

Studien har tagits fram med stöd från Jordbruksverket/Djurskyddsmyndigheten.

Beta-cell modeller för diabetesforskning: Förbättring av existerande metodologi och studier av beta-cell lipotoxicitet

Cecilia Holm, Lunds universitet

Varför vissa människor utvecklar typ II-diabetes är idag okänt, men det är väl dokumenterat att sjukdomen har ett starkt samband med fetma. Individer med stora fettdepåer har ökade halter av fettsyror (FS) i blodet, något som har visats påverka kroppens insulinproducerande celler – de Langerhanska öarnas b-celler – på ett sådant sätt att de blir sämre på att utsöndra insulin och till slut kan dö. Exakt vad som sker inuti b-cellen är inte känt, men den påverkan FS har på b-celler tros vara en viktig delprocess vid utvecklandet av TIID. För att undersöka om b-cellens förmåga att tåla FA skulle kunna förbättras togs två b-cellinjer fram från en existerande musmodell: en cellinje som överuttrycker enzymet hormonkänsligt lipas, HKL (bHKL), och en cellinje med normalt HKL-uttryck (bnorm). bnorm togs fram också i syftet att kunna användas som en b-cellinje med bättre egenskaper än den nuvarande mest använda muscellinjen (MIN6).

När bHKL och bnorm utsattes för olika halter av FS och glukos ("blodsocker") visade det sig att bHKL överlevde i högre utsträckning i närvaro av FS än vad bnorm gjorde. Efter 72 timmar i närvaro av FS och höga halter glukos var också insulinutsöndringen fortfarande normal och helt beroende av mängden tillsatt glukos hos bHKL, medan bnorm efter samma behandling utsöndrade för mycket insulin vid låga glukoshalter och inte svarade alls på höga halter glukos, d.v.s. bnorm hade förlorat sin förmåga att reglera glukoshalten i omgivningen genom att utsöndra en anpassad dos insulin.

I experiment där b-cellinjerna exponerades för FA och höga glukoshalter i 72 h varpå mängden upplagrat fett inuti b-cellerna mättes, visade det sig att bnorm - men inte bHKL - ackumulerade fett intracellulärt under de 72 timmarna. När genuttrycket av enzymer som kontrollerar fettinlagring och fettmobilisering (utöver HKL) analyserades kunde inga ytterligare skillnader påvisas mellan cellinjerna. Däremot befanns enzymet stearoyl-CoA-desaturas 1 (SCD-1) vara uttryckt i en större mängd i bHKL-cellerna. Detta enzym omvandlar mättade FS till omättade, vilket har visats vara mindre toxiskt för b-celler än enbart mättade eller enbart omättade fettsyror. Regleringen av genuttrycket går bl.a. via en kolesterolkänslig transkriptionsfaktor, vilket kan vara den bakomliggande mekanismen för resistensen mot FS-förgiftning hos bHKL då HKL är det enda kända enzymet i b-celler som kan frisätta kolesterol från cellens depåer av kolesterolstrar. Om detta verkligen är den bakomliggande mekanismen för FS-resistens hos bHKL måste dock kartläggas genom ytterligare experiment.