

Ein Schlüssel mit vielen Zähnen: Wie aus vielen biologischen Signalen neue Therapien gegen Adipositas und Diabetes werden

Moderne Medikamente gegen Adipositas und Typ-2-Diabetes beruhen auf einer einfachen Erkenntnis: Stoffwechselwege werden nicht von einem einzelnen Signal gesteuert, sondern von vielen zugleich.

[Prof. Timo D. Müller](#) ist Direktor des Instituts für Diabetes und Adipositas (IDO) bei Helmholtz Munich sowie Lehrstuhlinhaber an der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU). Gemeinsam mit seinem Team erforscht er, wie sich diese biologischen Mechanismen therapeutisch nutzen lassen - von GLP-1-basierten Wirkstoffen bis zu neuen Hybridmolekülen, die zusätzliche Wirkkomponenten gezielt in bestimmte Zellen bringen.

“In unserer Arbeit geht es darum, besser zu verstehen, wie unser Körper Hunger und Sättigung reguliert und wie das Körpergewicht und Blutzucker beeinflusst”

In den vergangenen Jahren sind „Abnehmspritzen“ immer stärker in den öffentlichen Fokus gerückt. Sie erforschen die biologischen Mechanismen, auf denen solche Medikamente beruhen - aber weit über den Gewichtsverlust hinaus. Was ist der Kern Ihrer Arbeit?

Im Grunde geht es in unserer Arbeit darum, besser zu verstehen, wie unser Körper Hunger und Sättigung reguliert und wie das Körpergewicht und Blutzucker beeinflusst. Das Gehirn verlässt sich dabei nicht auf ein einzelnes Signal, sondern auf eine ganze Reihe von Informationen aus der Peripherie - etwa aus Darm, Fettgewebe, Leber oder Bauchspeicheldrüse. Diese Signalmechanismen machen wir therapeutisch nutzbar. Deshalb entwickeln wir Medikamente gegen Adipositas und Diabetes, die nicht nur einen einzigen Rezeptor aktivieren, sondern mehrere Mechanismen in einem Molekül zusammenführen.

Viele Menschen kennen GLP-1 heute vor allem als Grundlage moderner Abnehmmedikamente. Welche natürliche Funktion hat dieses Hormon eigentlich - und wie wurde es therapeutisch nutzbar?

GLP-1 ist zunächst einmal kein „Abnehmhormon“. Es ist ein natürliches Darmhormon, das nach dem Essen freigesetzt wird und der Bauchspeicheldrüse signalisiert: Es ist Zucker im Blut, bitte Insulin ausschütten. Seine natürliche Hauptaufgabe ist also die Blutzuckerregulation. Dass GLP-1-basierte Medikamente auch das Körpergewicht senken können, ist eine pharmakologische Erweiterung dieser natürlichen Funktion. Dafür musste man das Molekül so verändern, dass es lange genug im Körper bleibt. Erst langwirksame GLP-1-Mimetika machten es möglich, diesen Signalweg therapeutisch breit zu nutzen - zunächst bei Typ-2-Diabetes, später auch bei Adipositas.

GLP-1 und GIP: Zentrale Darmhormone im Stoffwechsel

GLP-1 (glucagon-like peptide-1) und GIP (glucose-dependent insulintropic polypeptide) sind Darmhormone, die nach dem Essen freigesetzt werden und den Stoffwechsel regulieren. GLP-1 fördert die Insulinausschüttung, senkt den Blutzuckerspiegel, verlangsamt die Magenentleerung und

reduziert den Appetit, während GIP ebenfalls die Insulinsekretion unterstützt und am Energiestoffwechsel beteiligt ist. Gemeinsam sind sie wichtige Zielstrukturen moderner Therapien für Typ-2-Diabetes und Adipositas.

Wenn GLP-1 wirkt - warum wollten Sie noch weitergehen?

Wir haben uns gefragt, ob es sinnvoll ist, nur einen einzigen Signalweg stark zu aktivieren. Denn der Körper reguliert Hunger und Sättigung nicht über ein einzelnes Hormon, sondern über viele Signale gleichzeitig. Das Gehirn bewertet fortlaufend die Gesamtheit all dieser Informationen. Man kann sich das wie einen Schlüssel vorstellen: Der hat nicht nur einen Zahn, sondern viele. Erst das Gesamtmuster entscheidet, ob er ins Schloss passt. Im Körper ist das Gesamtmuster der Hormone dafür entscheidend, wie das Gehirn reagiert. Daraus entstand die Idee, mit einem Molekül nicht nur einen Mechanismus anzusprechen, sondern mehrere. Diese sogenannten Polyagonisten sollen verschiedene Stoffwechselwege parallel aktivieren. Der Vorteil ist, dass man nicht einen einzelnen Rezeptor immer stärker stimulieren muss – was schnell zu Nebenwirkungen führen kann –, sondern mehrere kleinere Effekte kombiniert, die zusammen stärker wirken.

