

<https://helda.helsinki.fi>

Parkinsonin taudin tutkimus johti kasvutekijän jäljille - suojaako MANF diabetekselta?

Lindahl, Maria

2021

Lindahl , M 2021 , ' Parkinsonin taudin tutkimus johti kasvutekijän jäljille - suojaako MANF diabetekselta? ' , Diabetes ja lääkäri , Vuosikerta. 50 , Nro 3 , Sivut 14-16 . <
https://www.diabetes.fi/files/21709/Diabetes_ja_laakari_3_2021.pdf >

<http://hdl.handle.net/10138/338255>

publishedVersion

Downloaded from Helda, University of Helsinki institutional repository.

This is an electronic reprint of the original article.

This reprint may differ from the original in pagination and typographic detail.

Please cite the original version.

Parkinsonin taudin tutkimus johti kasvutekijän jäljille – Suojaako MANF diabetekselta?

Filosofian tohtori, dosentti Maria Lindahl sai Diabetestutkimussäätiön kaksivuotisen 55 000 euron apurahan. Hänen tutkimusryhmänsä tavoitteena on selvittää, voiko hermokasvutekijä MANF saada insuliinia tuottavat beetasolut elpymään.

Tyypin 1 diabeteksessa elimistön omat immuunisolut tuhoavat asteittain haiman insuliinia tuottavat beetasolut. Tuhoutumiseen johtavan prosessin aikana immuunisolut aiheuttavat muun muassa proinflammatoristen sytokiinien välityksellä beetasolujen solulimakalvoston stressin eli ER (*endoplasmic reticulum*)-stressin.

Solulimakalvostossa tuotetaan lähes kaikki solukalvoon päätyvät sekä solusta eritettävät proteiinit. Sillä on myös tärkeä rooli solujen rasva-aineiden valmistuksessa. ER-stressi tarkoittaa tilaa, jossa proteiinien laskostumistarve ylittää solulimakalvoston kapasiteetin (1).

Laskostumattomat tai väärin laskostuneet proteiinit käynnistävät solussa UPR:ksi (*unfolded protein response*) kutsutun signaalointireitin, joka pyrkii vähentämään solulimakalvoston proteiinikuormaa ja ER-stressiä.

Beetasolut tuottavat ja erittävät suuria määriä insuliinia. Siksi ne ovat erityisen herkkiä ER-stressille ja UPR-signaalointireitin aktivoimiselle. Itse asiassa tyypin 1 ja tyypin 2 diabeteksessa beetasolujen UPR-signaalointi voimistuu, ja tilanteen pitkittyessä UPR-signaalointireitti käynnistää solukuoleman (1-2).

ER-stressissä kolme eri UPR-reittiä aktivoituvat solulimakalvostossa sijaitsevien UPR-reseptoreiden IRE1, PERK ja ATF6 välityksellä. Nämä reitit lähettävät signaaleja solun sytoplasmaan ja tumaan. Tämä johtaa proteiinisynteesin väliaikaiseen pysähtymiseen, lisääntyneeseen proteiinien laskostumista edesauttavien kaitsijaproteiinien kaperonien (*chaperon*) tuotantoon sekä lisääntyneeseen laskostumattomien proteiinien hajottamiseen.

MARIA LINDAHL



FT, vanhempi tutkija
Biotekniikan Instituutti, HiLIFE
Helsingin yliopisto
maria.lindahl@helsinki.fi

