

Populärvetenskaplig resultatsammanfattning för projekt finansierat av Ekhagastiftelsen

Populärvetenskaplig resultatsammanfattning ska lämnas inom 3 månader efter projektslut.

Diarienummer:	2022-14
Projekttitel:	Samspelet mellan kost och bakterier i kontroll av diabetes typ 2
Anslagsmottagare:	Professor Jon Lundberg
Projektledare/Kontaktperson:	Jon Lundberg
Projektstart:	2023-01-01
Projektslut:	2024-12-31
Totalt av Ekhagastiftelsen beviljade medel:	1400000 SEK

Resultatsammanfattning: (max 1000 ord)

Bakgrund: Kvävemonoxid (NO) är en signalsubstans som bildas av enzym, sk. NO-syntas i våra blodkärl och i andra vävnader. Minskat NO är en viktig orsak till hjärtkärlsjukdom. Vi har funnit en alternativ bildningsväg för NO i kroppen där jonerna nitrat och nitrit reduceras till NO. Bakteriefloren i munnen spelar en överraskande nyckelroll i denna process. NO produktion kan stimuleras genom tillförsel av nitrat via dieten med gynnsamma effekter på metabolism och hjärtkärlfunktion.

Teori och metod: Vi använder såväl djurförsök (möss) samt humanförsök i detta projekt.

För att kunna studera effekterna av kroppsegna bakteriefloren har vi också sterila möss som helt saknar bakterier, sk "germfree mice". Med avancerad utrustning mäter vi de olika NO-relaterade substanserna NO, nitrat, nitrit, DNIC, Heme-NO och S-nitrosothioloer.

Resultat: Vi visar bla att helt vanlig antiseptisk munsköljvätska hos möss påverkar fett- och protein-upptag i tarmen på så sätt att dessa djur får färre diabetesliknande symptom (mindre kroppsfett, högre insulinkänslighet) i respons till en onyttig s.k. Western diet med högt innehåll av socker och fett. Dessa resultat var mycket oväntade men väldigt intressanta. Vi går nu vidare för att se hur munhålans bakterier påverkar tarmfloran och absorption av näringsämnen samt betydelsen av nitrat och nitrit i denna process.

I det vi själva anser vara det mest spännande projektet visar vi att bakterier i munhåla/tarm gör om dietärt nitrat och sk icke-hemjärn till en substans som heter di-nitrosyl iron complex (DNIC) (ref g nedan). Matar vi möss med nitrat o järn stiger vävnadsnivåerna av DNIC och djur som saknar bakterier (sk germfree) kan inte göra DNIC. Viktigast av allt är att DNICs är biologiskt högaktiva och nitrat+järn kobinationen ger ett starkt skydd mot uppkomst av diabetes typ 2-liknande symptom i möss som matats med onyttig fett-och kolhydratrik mat, en sk "western diet".

Betydelse: genom att studera samspelet mellan kosten och munhålans och tarmens bakterier hoppas vi finna nya ledtrådar till förebyggande och behandling av metabola sjukdomar som typ 2 diabetes. Vi hoppas kunna visa att intag av nitrat och järn leder till bildning av DNIC hos människa och att detta har skyddande effekter för uppkomst av typ 2 diabetes. Rent epidemiologiskt stämmer det att så skulle kunna ske då ett par av de största kostkällorna till nitrat och icke-hemjärn är bladgrönsaker och nötter, vilka är skyddande.

Publikationer:

- a. Antibacterial mouthwash alters gut microbiome, reducing nutrient absorption and fat accumulation in Western diet-fed mice. Carvalho LRRA, Boeder AM, Shimari M, Kleschyov AL, Esberg A, Johansson I, Weitzberg E, Lundberg JO, Carlstrom M. **Sci Rep.** 2024 Feb 18;14(1):4025.
- b. Stimulation of Erythrocyte Soluble Guanylyl Cyclase Induces cGMP Export and Cardioprotection in Type 2 Diabetes. Jiao T, Collado A, Mahdi A, Tengbom J, Tratsiakovich Y, Milne GT, Alvarsson M, Lundberg JO, Zhou Z, Yang J, Pernow J. **JACC Basic Transl Sci.** 2023 Aug 21;8(8):907-918.
- c. NO-ferroheme is a signaling entity in the vasculature. Kleschyov AL, Zhuge Z, Schiffer TA, Guimarães DD, Zhang G, Montenegro MF, Tesse A, Weitzberg E, Carlström M, Lundberg JO. **Nature Chem Biol.** 2023 Oct;19(10):1267-1275.
- d. Hypoxic erythrocytes mediate cardioprotection through activation of soluble guanylate cyclase and release of cyclic GMP. Yang J, Sundqvist ML, Zheng X, Jiao T, Collado A, Tratsiakovich Y, Mahdi A, Tengbom J, Mergia E, Catrina SB, Zhou Z, Carlström M, Akaike T, Cortese-Krott MM, Weitzberg E, Lundberg JO*, Pernow J*. **J Clin Invest.** 2023 Sep 1;133(17):e167693. * shared senior authors.
- e. Nitric oxide signaling in health and disease. Lundberg JO, Weitzberg E. **Cell.** 2022 Aug 4;185(16):2853-2878.
- f. Nitric Oxide Signaling and Regulation in the Cardiovascular System: Recent Advances. Carlstrom M, Weitzberg E, Lundberg JO. **Pharmacological Reviews.** 2024 Oct 16;76(6):1038-1062.
- g. Gut microbiota generate dinitrosyl-iron complexes with cardiovascular and metabolic benefits. **Manuscript submitted under review.** Andrei L. Kleschyov, Miho Shimari, Tomas A. Schiffer, Sander van Riet, Gianluigi Pironti, Zhengbing Zhuge, Drielle D. Guimarães, Gaia Picozzi, Chiara H. Moretti, Lucas R.R.A. Carvalho, Carina Nihlén, Magnus Ingelman-Sundberg, Eddie Weitzberg, Jon O. Lundberg, Mattias Carlström (shared senior authors)