely importance in humans.

ABSTRAKT

Hos mennesker er bariatrisk kirurgi den eneste behandlingsform, der fører til vedvarig diabetesremission. I gnavermodeller for type 2 diabetes er det for nyligt blevet vist, at en enkelt intracerebroventrikulær injektion af fibroblast growth factor-1 (FGF1) inducerer langvarig remission af hyperglykæmi. Flere studier peger på hjernen som en central spiller i glukoseregulering, og i særdeleshed er områder i hypothalamus og baghjernen blevet identificeret som vigtige regulatorer af glukosemetabolisme.

Dette ph.d.-projekt fokuserer på at belyse de celletypespecifikke molekulære mekanismer, der fører til diabetesremission. For at forfølge dette mål, vil jeg generere enkeltcelle-atlaser af transkriptomet såvel som epigenomet af udpegede områder i hypothalamus og baghjernen fra mus efter FGF1-, bariatrisk kirurgisk- eller glucagon-like peptide-1-induceret diabetesremission. Ved at integrere disse enkeltcelle-atlaser med resultater fra human-genetiske associationsstudier for diabetiske og glykæmiske træk vil jeg identificere celletypespecifikke gen-netværk, der er associeret med diabetesrisiko og -remission hos mennesker. Derudover vil jeg konstruere polygeniske risikoscorer baserende på data fra både offentligt tilgængelige og danske longitudinale populationsbaserede kohorter. Disse analyser har til formål at fastslå om de celletypespecifikke gen-netværk kan forudsige en bred vifte af diabetiske og glykæmiske træk på individniveau.

De forventede resultater af dette ph.d.-projekt er således et overblik over de multicelletype-regulatoriske programmer i mus, der er involveret i glukosekontrol og vedvarig diabetesremission samt en validering af disses mulige betydning hos mennesker.