Huomio kiinnittyy hermokasvutekijöihin

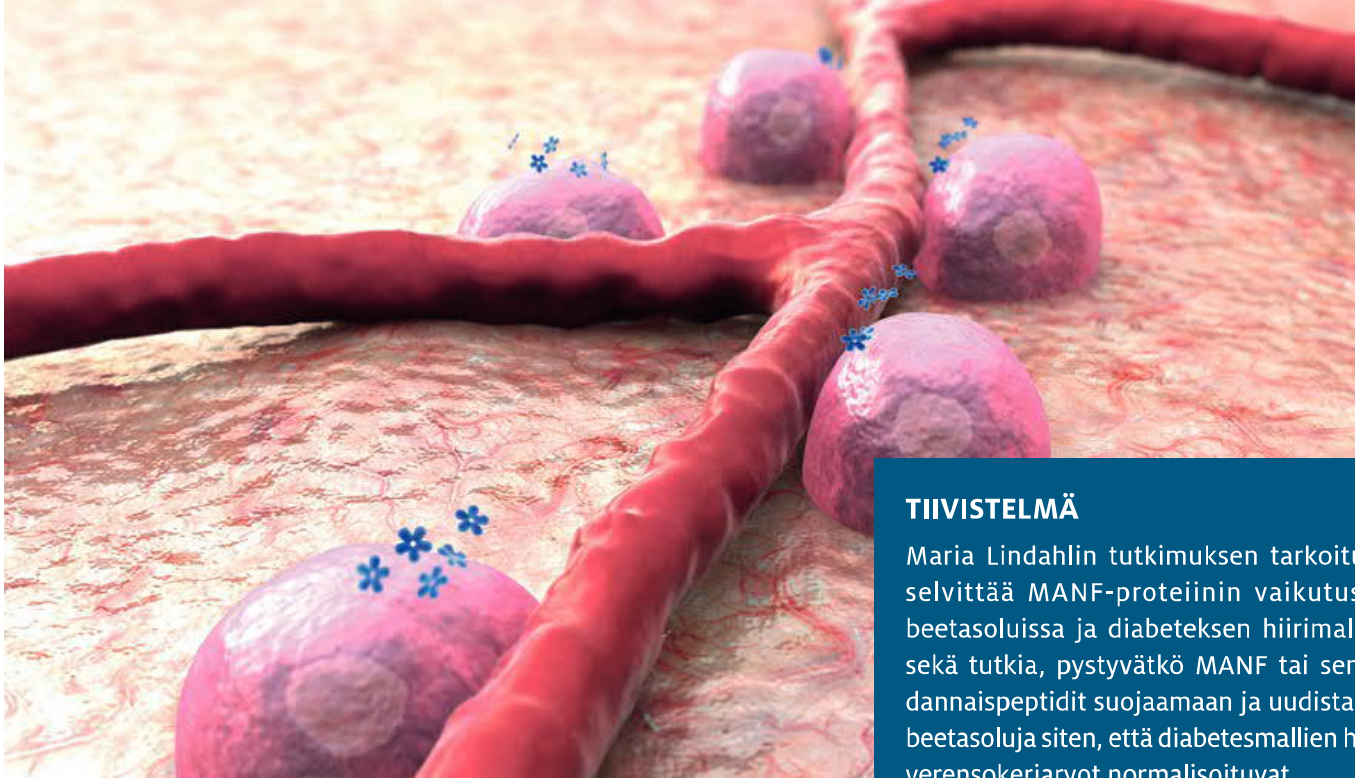
Parhailaan etsitään kuumeisesti lääkkeitä, jotka suojaavat beetasoluja ER-stressiltä ja edistävät diabetespotilaiden omien beetasolujen uusiutumista ja sitä kautta ylläpitävät fysiologista insuliinin tuotantoa ja vapautumista vereen (3).

Mart Saarman ryhmä, joka toimii Helsingin yliopiston Biotekniikan instituutissa, löysi noin 15 vuotta sitten uuden hermokasvutekijän nimeltä CDNF (*cerebral dopamine neurotrophic factor*). Osoittautui, että se suojaa keskiaivojen dopamiinisoluja rappeutumiselta Parkinsonin taudin (PD) eläinmalleissa (4). Sittemmin CDNF-hermokasvutekijällä on tehty ensimmäisen kliinisen 1–2 vaiheen kokeita PD-potilailla, jotka sairastavat pitkälle edennyttä tautia. Ensimmäiset tulokset osoittavat, että CDNF on siedetty ja turvallinen. On myös viitteitä siitä, että CDNF-lääkeaiho voi suojata dopamiinisoluja, hidastaa taudin etenemistä ja lievittää taudin oireita (<https://herantis.com/press-releases/>).

