

Bevillingsmodtager Dr Edmund Hugh Battey

Ansættelsessted Biomedicinsk Institut, Københavns Universitet

Seniorforsker Lykke Sylow

Projekttitel RhoA and YAP: regulators and new targets in skeletal muscle insulin sensitivity

Lægmandsresumé

Skeletmuskulaturen er vores største organ og er også afgørende for vores stofskifte og sundhed. Efter et måltid mad udskilles hormonet insulin. Insulinet sikrer, at muskelcellerne optager glukosen fra maden. Insulin aktiverer en meget kompleks signalvej i musklerne, som resulterer i, at en glukosetransportør indsættes i musklernes celleoverflade. Denne glukosetransportør virker som en dør. Når døren åbnes, kan glucosen komme ind i muskelcellen. Uden insulins virkning er døren lukket, og glukosen kan ikke komme ind i musklerne, som resulterer i forhøjet blodsukker.

For mange mennesker virker insulin ikke optimalt. Hos patienter med type 2-diabetes (T2D) er nedsat insulinfølsomhed i skeletmuskulaturen en grundlæggende problematik. Døren i muskelcellerne åbner ikke selvom insulinet er der. Da størstedelen af glukose optages i musklerne, medfører dette en forringelse af kroppens evne til at regulere glukoseoptagelsen, hvorfor blodsukkeret stiger. For patienter med T2D medfører dårlig glukose regulering og et højt blodsukker, en betydelig øget risiko for diabetiske komplikationer, som f.eks. diabetisk nyresygdom, øjensygdom og nervesygdom. Hvis vi kan genetablere insulins effekt på musklerne, kan vi forbedre prognosen markant hos patienter med type 2 diabetes. Dog findes der på nuværende tidspunkt ingen medicin, som direkte forbedrer insulins virkning i skeletmuskulaturen. Det manglende fremskridt skyldes at vi endnu ikke har klarlagt den komplekse signalvej, der regulerer insulinstimuleret glukoseoptagelse. Vi kender ikke signalet til at åbne døren.

Mit projekt vil udvide vores forståelse af, hvordan insulinstimuleret glukoseoptagelse reguleres i musklerne. Dette vil vi gøre ved at studere en gruppe molekulære kontakter (kaldet Rho GTPaser), som mine data tyder på er en nøglekomponent til den komplekse signalvej, der regulerer insulinstimuleret glukoseoptagelse. Vi vil bruge muskelceller fra mennesker og diabetiske mus til at klarlægge om disse Rho GTPaser fungerer som kontakter som åbner døren i musklerne så glucosen kan komme ind. Vi vil identificere nye måder at aktivere disse kontakter for at genoprette en korrekt glukoseoptagelse i musklerne hos personer med T2D.



Nuværende behandlingsmetoder for T2D er begrænset til at øge insulinproduktionen. Men vi må også finde nye redskaber til at få insulinet til at virke på muskelcellerne. At opnå grundlæggende indsigter i reguleringen af Rho GTPaser kan danne baggrund for ny behandling, som kan ændre dette nuværende behandlingsparadigme og inkludere behandlingsmuligheder for insulinfølsomhed i skeletmuskulaturen. Fundne fra mit projekt vil derfor kunne bidrage til at takle den store og stigende byrde af T2D, samt andre tilstande forbundet med nedsat insulinfølsomhed, såsom aldring, fedme, kræft og hjerte-kar-sygdomme.