„Das Konzept der Polyagonisten wurde in den Laboren von Prof. Matthias Tschöp und Prof. Richard DiMarchi entwickelt und anschließend mit maßgeblichen Beiträgen von mir und meinem Team am Helmholtz Munich weiterentwickelt.“

Wie ist die Idee der Polyagonisten entstanden - und welche Rolle haben Sie und Ihr Team dabei gespielt?

Es handelte sich um einen längeren Entwicklungsprozess. Die grundlegende Idee wurde maßgeblich von Prof. Richard DiMarchi und Prof. Matthias Tschöp geprägt. In enger Zusammenarbeit mit Prof. Tschöp und Prof. DiMarchi haben mein Team und ich das Konzept anschließend über viele Jahre hinweg aus biologischer und mechanistischer Perspektive weiterentwickelt.

Was ist ein Polyagonist?

Ein Polyagonist ist ein Wirkstoff, der gleichzeitig mehr als einen Rezeptor im Körper aktiviert. Ein GLP-1/GIP-Polyagonist beispielsweise wirkt sowohl am GLP-1- als auch am GIP-Rezeptor und kann dadurch mehrere Stoffwechselprozesse gleichzeitig beeinflussen, darunter die Regulierung des Blutzuckers, die Insulinausschüttung und die Kontrolle des Appetits.

Wie hat sich dieses Konzept in Ihren aktuellen Arbeiten weiterentwickelt?

Zunächst ging es darum, mehrere Stoffwechselsignale in einem Molekül zu verbinden, um Wirksamkeit und Verträglichkeit besser auszubalancieren. In unseren aktuellen Arbeiten gehen wir noch einen Schritt weiter: Wir nutzen solche Hybrid-Wirkstoffe nicht nur, um mehrere Signalwege gleichzeitig anzusprechen, sondern auch, um zusätzliche Wirkkomponenten gezielt in die entscheidenden Zellen zu bringen. Die zweite Komponente muss sich also nicht mehr frei im ganzen Körper verteilen. Wir bringen sie sehr präzise an ihr Ziel – und dadurch reicht eine extrem niedrige Dosierung aus.

Wie sieht das konkret aus?

Wir haben zuletzt ein [Nature-Paper](#) veröffentlicht. Darin beschreiben wir, wie wir einen bekannten GLP-1/GIP-Co-Agonisten mit einer zweiten Wirkkomponente verbunden haben – in diesem Fall mit Lanifibrinor, einem Wirkstoff, der im Zellkern wichtige Stoffwechselprogramme beeinflusst. Der GLP-1/GIP-Teil bindet an passende Zielzellen und wird zusammen mit seiner zusätzlichen Fracht, quasi Huckepack, in die Zelle aufgenommen. Im Zellinneren wird die zweite Komponente freigesetzt

und kann genau dort wirken.

Man kann sich das wie ein trojanisches Pferd vorstellen: Der Co-Agonist bringt die Fracht gezielt an ihren Wirkort und schleust sie ein. Der entscheidende Vorteil ist, dass wir diese zusätzliche Komponente nicht mehr breit im ganzen Körper verteilen müssen. Dadurch reichen schon sehr kleine Mengen aus.

Wie hat sich dieser Vorteil in Ihren Experimenten gezeigt?

Im Mausmodell war das Hybridmolekül dem GLP-1/GIP-Koagonisten allein klar überlegen. Die Tiere fraßen weniger, nahmen stärker ab und zeigten bessere Blutzuckerwerte. Dazu kamen Hinweise auf eine verbesserte Insulinwirkung sowie günstige Effekte an Herz und Leber. Wichtig war für uns aber auch: Wir haben keine Hinweise darauf gesehen, dass sich typische Magen-Darm-Nebenwirkungen verstärken. Auch zwei befürchtete Probleme der zusätzlichen Wirkkomponente – Flüssigkeitseinlagerungen und Anämie – haben wir in unserem Paper nicht gesehen.

“Forschung verläuft selten linear; Fortschritt entsteht durch kontinuierliches Feintuning, wobei viele Moleküle und Kombinationen auf dem Weg scheitern.”

Das klingt im Rückblick fast geradlinig. War der Weg dorthin wirklich so klar?

Nein, überhaupt nicht. In der Rückschau wirkt Forschung oft viel geradliniger, als sie tatsächlich ist. Für jedes Konzept, das funktioniert, gibt es viele Varianten, die nicht funktionieren oder therapeutisch nicht stark genug sind. Das war auch bei uns so: Wir haben unterschiedliche Moleküle, Linker und Kombinationen getestet. Forschung ist in diesem Feld immer auch Feintuning.

Ihre Forschung bewegt sich im präklinischen Bereich. Wo liegen die größten Hürden auf dem Weg in die Klinik?

