

SKAL ÅRSAGEN TIL DIABETES FINDES I HJERNEN?

TUNE PERS

LEKTOR VED NOVO NORDISK FOUNDATION CENTER FOR BASIC METABOLIC RESEARCH, DET SUNDHEDSVIDENSKABELIGE FAKULTET, KØBENHAVNS UNIVERSITET OG SENIORFORSKER VED STATENS SERUM INSTITUT, EPIDEMIOLOGISK AFDELING

Type 2 diabetes er en kronisk sygdom, der kan have livstruende følgetilstande som eksempelvis blodpropper i hjerte og hjerne, nyresvigt og blindhed. Diabetes diagnosticeres ud fra ens blodsukkerværdier. Blodsukkeret, også kaldet glukose, er kroppens primære energikilde og bliver optaget af eksempelvis muskel- og fedtceller ved hjælp af signalering fra insulinmolekylet, som produceres i bugspytkirtlen.



FOTO: PIXABAY

Type 2 diabetes opstår ved, at insulinproduktionen i bugspytkirtlen ikke længere kan kompensere for cellernes nedsatte evne til at optage glukosemolekylerne. I Danmark er omtrent fem procent af befolkningen diagnosticeret med type 2 diabetes og dermed i farezonen for at udvikle en række alvorlige følgesygdomme.

Til dags dato har forskningen i type 2 diabetes resulteret i mere end 158.000 videnskabelige publikationer (figur 1), og siden 2005 har den amerikanske fødevare- og lægemiddelforvaltning godkendt mere end 40 nye anti-diabetes præparater (Edelman & Polonsky, 2017). På trods af disse enorme ressourcer, som er blevet investeret i både forskning og udvikling af nye diabetes-præparater, er op til halvdelen af alle diabetes patienters blodsukkerniveauer ikke velregulerede (ibid.), og behandlingen kræver et relativt hyppigt indtag af medicin.

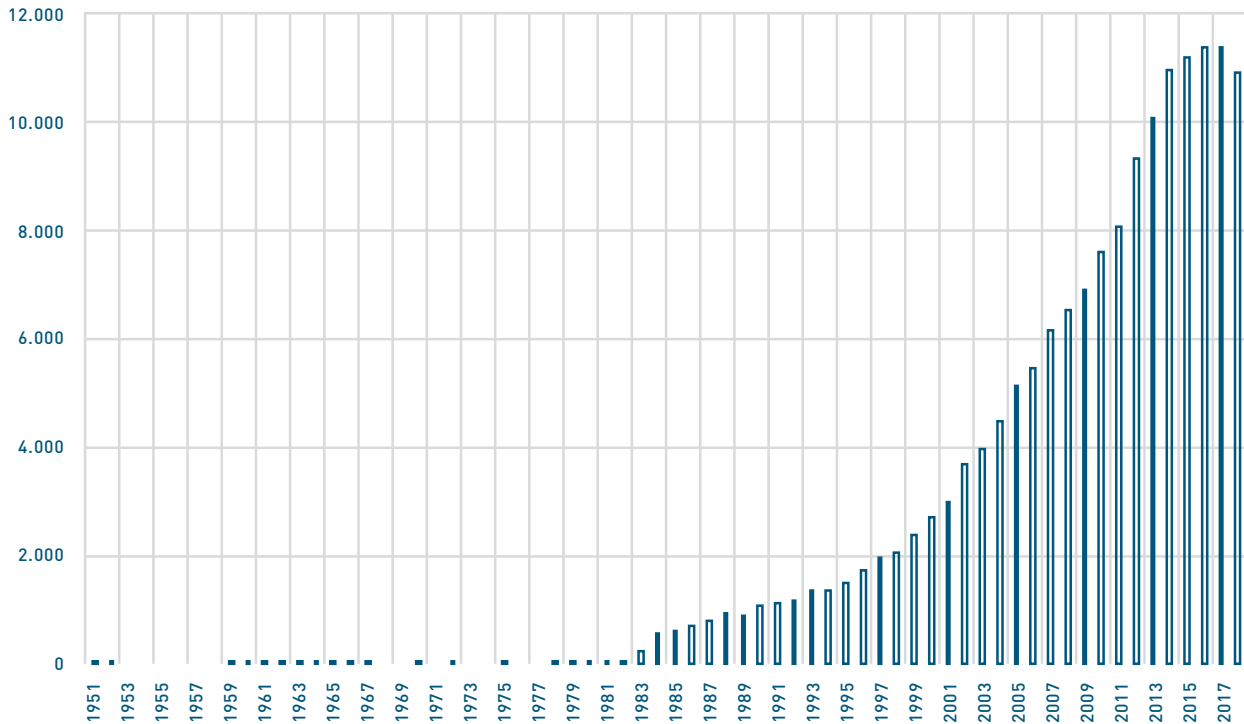
Gastrisk bypass er den eneste behandlingsform, som gør det muligt at kurere type 2 diabetes ved ét indgreb – blot få timer efter operationen er patienten ofte på magisk vis

