

Mekanismer inblandade i destruktion och återhämtning hos insulin-producerande celler i typ I-diabetes.

Institutionen för vårdvetenskap och sociologi
Ansvarig: Jenny Larsson
jeylan@hig.se

Bakgrund

Trots omfattande forskning är patogenesen för typ I-diabetes fortfarande ganska okänd. För tillfället tror man att det är en autoimmun reaktion som förstör de insulinproducerande β -cellerna i bukspottkörteln. De senaste tre decennierna har förstörelsen av β -cellerna föreslagits medieras av bland annat virus, specifika toxiner, autoreaktiva antikroppar, makrofager, T-celler, cytokiner, kväveoxid samt fria syreradikaler.

En tänkbar bov i dramat är som sagt cytokinerna, främst de proinflammatoriska såsom interleukin-1 β , TNF- α och interferon- γ . Langerhanska öar från bukspottkörteln som utsatts för dessa cytokiner *in vitro* får nedsatt β -cellsfunktion vilket orsakas av bildandet av kväveoxid med hjälp av inducerbart kväveoxidsyntas (iNOS), och leder slutligen till dödliga cellskador.

Efter vissa typer av skador kan β -cellernas funktion återfås. Detta påstående grundar sig på experiment där β -celler exponerats för cytotoxiska ämnen och cytokiner *in vitro*, på β -celler som tagits från så kallade NOD-möss, och på kliniska observationer av varierande β -cellsfunktion hos människor. Dessutom beter sig inte β -celler bara som passiva offer när de utsätts för skadliga ämnen utan beroende på genuttryck och β -cellernas funktionella aktivitet kan slutresultatet påverkas.

I experiment har man visat att ett hjärta som utsätts för syrebrist före en inducerad infarkt får mindre skador. Detta fenomen kallas för ischemisk prekonditionering (IPC) och tros medieras av mitokondriella kaliumkanaler, vars existens dock återstår att påvisa. Langerhanska öar i bukspottkörteln som förbehandlats med kaliumkanalöppnare (KCO) är inte lika känsliga för funktionsnedsättning till följd av behandling med olika toxiska ämnen såsom streptozotocin, alloxan, interleukin-1 β och natriumnitroprussid. Denna skyddande effekt av KCO tycks vara relaterad till en minskad mitokondriell membranpotential. KCO har också visats kunna öka blodgenomströmningen i både bukspottkörteln och de enskilda öarna.

Syfte

Syftet med projektet är att undersöka om en IPC-liknande reaktion kan ske också i insulinproducerande celler och att utforska hur detta skulle kunna påverka β -celler som utsätts för cytotoxiska ämnen.

Specifika frågeställningar

- A. Inducerar kaliumkanalöppnare ischemisk preconditionering i β -celler?
- B. Via vilka mekanismer skyddar KCO mot nedsatt β -cellsfunktion *in vitro*?
- C. Kan KCO motverka β -cellförförstörelse i modeller av typ I-diabetes?
- D. Kan IPC induceras i Langerhanska öar *in vivo*?

Forskningen utförs i samarbete med professor Stellan Sandler och medarbetare på Institutionen för medicinsk cellbiologi, Uppsala universitet.