CDNF ilmenee luontaisesti pienissä määrin useimmissa ihmisen ja hiiren kudoksissa. CDNF-proteiinin toiminnan tutkimiseksi kehitimme poistogeenisiä CDNF-hiiriä. Poistogeenisille CDNF-hiirille kehittyi vähitellen ikääntyessä suoliston ja keskiaivojen dopamiinisolujen häiriöitä, jotka muistuttavat PD:n varhaisvaihetta (5).

MANF (*mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor*) on CDNF-perheeseen kuuluva, monessa kudoksessa laajasti ilmentyvä proteiini, jolla on todettu samankaltainen soluja suojaava vaikutus kuin CDNF:llä (4).

Tutkimusryhmän yllätykseksi Maria Lindahlin kehittämät MANF-poistogeeniset hiiret sairastuivat nuorena diabetekseen. Tutkijat havaitsivat, että MANF-proteiini on välttämätön haiman Langerhansin



Kuva: Shutterstock

saarekkeiden insuliinia tuottavien solujen eloonjäämiseksi ja jakautumiseksi (6-7). MANF-proteiinin poisto hiirten beetasoluista johtaa insuliinipuutosdiabetekseen, ja hiirten elinikä lyhenee huomattavasti.

Beetasolujen hidastuneen jakautumisen ja kuoleman osoitettiin johtuvan jatkuvasta ER-stressistä ja tärkeimpien UPR-reseptoreiden IRE1:n, PERK:n ja ATF6:n aktivaatiosta näissä hiirissä. Tämä havainto vahvisti ensimmäistä kertaa MANF-proteiinin tärkeän roolin solulimakalvoston ER-stressin säätelijänä proteiinhomeostaasisa *in vivo*. Toisaalta rekombinanttiproteiini MANF:n lisäys saarekesoluviljelmiin edistää beetasolujen jakautumista ja suojaa ER-stressin ja sytokiinien aiheuttamalta beetasolujen kuolemalta *in vitro* (6-8).

Osoitimme myös geeniterapialla tyypin 1 diabeteksen hiirimallissa, että MANF-proteiinin yli-ilmentäminen beetasoluissa lisää beetasolujen uusiutumista ja estää beetasolunmyrky streptozotosiinin aiheuttamia solukuolemia (6).

Tärkeä ketjureaktio selviää

Professori **Andrew Hattersleyn** (Exeterin yliopisto, Iso-Britannia) ja professori **Timo Otonkosken** (Helsingin yliopisto) laboratorioiden välinen uusi yhteistyötutkimuksemme osoitti MANF-proteiinin tärkeän merkityksen ihmisen beetasoluille. Tutkijat löysivät genomisekvenssoinnilla MANF-geenin inaktivoivan mutaation kahdelta lapsuudessa diabetekseen sairastuneelta (9). Näillä potilailla on vastaavasti kuin MANF-poistogeenisillä hiirillä muitakin häiriöitä,

TIIVISTELMÄ

Maria Lindahlin tutkimuksen tarkoitus on selvittää MANF-proteiinin vaikutustapa beetasoluissa ja diabeteksen hiirimalleissa sekä tutkia, pystyvätkö MANF tai sen johdannaispeptidit suojaamaan ja uudistamaan beetasoluja siten, että diabetesmallien hiirten verensokeriarvot normalisoituvat.

Tämän jälkeen tähtäimessä on kehittää diabetesta sairastavien ihmisten hoitoon lääke, joka MANF:n tapaan vähentää beetasolujen ER-stressiä ja edesauttaa niiden jakautumista ja toimintaa.

