

Strategiplan for CMRC, 2004-2006.

Baggrund:

I kraft af en række tænksomme og ihærdige danske forskeres individuelle indsats blev i de første tre fjerdedele af det tyvende århundrede gjort en række fundamentale iagttagelser inden for det muskel- og arbejdsfysiologiske felt. Gradvist skabtes et særligt stærkt internationalt renommé og samtidig en bredere interesse for området dels blandt biologisk orienterede akademikere i Danmark og dels mere alment i befolkningen. Herved skabtes fundamentet for en stærk dansk videnskabelig tradition for muskelfysiologisk forskning.

De personer, der bidrog til denne udvikling kom dels fra det Naturvidenskabelige (f.eks. Krogh, Hohwu-Christensen, Hansen, Asmussen, Marius Nielsen og Bodil Nielsen) og dels fra det Lægevidenskabelige Fakultet (f.eks. Lindhard, Lundsgård, Kruhøffer, Bøje, Bang, Buchtal, Errebo-Knudsen og Prætorius Clausen). Interessen for feltet var således repræsenteret blandt markante undervisere inden for biologi, idrætsteori og medicin og også blandt klinikere, hvilket har betydet, at de teoretisk-eksperimentelle landvindinger har haft særlig let ved at blive implementeret i praktisk sammenhæng, f.eks. hos idræts- og motionsudøvende raske personer samt ved behandling af patienter f.eks. med sukkersyge eller behov for fysisk rehabilitering.

I 1994 valgte den nyoprettede Danmarks Grundforskningsfond så at etablere Copenhagen Muscle Research Centre (CMRC) som et "center of excellence" byggende på det fundament, som var skabt ved de to fakulteter. Det "murstensløse" forskningssamarbejde mellem fakulteterne omfattede også Rigshospitalet/H:S og viste sig at være meget frugtbar. Da Grundforskningsfondens med udgangen af 2003 ikke havde mulighed for at støtte CMRC længere, valgte fakulteterne og H:S under indtryk af de opnåede resultater og i logisk konsekvens af det historiske forløb at sikre CMRC's videreførelse gennem fælles økonomisk støtte i foreløbig tre år.

Den overordnede vision for det videreførte CMRC bliver at udnytte det potentiale, der er skabt i centrets første 10 år, til at udbygge centrets frontlinjeposition inden for en række centrale områder vedrørende musklernes biologi og dennes betydning for den øvrige organisme. Fokus vil fortsat være på basalvidenskabelige spørgsmål og mekanismer, men samtidig vil opnås informationer af høj relevans for idræts- og motionsudøvelse samt for forebyggelse og behandling af sygdomme.

Nedenfor er kort skildret det fortsættende CMRC's aktiviteter. De er arbitrært inddelt i områder, for hvilke de med initialer angivne seniore forskere er ansvarlige. Områderne indgår imidlertid, som det vil fremgå, i et dynamisk samspil. Fremstillingen tilsigter overblik, hvorfor detaljer og videnskabelig dokumentation er søgt undgået. Overalt vil blive udført undersøgelser på alle eksperimentelle niveauer fra det integrerede raske eller syge menneske over forsøg med rotter og mus, herunder genmodificerede sådanne, til undersøgelser på isolerede organer, celler og subcellulære strukturer.

Forskningsområder:

1. Regulation af kulhydrat og fedtmetabolisme. Relationen til insulinfølsomhed/-resistens og type 2 diabetes (EAR,BK,JW, BSt,TP,FD,HG,JH,HP).

