

Die erstaunlichen Fähigkeiten der Glukokinase

Forscher in Nutley und in Basel verfolgen einen viel versprechenden neuen Ansatz in der Diabetesforschung

Vom 22. bis 26. Juni fand in Philadelphia im US-Bundesstaat Pennsylvania der 61. Kongress der Amerikanischen Diabetes-Vereinigung statt. Eine Arbeitsgruppe der amerikanischen Konzerngesellschaft Roche Nutley präsentierte bei dieser Gelegenheit einen viel versprechenden

Von unserer Amerika-Korrespondentin Susanne Sailer in Edison, New Jersey

neuen Ansatz für die Suche nach Medikamenten zur Bekämpfung dieser weit verbreiteten und schwer wiegenden Krankheit. Die Wissenschaftler richten ihr Augenmerk dabei auf das körpereigene Enzym Glukokinase, das im Zuckerhaushalt eine bedeutende Rolle spielt. Wir haben uns aus diesem Anlass mit Joe Grippo unterhalten, dem Leiter der Abteilung Stoffwechselkrankheiten in Nutley.

In der Zelle zu wenig, im Blut zu viel Glukose

Roche nimmt auf dem Gebiet der Diabetes-Diagnostik mit dem patientenfreundlichen Gerät AccuCheck zur Bestimmung des Blutzuckerwertes bereits eine marktführende Rolle ein. Aber auch in Bezug auf die Arzneimittelforschung kann sich das Unternehmen durchaus sehen lassen. Im Rahmen einer gemeinsam abgestimmten Strategie arbeiten eine Forschungsgruppe in Basel unter Jacques Mizrahi und die erwähnte Gruppe in Nutley unter Joe Grippo an verschiedenen konkreten Projekten im Bereich Diabetes und Fettleibigkeit; die beiden Teams pflegen einen intensiven Wissens- und Erfahrungsaustausch.

Wenn wir Nahrung zu uns nehmen, werden die darin enthaltenen Kohlenhydrate zunächst im Magen-Darm-Trakt in Zucker (Glukose) gespalten. Diese Zuckermoleküle gelangen dann über den Blutkreislauf in Fett- und Muskelzellen, wo sie als Energiespeicher gelagert werden. Für den Transport in die einzelnen Zellen benötigt der Körper Insulin, ein von der Bauchspeicheldrüse gebildetes Hormon, das gleich einem Schlüssel die Zellen öffnet und so die Zuckeraufnahme ermöglicht. Bei Patienten, die an Diabetes leiden, bildet der Körper zu wenig oder gar kein Insulin oder aber ist nicht in der Lage, das in ausreichendem Masse vorhandene, körpereigene Insulin zu nutzen. Dies hat zur Folge, dass Glukose in der Zelle als Energielieferant fehlt, während es im Blut in zu hoher Konzentration vorliegt.

Man schätzt, dass heute weltweit etwa 143 Millionen Menschen an Diabetes leiden. Beim so genannten Typ-1-Diabetes, der meist jüngere Leute betrifft, häufig auch Kinder, bildet die Bauchspeicheldrüse wenig oder gar kein Insulin. Diese Patienten müssen ihrem Körper Insulin mittels Spritzen oder spezieller Pumpen zuführen. Bei Roche konzentriert man sich bei der Suche nach neuen Therapeutika jedoch ausschliesslich auf den Typ-2-Diabetes, der mit etwa 90 Prozent aller Zuckerkranken den weitaus grösseren Teil ausmacht. Da diese Krankheit fast ausschliesslich Menschen über vierzig betrifft, wird sie auch als Altersdiabetes bezeichnet. 80 Prozent dieser Patienten sind übergewichtig. Der Grund für das Entstehen der Zuckerkrankheit bei Übergewichtigen liegt im steigenden Insulinbedarf, den die übermässige

Zufuhr von Nahrung nach sich zieht und der vom Körper auf Dauer nicht mehr gedeckt werden kann. Oft lässt sich die Krankheit mit einer strikten Diät und körperlicher Bewegung erfolgreich unter Kontrolle halten. Das bei Roche entwickelte Medikament Xenical, für das in den Vereinigten Staaten eine Zulassung zur Behandlung von Diabetikern beantragt ist, bietet diesen Patienten eine wertvolle Hilfe, Gewicht zu verlieren und damit ihren Zuckerhaushalt zu verbessern. Häufig ist jedoch auch in diesen Fällen eine zusätzliche Behandlung mit Medikamenten oder im späteren Verlauf die Gabe von Insulin erforderlich.