Die größte Herausforderung ist immer die Übertragbarkeit auf den Menschen. Mausmodelle sind enorm wichtig, um Mechanismen zu verstehen und neue Konzepte zu testen. Aber der Mensch ist anders. Gerade in unserem Feld unterscheiden sich einzelne Rezeptorsysteme und ihre physiologische Bedeutung zwischen Maus und Mensch teils deutlich. Auch bei unserem aktuellen Hybridmolekül ist deshalb klar: Die Ergebnisse im Tiermodell sind sehr vielversprechend, aber der Ansatz muss für den Menschen weiter optimiert werden.

Sie haben sich über Jahre intensiv mit GLP-1 und GIP beschäftigt. Was hat Sie daran besonders überrascht?

Besonders spannend war für uns die Rolle von GIP. Lange Zeit sprach vieles dafür, diesen Signalweg eher zu blockieren. Unsere Arbeiten haben aber gezeigt, dass unter den richtigen Bedingungen auch eine Aktivierung des GIP-Rezeptors deutlich zur Gewichtsreduktion beitragen kann. Noch interessanter war, dass Aktivierung und Blockade des GIP-Rezeptors beide das Körpergewicht senken können – allerdings über unterschiedliche Mechanismen im Gehirn. Das war für uns ein wichtiger Hinweis darauf, wie komplex diese Signalverarbeitung ist.

Welche Rolle spielt das Gehirn dabei?

Eine zentrale. Wir konnten zeigen, dass bestimmte Wirkstoffe nicht nur im Körper, sondern auch über gezielte neuronale Schaltkreise wirken, die Nahrungsaufnahme und Energiehaushalt steuern. Für mich war das immer ein wichtiger Teil unserer Arbeit: nicht nur zu sehen, dass ein Molekül wirkt, sondern zu verstehen, über welche Zellen und Mechanismen dieser Effekt vermittelt wird.

“Adipositas ist eine Krankheit und keine Frage der Disziplin; sie beruht auf einer Fehlregulation des

Stoffwechsels und ist mit erheblichen gesundheitlichen Risiken verbunden – genau diesen Mechanismen widmet sich unsere Forschung.“

Die neuen Medikamente werden oft als „Abnehmspritzen“ diskutiert. Wird da etwas medizinisch repariert, das gesellschaftlich an anderer Stelle schief läuft?

Adipositas ist eine Erkrankung und keine Frage mangelnder Disziplin. Menschen mit Adipositas tragen ein erhöhtes Risiko für Typ-2-Diabetes, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Fettleber und viele andere Folgeerkrankungen. Diese Patienten medizinisch zu behandeln, ist deshalb keine Lifestyle-Frage, sondern eine Frage der Gesundheitsversorgung. Natürlich leben wir in einer Umwelt, die Übergewicht begünstigt. Aber daraus folgt nicht, dass die Betroffenen selbst schuld wären. Wir sprechen hier über eine Störung der Stoffwechselregulation – und genau da setzen unsere Therapien an.

Was meinen Sie, wohin sich das Feld in den nächsten Jahren entwickeln wird?

Die nächste Generation von Wirkstoffen wird noch präziser werden. Wir werden weiter versuchen, Wirksamkeit und Verträglichkeit besser auszubalancieren und typische Nebenwirkungen zu reduzieren. Langfristig geht es darum, Stoffwechseltherapien nicht nur stärker, sondern intelligenter zu machen: durch besseres biologisches Verständnis, präzisere Moleküle und eine immer gezieltere Ansprache der relevanten Zelltypen.

Und persönlich: Ist das das Thema, das Ihre wissenschaftliche Laufbahn prägt?

Ja, ganz klar. Solche Konzepte entwickelt man nicht beliebig oft im Leben. Die Arbeit an Polyagonisten und an zielgerichteten Peptid-Konjugaten hat meine Forschung der letzten Jahre stark geprägt – und sie wird mich sicher auch in Zukunft weiter beschäftigen.

[Prof. Timo Müller](#) ist Direktor des Institute for Diabetes and Obesity (IDO) bei Helmholtz Munich sowie Professor an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München. Er gilt international als einer der führenden Wissenschaftler im Bereich der Stoffwechselforschung und treibt wegweisende Entwicklungen in der Diabetesforschung und der metabolischen Medizin voran. Für seine Arbeit wurde er mit zahlreichen renommierten Preisen ausgezeichnet, darunter der 2026 ADA Outstanding Scientific Achievement Award, der Minkowski-Preis der European Association for the Study of Diabetes (2023), der Werner-Creutzfeldt-Preis der Deutschen Diabetes Gesellschaft (2023) sowie der Galenus-von-Pergamon-Preis (2022). Im Jahr 2023 wurde GLP-1-basierten Therapien von Science als „Breakthrough of the Year“ ausgezeichnet.