Tutkimusryhmän yllätykseksi Maria Lindahlin kehittämät MANF-poistogeeniset hiiret sairastuivat nuorena diabetekseen.

kuten pienikasvuisuus, kuurous ja neurologisia häiriöitä. Lisäksi tutkijat osoittivat kantasoluista erilaistuneilla beetasoluilla, joista oli poistettu MANF, että diabetes johtui beetasolujen lisääntyneestä ER-stressistä ja että ER-stressi johti puolestaan insuliinin vähentyneeseen eritykseen (9).

Tyypin 1 diabeteksen hiirimalleissa on osoitettu, että diabetes voidaan estää ja parantaa erityisillä pienimolekyylisillä yhdisteillä, jotka sitovat ja siten hiljentävät UPR-reseptori IRE1:n toimintaa (3). Laboratoriossamme Mart Saarman ryhmä on hiljattain osoittanut, että MANF sitoutuu voimakkaasti IRE1-reseptoriin ja estää siten IRE1-oligomerisaation sekä aktivaation solulinjassa ja Parkinsonin taudin eläinmallissa. Siten MANF todennäköisesti pystyy estämään IRE1:sta johtuvan terminaalisen UPR:n ja solukuoleman (10).

Koska MANF sitoutuu myös PERK- ja ATF6-UPR-reseptoreihin, uskomme että MANF ja sen johdannaiset pystyvät vähentämään tehokkaasti ER-stressiä, siitä johtuvaa lisääntynyttä inflammaatiiovastetta ja beetasolujen kuolemaa. Tämä voisi johtaa beetasolujen elpymiseen tyypin 1 diabeteksessa.

Tutkimuksessamme haemme vastauksia kysymyksiin: 1) Pystyykö MANF vähentämällä UPR-reseptoreiden aktivaatiota estämään terminaalisen UPR:n ja

beetasolukuoleman hiiren tyyppin 1 diabetes -mallissa ja primaaribeetasoluviljelmissä? 2) Pystyykö MANF vähentämällä UPR-reseptoreiden aktivaation lisäämään beetasolujen regeneraatiota *in vitro* primaaribeetasoluissa ja *in vivo* tyyppin 1 diabetes -hiirimallissa?

Tulemme tutkimuksessamme käyttämään Akita-hiirimallia, jonka hiirille kehittyy insuliinigeenin mutaatiosta johtuvan insuliinin laskostumisvirheen takia diabetes. Mutaatio johtaa beetasolujen krooniseen ER-stressiin. Tulemme hoitamaan diabeettisia hiiriä MANF:illa. Kontrollilääkkeenä hiirille annetaan entuudestaan tunnettua yhdistettä, jonka tiedetään suojaavan hiiriä diabetekselta, mutta joka ei sovellu ihmisille (3).

Lisäksi meillä on käytettävissämme toimimaton MANF-proteiini, josta on poistettu IRE1-reseptoriin sitova osa (10). Tulemme tutkimuksissamme käyttämään myös kehittämiämme transgeenisiiä hiiriä, joiden beetasoluissa ilmentyy ylimäärin MANF-proteiinia.

Tuloksia luvassa asteittain ja viimeistään 2023

Tutkimushanke toteutetaan vuosina 2021–2023 Mart Saarman laboratoriossa Biotekniikan instituutissa ja Viikin biokeskuksessa Helsingin yliopistossa yhteistyössä Mart Saarman ryhmän kanssa. Hankkeeseen osallistuu tohtoriopiskelija **Huini Li** sekä osa-aikainen jatko-opiskelija.

