

## Neuer Wirkstoff-Kandidat für die Behandlung des Typ-2-Diabetes entwickelt

**Ein Team aus Forscher:innen von Helmholtz Munich, dem Deutschen Zentrum für Diabetesforschung (DZD) und Novo Nordisk hat eine neue Hormon-Kombination für die künftige Behandlung des Typ-2-Diabetes entwickelt. Die Wissenschaftler:innen haben die blutzuckersenkenden Effekte des Medikaments Tesaglitazar und des Hormons GLP-1 (Glukagon-ähnliches Peptid-1) in einem neuen hochwirksamen Wirkstoff verbunden. Der besondere Vorteil: Durch die Kombination mit GLP-1 gelangt das neue Molekül nur in Gewebe, das den Rezeptor für GLP-1 enthält. So werden die Nebenwirkungen von Tesaglitazar reduziert und die Effekte auf den Zuckerstoffwechsel erhöht. Der neue Wirkstoff wurde bereits erfolgreich im Tiermodell getestet. Die Ergebnisse sind jetzt in ‚Nature Metabolism‘ erschienen.**

Der Wirkstoff Tesaglitazar verbessert bei Patient:innen mit Typ-2-Diabetes den Glukose- und Fettstoffwechsel. Er aktiviert zwei Rezeptoren im Zellkern und verbessert so die Insulinsensitivität. Das zeigten klinischen Phase 3 Studien. Allerdings hatte Tesaglitazar auch unerwünschte Nebenwirkungen, wie etwa Anzeichen einer Nierenschädigung. Um den Wirkstoff dennoch therapeutisch nutzen zu können, haben die Forscher:innen einen Trick verwendet: Sie haben ihn biochemisch an das Magen-Darm-Hormon GLP-1 gebunden, das bereits seit einigen Jahren erfolgreich zur Behandlung des Typ-2 Diabetes eingesetzt wird. So kann das kombinierte Medikament nur in Zellen und Gewebe eingeschleust werden, die den Rezeptor für GLP-1 haben. „Durch diesen Kniff ist es uns gelungen, die blutzuckersenkenden Effekte von GLP-1 und Tesaglitazar in einem einzigen hochwirksamen Molekül zu vereinen und gleichzeitig Tesaglitazar aus Geweben fernzuhalten, in denen es schädliche Effekte hat“, erläutert der für die Studie verantwortliche Autor PD Dr. Timo Müller, Direktor des Instituts für Diabetes und Adipositas und DZD-Wissenschaftler.

### **Der neue Wirkstoff verbesserte die Glukosetoleranz und so den Zuckerstoffwechsel**

Der neue Wirkstoff wurde bereits erfolgreich im Tiermodell getestet: „In männlichen adipösen und diabetischen Mäusen verbessert er den Zuckerstoffwechsel deutlich stärker als die alleinige Behandlung mit den einzelnen Hormonen GLP-1 oder Tesaglitazar - und dies ohne schädliche Nebenwirkungen auf die Leber oder Niere“, sagt Prof. Kerstin Stemmer, eine der Erstautor:innen der Studie. Besonders effektiv steigerte der Wirkstoff die Glukosetoleranz. Es reichen minimale Dosierungen des neuen Wirkstoffs, um den Blutzuckerstoffwechsel nachhaltig zu verbessern. „Der Wirkstoff könnte großes Potential zur akuten Behandlung von erhöhten Blutzuckerwerten bei Typ-2-Diabetes haben“, sagt Aaron Novikoff, ebenfalls Erstautor der Studie.

Als nächstes wollen die Forscher:innen nun untersuchen, ob dieser Wirkstoff auch Potential zur Behandlung des Typ-2-Diabetes bei Menschen hat, und ob die Wirksamkeit dieser neuen Kombinationstherapie durch weitere biochemische Modifikation weiter optimiert werden kann.

### **Hintergrund:**

Ein Team um Prof. Dr. Matthias Tschöp (Wissenschaftlicher Geschäftsführer Helmholtz Munich) und

Dr. Timo Müller sowie Richard DiMarchi, Ph.D. (Indiana University) und Dr. Brian Finan (Novo Nordisk) arbeitet seit Jahren an neuen Wirkstoff-Kandidaten zur Behandlung von Typ-2-Diabetes und Adipositas. Die sogenannten Poly-Agonisten ahmen gleichzeitig die Wirkung verschiedener Hormone nach. In klinischen Studien haben sich einige dieser Poly-Agonisten inzwischen als äußerst vielversprechend zur verbesserten Behandlung von Adipositas und Typ-2-Diabetes erwiesen und befinden sich jetzt bereits in klinischen Phase-2- und 3-Studien. In den USA wurde in diesem Jahre bereits ein erstes Medikament auf Basis von Dual-Agonisten zur Behandlung von Typ-2-Diabetes zugelassen. Das Medikament kombiniert GLP-1 und GIP (Glukoseabhängiges insulinotropes Peptid)-Rezeptor-Agonisten, die die beiden Darmhormone GLP-1 und GIP nachahmen.

**Original-Publikation:**

Quarta C. et al. 2022: [GLP-1-mediated delivery of Tesaglitazar improves obesity and glucose metabolism in male mice](#). Doi: 10.1038/s42255-022-00617-6.