

**Bevillingsmodtager** Mathilde Sonne Søndergaard

---

**Institution** Københavns Universitet, det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

---

**Hovedvejleder** Thomas Mandrup-Poulsen, Københavns Universitet,  
Biomedicinsk Institut

---

**Projekttitel** The PAS domain of  $K_v11.1$ : Have we PASsed on a novel cardiac-safe therapeutic target in type 2 diabetes?

---

### Lægmandsresumé

Type 2 diabetes og hjertekarsygdom er tæt associerede til hinanden. Personer med type 2 diabetes har en øget risiko for at udvikle hjertekarsygdom, og ligeledes har forskning vist, at personer med hjertesygdommen Langt QT Syndrom har en betydelig større risiko for at få diabetes. En af de hyppigste årsager til Langt QT Syndrom er mutationer i kaliumkanalen  $K_v11.1$ .  $K_v11.1$  sidder i hjertecellernes membran og transporterer kaliumioner ud af cellen, hvilket er vigtigt for opretholdelsen af hjertets muskelcellers normale elektriske aktivitet. Visse individer med mutationer i denne kanal har udover Langt QT syndrom også en øget insulinudskillelse, hvilket indikerer, at kanalen også spiller en rolle for funktionen af bugspytkirtlens insulinproducerende celler, kaldet beta-celler. Da årsagen til udviklingen af type 2 diabetes er en utilstrækkelig produktion af insulin i forhold til kroppens behov, kunne man derfor forsøge at manipulere  $K_v11.1$  til at øge insulinudskillelsen som en ny måde at behandle diabetes på, men dette er ikke blevet undersøgt endnu på grund af potentielle bivirkninger i hjertet. Resultater fra vores laboratorium indikerer dog, at kun individer med mutationer i det såkaldte Per-Arnt-Sim (PAS) domæne af  $K_v11.1$  har en ændret insulinudskillelse. Dette område af kanalen, der findes på indersiden af cellemembranen, transporterer ikke ioner, men er ansvarlig for kontakt til andre proteiner i cellen. Bedre indsigt i PAS domænets rolle i beta-cellerne og i hjertet ville derfor sandsynligvis kunne vejlede udvikling af ny behandling mod type 2 diabetes uden bivirkninger relateret til hjertets elektriske aktivitet. Yderligere åbner dette for undersøgelser af, hvorvidt PAS domænet også udfører andre funktioner i hjertet. Således har studier påvist binding til det område af  $K_v11.1$ , som indeholder PAS domænet, af proteiner involveret i bl.a. opretholdelsen af hjerte-cellernes struktur og sammentrækning. Vores hypotese er derfor, at  $K_v11.1$  regulerer insulinudskillelsen i beta-celler og udfører alternative funktioner i hjertets muskelceller, ikke via transport af ioner, men ved at interagere med andre proteiner gennem sit PAS domæne. Denne hypotese vil vi teste i cellelinjer fra mus og mennesker, som vi vil bruge til først at identificere, hvilke proteiner PAS domænet interagerer med i henholdsvis beta-celler og hjertets

muskelceller, for derefter at undersøge, hvilke funktioner disse proteiner udfører i cellen, og om PAS domænet er involveret i disse funktioner. Til sidst vil vi bruge databaser med data fra mange tusinde mennesker til at undersøge præcist, hvordan mutationer og variationer i  $K_v11.1$  er relateret til forstyrrelser i hjertets elektriske aktivitet og ændrede blodsukkerniveauer. Perspektivet i dette projekt er at identificere en ny sikker behandlingsform mod diabetes og potentielt hjertekarsygdomme, som ikke forventes at have de bivirkninger, som ofte ses med behandlinger målrettet ionkanaler. Projektets resultater forventes dermed at kunne vejlede udvikling af lægemidler, som forhåbentlig vil kunne føre til bedre behandling og prognose af mennesker med type 2 diabetes og hjertekarsygdom, der udgør en stadig voksende sundhedsudfordring i det globale samfund.