

Förekomsten av typ 2-diabetes ökar i Sverige och i resten av världen, och drabbar ca 5% av befolkningen i Sverige. Detta medför betydande kostnader för samhället och lidande för individen. Hos personer med typ 2-diabetes, föreligger störningar i såväl insulinfrisättning som insulinproduktion. Skelettmuskulaturen är ett viktigt målorgan för insulinets metabola effekter, och ett nedsatt insulinsvar i muskeln bidrar till utveckling av typ 2 diabetes. Oftast minskar muskelmassan när vi åldras, och att bibehålla muskelmassa är viktigt inte bara för att det hjälper till att upprätthålla sockermetabolismen, men även för att minska fallrisk och leva självständigt. Det är välkänt att fysisk aktivitet kan förebygga utvecklandet av typ 2 diabetes och att fysisk aktivitet leder till såväl förbättrad insulinkänslighet som bibehållande av muskelmassa. Vår forskning syftar till att förstå hur den fysiskt aktiva muskeln förändras på ett molekylärt plan så att muskeln svarar bättre på insulin och förbättrar förmågan att ta upp och förbränna socker. Dels undersöker vi vad som händer i muskeln, och dels de olika faktorer och metaboliter som muskeln frisätter som svar på fysisk aktivitet. En ökad insikt i dessa processer kan ge nya angreppsvinklar för behandling av metabola sjukdomar och förbättra insulinkänsligheten.

Ett fokusområde är att förstå hur mikroRNA molekyler bidrar till att reglera skelettmuskeln tillväxt, ämnesomsättning och insulinkänslighet. mikroRNA är nyligen upptäckta korta RNA molekyler som visats kunna reglera hur ett flertal olika gener fungerar. Varje mikroRNA variant kan samtidigt reglera ett flertal andra geners funktion. Detta betyder att förändring i ett mikroRNA kan ha en stor effekt på funktionen i hela vävnaden. För att identifiera vilka mikroRNA som kan vara av betydelse för skelettmuskeln tillväxt, ämnesomsättning och insulinkänslighet använder vi så kallad "omics" analys (när alla gener/proteiner eller metaboliter mäts samtidigt på ett förutsättningslöst sätt) för att jämföra mikroRNA i muskel från personer med typ 2 diabetes och normalglukostoleranta personer. Vi jämför också mikroRNA i blodomloppet från dessa två grupper. Eftersom fysisk aktivitet kan öka insulinkänsligheten och hjälpa till att bibehålla muskelmassan studerar vi också muskel från personer före och efter träning. När vi har identifierat intressanta mikroRNA studerar vi om dessa mikroRNA kontrollerar funktioner som förbättrar skelettmuskeln tillväxt, ämnesomsättning eller insulinkänslighet. Identifiering av dessa mikroRNA, och av de cellulära funktioner som de kontrollerar kan möjliggöra nya angreppsvinklar som leder till nya behandlingsalternativ för att bibehålla muskelmassan, minska insulinresistens, typ 2 diabetes och metabol sjukdom.



Anna Krook  
Professor, Institutionen för fysiologi och farmakologi  
Karolinska Institutet

08 5248 7834  
Anna.Krook@ki.se

## Anna Krook Forskningspresentation

1. RJ Sjögren, B Egan, M Katayama, JR Zierath, A Krook (2015) Temporal analysis of reciprocal miRNA-mRNA expression patterns predicts regulatory networks during differentiation in human skeletal muscle cells *Physiol Genom* 47:45-57
2. M Katayama, RJ Sjögren, B Egan, A Krook (2015) miRNA let-7 expression is regulated by glucose and TNF-alpha by a remote upstream promoter. *Biochem J* 472(2):147-56
3. J Massart, M Katayama, A Krook (2016) microManaging glucose and lipid metabolism in skeletal muscle: Role of microRNAs. *Biochim Biophys Acta*. 2016 (16)30129-9
4. NJ Pillon, A Krook (2017) Innate immune receptors in skeletal muscle metabolism. *Exp Cell Res* S0014-4827(17)30088-5
5. J Massart, RJO Sjögren, L Lundell, JM Mudry, N Franck, DJ O’Gorman, B Egan, JR Zierath, A Krook (2017) Altered miRNA-29 Expression in Type 2 Diabetes Influences Glucose and Lipid Metabolism in Skeletal Muscle. *Diabetes* 66:1807-1818
6. F Mashili, KL Ramaiya, J Lutale, M Njelekela, F Francis, JR Zierath A Krook Adiposity is a key correlate of circulating fibroblast growth factor 21 levels in African males with or without type 2 diabetes mellitus *In press Journal of Obesity*