Tutkimus on osa Maria Lindahlin ohjaamaa Suomen Akatemian tutkimusprojektia, jossa pyritään

osoittamaan, että MANF-proteiini on uusi tekijä, josta mahdollisesti voidaan kehittää lääke sekä tyyppin 1 että tyyppin 2 diabeteksen hoitoon. [O](#)

Kirjallisuus

1. Eizirik D, Pasquali L, & Cnop M. Pancreatic betacells in type 1 and type2 diabetes. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:349-362.
2. Cnop M, Toivonen S, Igoillo-Esteve M ym. Endoplasmic reticulum stress and eIF2alpha phosphorylation: The Achilles heel of pancreatic beta cells. *Mol Metab* 2017;6(9):1024-1039.
3. Ghosh R, Colon-Negron K & Papa FR. Endoplasmic reticulum stress, degeneration of pancreatic islet betacells, and therapeutic modulation of the unfolded protein response in diabetes. *Mol Metabol* 2019;27:S60-S68.
4. Lindahl M, Saarma M and Lindholm P. Unconventional neurotrophic factors CDFN and MANF: Structure, physiological functions and therapeutic potential. *Neurobiol Dis* 2017;97(Pt B):90-102.
5. Lindahl M, Chalazonitis A, Palm E, ym. Cerebral Dopamine Neurotrophic Factor-deficiency leads to degeneration of enteric neurons and altered brain dopamine neuronal function in mice. *Neurobiol Dis.* 2020;134. 104696.
6. Lindahl M, Danilova T, Palm E ym. MANF is indispensable for the proliferation and survival of pancreatic β -cells. *Cell Rep* 2014;7:366-75.
7. Danilova T, Belevich I, Li H ym. MANF is required for the postnatal expansion and maintenance of pancreatic betacell mass in mice. *Diabetes* 2019;68(1):66-80.
8. Hakonen E, Chandra V, Fogarty CL ym. MANF protects human pancreatic beta cells against stress-induced cell death. *Diabetologia* 2018;61(10):2202-2214.
9. Montaser H, Patel KA, Balboa D, ym., Loss of MANF causes childhood onset syndromic diabetes due to increased endoplasmic reticulum stress. *Diabetes* 2021; 70 (4): 1006-1018.
10. Kovaleva V, Yu L-Y, Ivanova L ym. MANF regulates unfolded protein response and neuronal survival through its ER-located receptor IRE1 α . Preprint Sept 2020 *BioRxiv*, doi: 10.1101/2020.09.22.307744.

Diabetestutkimussäätiön suurapurahat Kirsi Pietiläiselle ja Jussi Pihlajamäelle

Diabetestutkimussäätiö myönsi kaikkiaan 550 000 euroa apurahoja yhteensä 20 tutkijalle tai tutkimusryhmälle. Professorit Kirsi Pietiläinen Helsingin yliopistosta ja Jussi Pihlajamäki Itä-Suomen yliopistosta saivat kumpikin kaksivuotiset 110 000 euron suurapurahat.

Pietiläisen tutkimusryhmä tutkii apurahalla rasvakudoksen mitokondrioiden vajaatoimintaa sekä lihavuuden ja ikääntymisen aiheuttamaa insuliiniresistenssiä. Pihlajamäen ryhmä käyttää apurahan digitaaliseen interventioon tyyppin 2 diabeteksen ehkäisyssä.

Kaksivuotiset 55 000 euron apurahat myönnettiin filosofian tohtori, dosentti **Maria Lindahlille** sekä psykologian tohtori **Katri Räikköselle** Helsingin yliopistoon.

Tyyppin 2 diabeteksen tutkimus kiinnosti eniten

Diabetestutkimussäätiö sai hakemuksia yhteensä 73 kappaletta. Niistä 50 kohdistui tyyppin 2 diabeteksen

tutkimukseen, 29 tyyppin 1 diabeteksen tutkimukseen, 6 raskausdiabeteksen tutkimukseen ja 7 muuhun diabetestutkimukseen. Yksi hakemus voi liittyä useampaan kuin yhteen diabetestyyppiin.

Kaikkien apurahan saaneiden nimet on julkaistu Diabetestutkimussäätiön sivulla osoitteessa: www.diabetestutkimus.fi/apurahat_tutkijoille/myonnetyt_apurahat/apurahat_2021

Seuraavan kerran apurahoja voi hakea tammikuussa 2022.