Vi vil kortlægge de molekulære signaleringsmekanismer, ved hvilke henholdsvis insulin og muskelsammentrækning fremmer muskelcellernes glukoseoptagelse og glykogendeponering. De involverede signalmolekyler og enzymer vil blive defineret og deres angrebspunkter i muskelcellerne lokaliseret. Endvidere vil signaleringsmekanismernes regulation på genniveau blive belyst. Disse emner har umiddelbar relation til insulinresistens og type 2 diabetes og vil også blive belyst under anvendelse af dyr og mennesker, der har eller er disponeret for disse lidelser. Muskelcellernes fedtmetabolisme synes imidlertid også at være af betydning for insulinresistens, og denne sammenhæng vil blive udforsket samtidig med, at uafklarede forhold vedrørende muskelcellernes optagelse af forskellige former for fedt fra blodet og mobilisering af intramuskulært depotfedt samt vedrørende samspillet mellem kulhydrat og fedtomsætning vil blive belyst. Fedtafgivelse fra intraabdominalt fedtvæv spiller tilsyneladende en særlig rolle for udvikling af insulinresistens. Da fysisk træning kan afhjælpe insulinresistens, vil vi også interessere os for, om træning indvirker på metabolismen i menneskers intraabdominale fedtvæv. Fedtvæv kan formentlig påvirke muskelceller på anden måde end gennem fedtafgivelse, i.e. hormonalt, og dette forhold giver en berøringsflade til emnegruppe 3. Ved insulinresistens er den endotelcelleafhængige vasodilatation kompromitteret. For at undersøge dens årsag og fysisk aktivitets indflydelse på den medbestemmes den endotelcelleafhængige vasodilatation i de humanundersøgelser, der udføres vedrørende insulinresistens. Herigennem, og fordi kredsløbsfunktion i det hele er af betydning for både metabolisme og insulinvirkning i muskelceller, opnås samspil med emnegrupperne 4 og 6. Desuden har emnegruppen interessefællesskab med emnegruppe 2 og 5, da disse også beskæftiger sig med regulation af stofskiftet. Blandt de skitserede undersøgelser er grænsen mellem basalvidenskabelige og praktisk anvendelige studier ikke skarp, og det gælder også de planlagte undersøgelser, i hvilke effekt af kostsammensætning og køn udredes. Vi agter imidlertid også at deltage i helt anvendelsesorienterede projekter som undersøgelse af et livsstilsinterventionsprogram på morbidt fede mennesker. Visionen inden for denne emnegruppe er at opnå en detaljeret kortlægning af muskelcellernes metabolisme og fysisk aktivitets indvirkning herpå. Dette kan give et rationelt grundlag for rådgivning i forbindelse med motionsudøvelse f.eks. ved forebyggelse eller behandling af type 2 diabetes og har også farmakologiske perspektiver for fedme og diabetes.

2. Muskelcellers iontransport og dennes betydning for metabolisme, blodgennemstrømning og udmattelse (JB, CJ, YH, HP).

Det interstitielle ionmiljø har formentlig direkte betydning for den lokale kation og dermed muskelgennemblødningen og formentlig også for aktiviteten i musklernes afferente nerver. Endvidere indvirker det intracellulære ionmiljø formentlig på musklernes metabolisme. Vi vil derfor undersøge transporten over muskelcellemembranen af kalium, natrium, brint og laktationer. Vi vil være i stand til at redegøre for eventuelle lokale forskelle i transport mellem forskellige dele af musklen og vil også kunne relatere transporten til muskelfibertypesammensætning samt sammenholde den med gennemblødning, nerveimpulstrafik og metabolisme. Adaptationer i iontransport og de faktorer, der regulerer denne vil blive undersøgt på

både gen- og proteinniveau. Alle eksperimentelle niveauer udnyttes, inklusiv undersøgelser på isolerede mitokondrier. Emnegruppen har udtalte berøringsflader med emnegrupperne 1, 4, 5 og 6.

Visionen for denne emnegruppe er at opnå en bedre forståelse af muskulær præstationsformåen og træthed med henblik på bedre rådgivning om motion og rehabilitering af henholdsvis raske og syge.

