

PhD Student Xiaoli Hu, MSc

Place of enrolment: Aarhus University, Faculty of Health Sciences

Principal supervisor: Professor Jens Randel Nyengaard, Aarhus University, Core Center for Molecular Morphology

Title of project: Mechanisms behind neuropathic pain in Type 1 diabetes: a translational research project

ABSTRACT

Diabetic polyneuropathy (DPN) is a common potentially disabling complication of diabetes that can either be painless or painful. Painful DPN can be devastating as treatment of neuropathic pain is far from optimal, with many patients receiving inadequate treatment. Decreased intraepidermal nerve fiber density (IENFD) in skin biopsies is the quantitative gold standard in diagnosing DPN and additional morphological changes such as axonal swellings on the remaining fibers are also observed. However, a better understanding of how the overall decreased density of IENFs, as well as if and how different types of nerve fibers contribute to the development of neuropathic pain is much needed. Only when these structure-function relationships are understood, can novel targeted therapeutics be developed for DPN. This project, therefore, aims to understand better the mechanisms behind neuropathic pain and why some, but not all, patients with type 1 diabetes (T1D) develop neuropathic pain. This will be done by 1) addressing the impacts of neuronal activities of nociceptors and A β -fibers on nociceptive hypersensitivity and spontaneous pain in a longitudinal manner by using T1D mice model and 2) by using a large panel of potential biomarkers of neuropathic pain on skin biopsies from human diabetic patients and by meticulously analyze morphological changes of the nerve fibers that give rise to the painful symptoms and other structures in the skin in humans. Supported by an international collaboration between some of the world's leading research groups within DPN, this project will:

- 1) Relate detailed functions of small (C-/A δ -fibers) and large (A β -fibers) sensory axons on neuropathic pain, including mechanical/thermal hypersensitivity and chronic pain, both at early and late diabetic onset stages, by using optogenetics on streptozotocin induced T1D mice.
- 2) Identify biomarkers of neuropathic pain and thereby novel treatment targets by using a large panel of validated antibodies on skin biopsies from well characterized cohorts of patients with type 1 diabetes, painless type 1 diabetic polyneuropathy (T1DPN), and painful T1DPN.
- 3) Reveal the clinical significance of axonal swellings in type 1 diabetes by comparing axonal swelling ratios between the aforementioned patient groups and by describing what these swellings consist of by using electron tomography.

ABSTRAKT

En stor del af patienter med diabetes bliver ramt af skader på deres nerver, der kan være svært invaliderende på grund af voldsomme neuropatiske smerter og autonom dysfunktion. Sygdommen, som bliver kaldt diabetisk neuropati (DPN), kendetegnes ved et nedsat antal tynde nervefibre i de yderste lag af huden eller færre af disse nervefibre. Patienter, der lider af DPN, kan have forstyrrelse af de tynde nervetråde med nedsat smerte- og

temperaturfølelse og øget reaktion på ellers ikke-smertefuld berøring. Dette skyldes en beskadigelse af de små nervefibre (tynde myeliniserede A-delta og umyeliniserede C fibre), men op mod 90% af patienterne har et fald i såkaldt intraepidermal nervefibertæthed fra hudbiopsier, som er den kvantitative guldstandard ved diagnosticering af DPN. Yderligere morfologiske forandringer, som f.eks. axonale udposninger på de resterende fibre ses også ofte. En bedre forståelse af, hvordan den samlede nedsatte tæthed af nervefibre samt om og hvordan forskellige typer af nervefibre bidrager til udviklingen af neuropatiske smerter er nødvendig. Først når disse struktur-funktionelle relationer er forstået, kan nye målrettede terapeutiske midler udvikles til DPN. Dette projekt sigter derfor mod bedre at forstå mekanismerne bag neuropatiske smerter, og hvorfor nogle, men ikke alle patienter med type 1 diabetes (T1D) udvikler disse smerter. Vi ønsker med dette forsøg at undersøge 1) virkningerne af neuronale aktiviteter på nervefibrene hypersensitivitet og spontane smerter ved anvendelse af type 1 diabetes musemodel og 2) anvendelse af et stort panel af potentielle biomarkører for neuropatiske smerter på hudbiopsier fra diabetespatienter og omhyggeligt analysere morfologiske ændringer af nervefibrene. Understøttet af et internationalt samarbejde mellem nogle af verdens førende forskningsgrupper inden for DPN, vil dette projekt:

- 1) Beskrive i detaljer funktioner af små og store sensoriske nervefibre og deres relation til neuropatiske smerter ved hjælp af optogenetik på streptozotocin-inducerede type 1 diabetes mus.
- 2) Identificere biomarkører af neuropatiske smerter og derved nye behandlingsmål ved at anvende et stort panel af antistoffer på hudbiopsier fra patienter med type 1 diabetes, smertefri type 1 diabetisk polyneuropati og smertefuld type 1 diabetisk polyneuropati.
- 3) Undersøge den kliniske signifikans af axonale udposninger i type 1 diabetes ved at sammenligne antallet af hævelser mellem de ovennævnte patientgrupper og ved at beskrive hvad disse udposninger består af ved anvendelse af elektrontomografi.

Det forventes at forsøgene vil gøre det muligt for os at forstå bedre hvorfor nogle, men ikke alle diabetes patienter udvikler neuropatiske smerter og dermed, på sigt, hjælpe til ved udviklingen af bedre behandlingsmuligheder for patienter med diabetisk neuropati. Forsøget forventes at være til nytte for fremtidige patienter og for videnskaben.