

Wirkmechanismus von Tirzepatide entschlüsselt

Tirzepatide reduziert das Körpergewicht und verbessert den Blutzuckerstoffwechsel bei Patienten mit Adipositas und Typ-2-Diabetes. Obwohl Tirzepatide entwickelt wurde, die Rezeptoren für glucagon-like peptide-1 (GLP-1) und glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) zu aktivieren, ist der Beitrag des GIP-Rezeptors für die Stoffwechseleffekte noch nicht ganz verstanden. Forschende zeigten erstmals, dass Tirzepatide vorwiegend über den GIP-Rezeptor die Insulinausschüttung in der menschlichen Bauchspeicheldrüse stimuliert. Im Gegensatz dazu stimuliert Tirzepatide bei Mäusen die Insulinausschüttung hauptsächlich über den GLP-1-Rezeptor. Die Studie ist in Nature Metabolism veröffentlicht.

Typ-2-Diabetes und Adipositas nehmen weltweit zu. Dies zeigt sich in den Prävalenzraten der WHO, die seit den 1980er Jahren um das Dreifache gestiegen sind. Beide Krankheiten sind mit einer reduzierten Insulinwirkung verbunden und diverse Behandlungsmöglichkeiten werden umfangreich erforscht, darunter auch solche, die auf relevante Hormonrezeptoren abzielen. Zwei klinisch validierte Targets sind die Rezeptoren für das glucagon-like peptide-1 (GLP-1) und das glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP). Beide Rezeptoren erhöhen die Insulinausschüttung bei Aktivierung. Tirzepatide ist ein einmal wöchentlich einzunehmender Agonist des GIP-Rezeptors und des GLP-1-Rezeptors. Es handelt sich um ein einzelnes Molekül, das die Rezeptoren des Körpers für GIP und GLP-1 aktiviert, die natürliche Inkretinhormone sind. Sowohl GIP- als auch GLP-1-Rezeptoren finden sich in Bereichen des menschlichen Gehirns, die für die Appetitregulation relevant sind. Es wurde gezeigt, dass Tirzepatide die Nahrungsaufnahme verringert und den Fettstoffwechsel moduliert. Tirzepatide befindet sich aktuell in der Phase-3-Entwicklung für Erwachsene mit Adipositas oder mit Übergewicht mit gewichtsbedingten Begleiterkrankungen. Es wird auch als potenzielle Behandlungsoption für Personen mit Adipositas und/oder Übergewicht in Verbindung mit Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF), obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und nichtalkoholischer Steatohepatitis (NASH) untersucht. Studien zu Tirzepatide bei chronischer Nierenerkrankung (CKD) und bei Krankheitslast/Todesfallrate bei Adipositas (MMO) sind ebenfalls im Gange.

Der menschliche GIP-Rezeptor ist entscheidend für die Tirzepatide-gesteuerte Insulinausschüttung

Obwohl der Co-Agonist Tirzepatide eine verbesserte Blutzuckerkontrolle bei Patienten mit Typ-2-Diabetes im Vergleich zu einzelnen GLP-1-Rezeptor-Agonisten zeigt, war die Rolle des GIP-Rezeptors bei der Vermittlung dieser Effekte bisher unbekannt. Wissenschaftler:innen von Helmholtz Munich, dem Deutschen Zentrum für Diabetesforschung, Eli Lilly and Company, Novo Nordisk und der Duke Universität haben nun entdeckt, dass der Signalweg über den GIP-Rezeptor in menschlichen Inselzellen der Bauchspeicheldrüse tatsächlich entscheidend für die Stimulierung der Insulinausschüttung ist. Sie konnten zeigen, dass eine Hemmung des GIP-Rezeptors die Wirksamkeit von Tirzepatide auf die Insulinausschüttung von menschlichen Inselzellen verringert. Gleichzeitig hatte eine Hemmung des GLP-1-Rezeptors nur einen geringfügigen Einfluss auf die Tirzepatide-induzierte Insulinausschüttung, was wiederum bestätigt, dass die Signalübertragung über den GIP-Rezeptor für den Wirkmechanismus entscheidend ist, während die Signalübertragung über den GLP-1-Rezeptor eine geringere Bedeutung hat. „Diese Daten sind äußerst interessant und zeigen die

Bedeutung des GIP-Rezeptors für die Stoffwechselwirkung von Tirzepatide“, fasst Dr. Jon Campbell, Gruppenleiter an der Duke Universität und Letztautor der Studie, zusammen.

Darüber hinaus evaluierten die Wissenschaftler:innen die Pharmakologie von Tirzepatide an den Rezeptoren von Menschen und Mäusen und verglichen den Wirkmechanismus in isolierten Inselzellen der Bauchspeicheldrüse von Mäusen und menschlichen Spendern. „Ähnlich wie beim menschlichen GIP zeigt Tirzepatide eine geringere Wirksamkeit am GIP-Rezeptor der Maus, was darauf hindeutet, dass Tirzepatide unterschiedlich bei Mäusen und Menschen wirkt.“, bemerkt Dr. Timo Müller, Direktor des Instituts für Diabetes und Adipositas bei Helmholtz Munich, und einer der Letztautoren der Studie. „Während Tirzepatide in der Maus den GLP-1-Rezeptor bevorzugt, um die Insulinausschüttung aus den Inselzellen zu stimulieren, kommt die Wirkung beim Menschen in erster Linie über den GIP-Rezeptor zu Stande“, fügt Müller hinzu. „In weiteren Studien werden wir nun untersuchen, wie wichtig der GIP-Rezeptor für den Effekt der Gewichtsreduktion des Medikaments ist“, sagt Kyle Sloop, leitender Wissenschaftler bei Eli Lilly and Company und ebenfalls Letztautor der Studie.

Originalpublikation:

El and Douros et al. (2023): The incretin co-agonist tirzepatide requires GIPR for hormone secretion from human islets. Nature Metabolism. DOI: 10.1038/s42255-023-00811-0.