Eine Substanz, die in zwei Organen wirkt

Im Wesentlichen liegen dem Typ-2-Diabetes drei Faktoren zugrunde: Die Bauchspeicheldrüse produziert zu wenig Insulin, die Fett- und Leberzellen werden gegenüber dem Insulin resistent, und die Leber schüttet zu viel Glukose in den Blutkreislauf aus. Der Leber kommt im Zuckerhaushalt eine weitaus bedeutendere Rolle zu als über viele Jahre angenommen. Meist versucht man, Medikamente zu kombinieren, die jeweils auf die einzelnen Bereiche abzielen. Die in Nutley tätigen Wissenschaftler um Joe Grippo und Joseph Grimsby versuchen nun aber den vielgestaltigen Ursachen der Krankheit mit einem medikamentösen Angriff auf ein neues Zielmolekül gerecht zu werden. Zu diesem Zweck haben sie das Enzym Glukokinase ausgewählt, das sowohl die Insulinproduktion in der Bauchspeicheldrüse ankurbelt als auch den Glukoseausstoss der Leber bremst. Die Forscher konnten die exakte Stelle bestimmen, die für die

Aktivierung des Enzyms verantwortlich ist. Damit haben sie einen viel versprechenden Ansatzpunkt für die Glukosekontrolle identifiziert.

Über 100 000 Substanzen wurden im Screeningverfahren getestet. Zwei davon, die sich als fähig erwiesen haben, das genannte Enzym zu aktivieren, sind weiterentwickelt worden. Diese möglichen Wirkstoffe haben in Experimenten mit isolierten Zellen und in Versuchen mit verschiedenen diabetischen Tiermodellen klar gezeigt, dass sie die Glukokinase zu aktivieren vermögen. Die erhöhte Aktivität des Enzyms hat im Tierversuch zur Folge, dass der Blutzuckerspiegel sinkt.

Genetische Befunde stützen Theorie

Auch das bei bisher verfügbaren Medikamenten oft auftretende Problem, dass sie bei stark erhöhten Glukosespiegeln, etwa direkt nach Mahlzeiten, nur schlecht funktionieren, scheint man mit dem neuartigen Wirkmechanismus umgehen zu können. Tierversuche haben gezeigt, dass die erwähnten Substanzen über den ganzen Tag hin sehr gut wirken. Den Grund dafür sehen die Wissenschaftler wiederum darin, dass man gleichzeitig an zwei Orten in den Glukosehaushalt eingreift.

Einen weiteren Hinweis auf die Wichtigkeit der Glukokinase hat man darin gefunden, dass einer speziellen Form von Typ-2-Diabetes (MODY 2 genannt) Veränderungen im Erbmateriale zugrunde liegen, welche die Aktivität dieses Enzyms bremsen. Versuche mit isolierten Zellen haben gezeigt, dass die Roche-Substanzen der Glukokinase in diesen Fällen wieder zu nahe-

zu normaler Tätigkeit verhelfen. Deshalb hoffen die Forscher mit dieser neuen Art von Diabetesmitteln primär bei der kleinen Anzahl von Patienten, die an MODY-2-Diabetes leiden, die Krankheit erfolgreich bekämpfen zu können. Darüber hinaus bauen sie natürlich darauf, dass die Behandlung vielen Patienten zugute kommen wird, die an anderen, weitaus häufigeren Formen von Typ-2-Diabetes erkrankt sind.

Steine, Hürden und viel Optimismus

Demnächst soll die erste glukokinaseaktivierende Substanz in die klinische Prüfung der Phase I gehen. Sollte sich das Konzept tatsächlich als wirksam erweisen, hofft man verbesserte Kandidaten mit der gleichen Effizienz nachzuziehen. Vor den Wissenschaftlern liegt jedoch noch ein langer und steiniger Weg. Zahlreiche Hürden müssen überwunden werden, bevor aus den präklinischen Versuchen und der klinischen Entwicklung ein marktreifes Produkt hervorgeht. Die Forscher sind sich dessen bewusst. Und doch sind sie voller Zuversicht, dass sie die richtige Richtung eingeschlagen haben. Vieles spricht dafür. Die genetischen Befunde beim Menschen unterstützen ihre Vermutungen, und die bisher getesteten Substanzen zeigen ein sehr gutes pharmakologisches Profil. Die Wissenschaftler bei Roche Nutley sind daher überzeugt, ein erfolgversprechendes Konzept entwickelt zu haben, um das für den Zuckerstoffwechsel ausgesprochen wichtige Enzym Glukokinase zu aktivieren und damit den Glukosehaushalt sowohl über die Leber als auch über die Bauchspeicheldrüse zu verbessern.