

Motivering till Rolf Luft Award 2024

Professor Dame Commander Frances Ashcroft har gjort den banbrytande upptäckten att nyfödda med diabetes (neonatal diabetes) kan behandlas med tabletter i stället för insulininjektioner och därigenom få förbättrad livskvalitet. Detta gör henne till en mycket värdig pristagare av Rolf Luft Award 2024, säger styrelsen för Rolf Luft Stiftelse för Diabetesforskning

Kort sammanfattning av Dame *Commander* Frances Ashcrofts (professor i fysiologi, Oxford Universitet, England) vetenskapliga forskning

Professor Dame *Commander* Frances Ashcroft upptäckte den ATP-reglerade kaliumkanalen (KATP-kanalen) i insulinproducerande betaceller, en kritisk komponent i signalvägen för stimulerad insulinutsöndringen vid förhöjt blodsocker. Hon upptäckte att stängning av denna kanal initierad av glukosmetabolismen i cellen spelar en viktig roll för insulinfrisättningen. Professor Ashcroft har beskrivit flera mekanismer hur kanalen fungerar på molekylär nivå och likaså dess reglering av nukleotider och sulfonylurea, vilket oberoende glukos verkar direkt på KATP-kanalen.

I samarbete med Andrew Hattersley, tidigare pristagare av Rolf Luft Award, har hon visat att "gain-of-function" mutationer i KATP-kanalgener orsakar neonatal diabetes ("medfödd" diabetes) och har beskrivit de underliggande molekylära mekanismerna. Denna upptäckt har lett till att dessa patienter inte behöver behandlas med insulin utan är välbehandlade med sulfonylurea=SU preparat, vanliga blodsockersänkande mediciner vid typ 2-diabetes. Detta arbete har revolutionerat behandlingen av neonatal diabetes och över 90 % av patienterna har bytt från insulininjektioner till tablettbehandling med SU preparat, vilket avsevärt förbättrat deras kliniska tillstånd och livskvalitet.

I senare studier har professor Ashcroft visat att högt blodsocker vid diabetes försämrar den oxidativa metabolismen i betaceller genom att förändra uttrycket av många metabola gener, och att detta förmedlas av en glykolytisk metabolit (inte glukos i sig). Hon har kunnat visa att om glukosmetabolismen blockeras vid diabetes så förhindras skadliga effekter av högt blodsocker på betacellen. Denna upptäckt kan bidra till en ny behandling för att förhindra förlust av betaceller vid typ 2-diabetes.

Förutom vetenskapliga prestationer är professor Ashcroft också en framstående och hyllad författare. Hon skrev en viktig lärobok, "Ion Channels in Health and Disease" och har även skrivit flera hyllade populärvetenskapliga böcker. I sin bok "The Spark of Life" förklarar Ashcroft hur elektriska signaler är avgörande för livet. I "Life at the Extremes" (som också utkommit på svenska 2002: "Den Yttersta Gränsen", Forum) kopplar Ashcroft ihop extraordinära prestationer av uthållighet med de senaste vetenskapliga rönen, när hon undersöker gränserna för mänsklig överlevnad och de anmärkningsvärda anpassningar som gör att vi kan klara extrema förhållanden.