3. Hormonsekretion fra fedt- og muskelceller under fysisk aktivitet (BKP, BSt, TP, HG).

I løbet af de sidste 10 år er det blevet slået fast, at fedtceller secernerer hormoner med indflydelse bl.a. på muskelcellerne. Feltet er imidlertid stadig i sin vorden, og det er f.eks. ikke klart, om og i givet fald hvorledes afgiften af forskellige fedtcellehormoner afhænger af akut fysisk aktivitet og træning. Og det er heller ikke klart, hvordan fedtcellehormonerne influerer på de arbejdende muskler. Det er muligt, at en abnorm sekretion af fedtcellehormoner har en væsentlig indflydelse på udvikling af insulinresistens i muskler. Dette vil bl.a. blive undersøgt hos patienter med reumatoid artrit og polymyalgia reumatica. Det er også vigtigt at undersøge, om fysisk træning ændrer hormonsekretionen hos personer, der har eller er disponeret for type 2 diabetes. Disse samt de andre her rejste spørgsmål vil blive belyst af CMRC.

CMRC forskere har endvidere leveret dokumentation for, at også muskelceller, der trækker sig sammen, afgiver hormoner. Vi har nærmere karakteriseret enkelte af disse, men der er god grund til at tro, at der findes mange flere. De vil måske kunne forklare de mange helt eller delvis uforklarede reaktioner, der optræder i tilslutning til fysisk anstrengelse, strækkende sig fra lokale akutte og kroniske kredsløbs- og bindevævsreaktioner til stimulation af vejrtrækningen og leverens glukoseproduktion og hæmning af insulinproduktionen og endog til psykiske fænomener som f.eks. eufori. Kortlægning af musklernes hormonproduktion og regulationen heraf på gen- og proteinniveau samt redegørelse for virkningerne af denne hormonproduktion vil optage CMRC forskere lang tid fremover.

Emnegruppen har berøringsflader med alle øvrige emnegrupper. Dens vision er at bidrage afgørende inden for et helt nyt fysiologisk erkendelsesområde med et stort farmakologisk potentiale.

4. Centralt og perifert kredsløb (NS, BS, YH).

De arterielle baroreceptorers stimulationstærskel ændres under muskelaktivitet, og dette har stor betydning for pulsstigningen og den øgning af sympatisk nerveaktivitet, der bevirker en ændret fordeling af hjertets minutvolumen til fordel for de arbejdende muskler. Vi vil belyse, hvorvidt tærskelændringen induceres gennem direkte nervøs påvirkning fra motoriske centre i centralnervesystemet eller gennem nervøst input fra de arbejdende muskler. Vi vil desuden belyse, hvilke faktorer, der er ansvarlige for den lokale arterioledilatation, som muliggør, at blodgennemstrømningen øges i arbejdende muskler til trods for en øget sympatisk nerveaktivitet til blodkarene. Dette sker i helkropsforsøg, såvel som under anvendelse in vitro af isolerede muskler og blodkar samt muskel- og endotelceller. De enzymer, der bidrager til kardilatation og hæmmer indflydelse af sympatikuksmittere karakteriseres, og der ledes samtidig efter nye

muskelproducerede substanser med samme effekt samt med evne til, ligesom fysisk træning, at øge karnydannelsen. Da den perifere kredsløbsregulation hos patienter med forhøjet blodtryk og type 2 diabetes adskiller sig fra raskes undersøges forholdene hos disse patientkategorier for at afklare årsagen. Emnegruppen har især relation til emnegrupperne 2-6. Eftersom insulin virker kardilaterende, og eftersom insulins virkning på musklernes glukoseoptagelse afhænger af tilførslen til disse af både insulin og glukose har emnegruppen også berøringsflader med emnegruppe 1.

Visionen i denne emnegruppe er at frembringe ny viden, der giver bedre muligheder for at rådgive f.eks. patienter med kredsløbssygdomme om motionsudøvelse, og emnegruppen har endvidere farmakologisk potentiale f.eks. gennem definition af stoffer, der kan medføre blodtryksnedsættelse eller karnydannelse.