kureret for diabetes. Selvom de bagvedliggende mekanismer for effekten af gastrisk bypass stadig er ukendte, og behandlingsformen på grund af dens invasive karakter typisk begrænses til patienter, der lider af ekstrem overvægt, ansporer denne "mirakelkur" alligevel til omtanke: Når vi efter årtiers forskning indenfor diabetes stadig står med så mange udfordringer for en succesfuld patientbehandling, kunne det så skyldes, at vi behandler sygdomssymptomerne, snarere end roden af problemet?

I 2016 publicerede en amerikansk forskergruppe et yderst bemærkelsesværdigt studie. I diabetiske mus sprøjtede de et væksthormon, som går under forkortelsen FGF1, direkte ind i en af hjernens ventrikler og kunne påvise, at musene efter en enkelt injektion blev permanent kureret for deres diabetes. Dette resultat har vakt stor opsigt, da hjernen ikke har været tillagt særlig stor betydning i behandlingen af diabetes.

Marie Bentsen, som på dette tidspunkt var ansat i min forskningsgruppe, besluttede sig

Tune Pers og hans forskningsgruppe arbejder på, at vi i fremtiden kan behandle diabetes med ét ikke-invasivt indgreb.



Oversigt over antal videnskabelige type 2 diabetes artikler publiceret i perioden fra 1951 til 2017.

for at undersøge nærmere, hvordan en enkelt indsprøjtning af FGF1-stoffet i musehjernen kunne kurere diabetes. Efter at have fået etisk godkendelse til forsøgene, opererede Marie, med hjælp fra en anden gruppe på Metabolismecentret, kanyler ind i 12 musehjernener. Dette er en operation, som kræver høj præcision, da området, vi sigtede efter, kun udgør få procent af musehjernen, som i sig selv ikke vejer mere end et halvt gram. Marie var mit første gruppe-medlem, som lavede museforsøg. Min daværende forskningsgruppe bestod primært af intelligente "regnedrenge", som var dygtige til teori og beregninger, men de var ikke vant til at arbejde med pipetter og dyr. Heldigvis lykkedes operationerne, og få dage senere gav vi seks af musene FGF1-hormonet, mens de resterende mus fik indsprøjtet saltvand som kontrol.

Efter fem dage så vi den samme diabetesremission, som den amerikanske forskergruppe havde opdaget; de FGF1 behandlede mus havde normale blodsukkerværdier, mens musene behandlet med en saltvandsindsprøjtning fortsat havde forhøjet blodsukker. Efter fem dage isolerede vi musehjerne og benyttede en ny teknik, som jeg havde implementeret i samarbejde med mine samarbejdspartnere professor Thue Schwartz og Birgitte Kornum (ligeledes medlem af DUA) til at identificere

netværk af gener, som synes at blive aktiveret af FGF1 hormonet. Vi fokuserede på et hjerneområde kaldet hypothalamus, som er kendt for at spille en fremtrædende rolle i regulering af svær overvægt.

Maries snilde fingre viste sig effektive. Jo mere vi analyserede på genekspressionsdataen, jo tydeligere blev de celletype-specifikke biologiske processer i hypothalamus, som vi siden hen har fundet ud af, bliver aktiveret af stoffet. I løbet af processen havde vi kontaktet professoren fra den amerikanske forskergruppe, Michael W. Schwartz, og i dag, omtrent halvandet år senere, er Marie på postdoc-ophold i hans laboratorium på University of Seattle, og vi er ved at færdiggøre en videnskabelig artikel, som beskriver vores fund.

Sandsynligheden for, at det lykkes os at finde ud af, hvilke ændringer der skal til, for at hjernen på vedvarende vis kan kurere diabetes, er ikke stor. Det afholder os dog ikke fra at kaste os ud i det ukendte – det er her, vi finder den uendelige kilde af energi, der skal til for at finde svaret på de store spørgsmål. Måske vores aktuelle og kommende fund en dag i fremtiden vil føre til, at vi kan forebygge diabetes og svær overvægt, eller kan nøjes med ét enkeltstående ikke-invasivt indgreb.

Referencer
Edelman, S. V., & Polonsky, W. H. (2017). Type 2 diabetes in the real world: The elusive nature of glycaemic control. *Diabetes Care*, 40(11), 1425-1432. <https://doi.org/10.2337/dc16-1974>