

**Bevillingsmodtager** Johan Onslev, MD, PhD

---

**Ansættelsessted** Københavns Universitet, Institut for Idræt og Ernæring

---

**Seniorforsker** Jørgen Wojtaszewski, Københavns Universitet, Institut for Idræt og Ernæring

---

**Projekttitle** From correlation to causation: Illuminating the role of mTORC1 signaling in muscle insulin action in man

---

## Lægmandsresumé

Udbredelsen af type II diabetes stiger løbende, hvilket øger behovet for nye behandlingsmetoder. Muskulaturen optager det meste af glukosen ved høj insulinkoncentration og spiller således også en særlig rolle i forhold til opretholdelse af de normale blodglukoseniveauer. Derfor er det ikke overraskende, at særligt insulinresistens i muskulaturen har vist sig at være vigtigt for udviklingen af type II diabetes. På trods af muskulaturens centrale rolle er der dog stadig ingen farmakologiske behandlinger, der er målrettet at øge insulins virkning i skeletmuskulaturen. Vi har for nylig påvist en overraskende korrelation mellem signalering igennem et vigtigt enzym kaldet mTORC1 og virkningen af insulin på glukoseoptagelsen i muskulaturen, som vi har publiceret i det anerkendte tidsskrift, Nature Biotechnology. Af afgørende betydning er nu at bekræfte at der er en årsagssammenhæng mellem mTORC1 signalering og insulins virkning. Ligeledes ønsker vi at finde bevis for at nedsat signalering gennem mTORC1 er associerede med muskulær insulin resistens som ses hos overvægtige personer og personer med type II diabetes. Dette projekt har således til formål : 1) at transformere korrelation til kausalitet ved hjælp af lægemidlet rapamycin. Rapamycin er udviklet til at hæmme afvisning af organer efter transplantation ved hjælp af selektiv hæmning af mTORC1-aktiviteten. Dette giver os en unik mulighed for at undersøge effekten af hæmning af mTORC1-signalering på insulineffekten på muskulær glukoseoptagelsen i mennesker. 2) Via avancerede undersøgelser i muskelbiopsier at identificere de nøgleproteiner, der er essentielle for glukoseoptagelsen i muskulaturen og derved skabe et molekylært atlas, hvorpå fremtidens farmakologiske behandling af insulinresistens i muskulatur kan baseres. 3) Via insulinstimuleringsmetoder og muskelbiopsier i tre selvstændige kohorter bekræfte sammenhængen mellem insulinresistens og hæmnet mTORC1-signalering i personer med type II diabetes samt adskille virkningen af isoleret overvægt fra virkningen af type II diabetes på mTORC1-signalering.

Formål 1) og 2) undersøger vi i første omgang i raske unge forsøgspersoner igennem to forsøgsdage, hvor de indtager henholdsvis rapamycin og placebomedicin. Ved at applicere invasive metoder såsom kateteranlæggelse i femoralvene og -arterie med udtagning af muskelbiopsier med og uden rapamycin, muliggør vi at måle den direkte effekt af mTORC1-signalering på glukoseoptagelsen. Disse funktionelle mål for insulins virkning i muskulaturen i mennesker kombinerer vi, igennem et samarbejde med Associate Professor Sean Humphrey, med nyskabende muskelanalyser, der kortlægger effekten af hæmning af mTORC1-signalering på tusindvis af proteiners interaktioner i musklen. Ved at sammenholde disse analyser med vores funktionelle og muskelspecifikke mål, kan vi identificere de muskulære molekyler, der er vigtigst for mTORC1-signalerings rolle i virkningen af insulin. Dette vil samtidig give os mulighed for at udpege de muskulære molekyler, som fremtidens farmakologiske behandlinger kan baseres på i behandlingen af insulinresistens i type II diabetes. For at undersøge formål 3) har vi i gang sat et samarbejde med læge og professor Kurt Højlund hvor vi rekruttere en kohorte af slanke, en kohorte af raske overvægtige og en kohorte er forsøgspersoner med type II diabetes. Disse kohorter undersøges nærmere med kvantificering af glukoseoptagelsen ved insulinstimulering samt udtagelse af muskelbiopsier før og efter insulinstimulering. Dette vil gøre det muligt at bekræfte at mTORC1-signaleringen er kompromiteret i insulinresistente personer med type II diabetes. Samtidig muliggør kohorterne at isolere effekten af overvægt i sig selv fra effekten af type II diabetes.

Ved hjælp af invasive forsøg med funktionelle mål i mennesker vil nærværende projekt bidrage med at identificere hidtil ukendte kausale sammenhænge mellem insulinresistens i muskulaturen og mTORC1-signalering i raske forsøgspersoner. En sammenhæng som desuden også valideres i personer med type II diabetes. Samtidig udgør forsøgets brede kortlægning af rapamycins effekter i muskulaturen under insulinstimulering et molekylært fundament, hvorpå fremtidens typer af farmakologiske behandlinger til insulinresistens i type II diabetes potentielt kan baseres.