5. Studier af patienter med monogene skeletmuskelsygdomme (JV).

Disse patienter har en selektiv mangel på et enkelt protein. De kan derfor, i analogi med knockout dyremodeller, hjælpe i udforskningen af dette proteins betydning, ligesom deres afvigende fænotype i det hele taget giver gode muligheder for at belyse normalfysiologiske spørgsmål. Visse patienttyper har f.eks. en dårlig kulhydratmetabolisme, og det kan dermed ved undersøgelse af disse patienter belyses, i hvor høj grad kulhydratmetabolisme er afgørende for en normal fedtmetabolisme under arbejde. Patienterne kan også have en uforholdsmæssig høj muskelgennemblødning under arbejde, hvilket muliggør belysning af de faktorer, der i det hele taget regulerer muskelgennemblødningen. Udover at belyse sådanne spørgsmål, der har klar relation til emnegrupperne 1,2 og 4, vil vi også uddybe vort fund af, at disse patienter, der oftest har nedsat præstationsformåen, viser sig at have gavn af træning. Vi vil f.eks. undersøge, om træningseffekten kan tilskrives satellitcellerne, og om den kan optimeres ved proteintilførsel.

Visionen i denne emnegruppe er dels at udnytte det store potentiale, som denne patientgruppe rummer med hensyn til at belyse normalfysiologiske forhold, og dels på rationelt grundlag at optimere behandlingen af disse patienter.

6. Interaktionen mellem muskelfunktion og bindevæv. Relationen til dagligdags aktiviteter (MK).

Muskelaktivitet har akut regulatorisk og kronisk adaptiv indflydelse på kollagenomsætningen og den vaskulære kapacitet i det omliggende bindevæv. Vi vil hos raske samt patienter med f.eks. artrose eller under rehabilitering undersøge på gen- og proteinniveau, hvilke vækstfaktorer, cytokiner og enzymer, der er involveret heri. Endvidere vil vi belyse, hvilke træningsregimer, der giver optimale ændringer i såvel muskel- og bindevævsstruktur som funktion under almindelige livsvilkår. Emnegruppen har især berøringsflader til emnegruppe 3 og 4, men har tillige metodefællesskab med alle øvrige emnegrupper.

Visionen i denne emnegruppe er skaffe ny viden om interaktionen mellem muskelfunktion og bindevæv med henblik på optimering af træningsforløb hos raske og syge mennesker.

.....

Vi har nationale og internationale samarbejdspartnere og råder over apparatur og metodik, der tillader, at vi fastholder vor frontlinjeholdning indenfor alle de beskrevne emnegrupper i de næste 3 år. Centrets molekylærbiologiske og massespektrometriske (stabil isotop) core faciliteter vil være involveret i alle emnegrupper i større eller mindre grad, ligesom de på Panum Institutet og på AKI hørende konfokal mikroskopi og fibertypningsfaciliteter kan forventes at få bred søgning.

Øvrige initiativer:

For at leve op til den overordnede vision (se Baggrund) vil vi fortsætte med at holde regelmæssige interne seminarer og desuden fortsat søge at arrangere internationale symposier inden for vore interesseområder. Vort internationale netværk er ved at blive yderligere styrket gennem et formelt samarbejde bl.a. om forskerudveksling med muskelfysiologiske laboratorier ved universiteter i Canada (Guelph), Australien (Melbourne) og Holland (Maastricht). Det internationale samarbejde vil også blive styrket gennem invitation af udlændinge til ophold her og støtte til vore yngre forskeres besøg ved udenlandske laboratorier. Vi vil gerne opretholde og udbygge en fremtrædende rolle indenfor ph.d.-uddannelsen dels gennem afholdelse af kurser og især ved tilknytning af ph.d.-studerende til vore laboratorier. Med henblik på rekruttering vil vi afsætte midler til igangsætningsstipendier.

På CMRC's vegne, Henrik Galbo, 20.11.2003.

.....
Forkortelser.

Ansatte ved HS: BS (Bengt Saltin), NS (Niels Secher), BKP (Bente Klarlund Pedersen), JV (John Vissing), MK (Michael Kjær), HG (Henrik Galbo).

Ansatte ved AKI/IFI: EAR (Erik Arne Richter), BK (Bente Kiens), JB (Jens Bangsbo), YH (Ylva Hellsten), CJ (Carsten Juel), HP (Henriette Pilegaard), JW (Jørgen Wojtaszewski).

Ansatte ved Panum Institutet: FD (Flemming Dela), TP (Thorkil Ploug), BSt (Bente Stallknecht), JH (Jørn Wulff Helge).