

EIN COOLES MEDIKAMENT GEGEN DIABETES – MADE IN AUSTRIA?

Das Atglistatin-Forscherteam arbeitet an einem Wirkstoff, der das fettspaltende Enzym ATGL hemmt, so den Fettsäurespiegel senkt und die Zuckerverbrennung aktiviert. Als Medikament könnte es gegen Fettleber und Altersdiabetes eingesetzt werden.

Laut WHO sterben jährlich mindestens 2,8 Millionen Menschen weltweit an den Folgen von Übergewicht und Fettsucht (Adipositas). In Österreich sind 13 Prozent der Frauen und 15 Prozent der Männer adipös. Unter den schulpflichtigen zehn- bis 19-Jährigen sind gar 31,2 Prozent übergewichtig. Die Betroffenen erkranken sehr häufig an stoffwechselbedingten (metabolischen) Folgeerkrankungen wie Altersdiabetes (Typ 2) und nicht-alkoholischer Fettleber (non-alcoholic fatty liver disease). Adipöse Menschen kämpfen alltäglich mit psychosozialen Auswirkungen: Sie werden stigmatisiert, ihre Lebensqualität leidet und sie leben kürzer. Dem österreichischen Gesundheitssystem entstehen alleine durch die medizinische Behandlung von Diabetes Kosten von 1,5 Milliarden Euro pro Jahr. Tendenz steigend.

EIN HOHER FETTSÄURESPIEGEL UND SEINE FOLGEN

Im Normalfall speichert der menschliche Körper Energie in Form von Fettsäuren im Fettgewebe ab. Um sie wieder zu mobilisieren, kommt die Adipose TriGlyceride Lipase (kurz ATGL) zum Einsatz. Dieses Enzym spaltet Tryglyceride, also Speicherfett. Kann das der Körper aufgrund einer Überforderung der Speicherzellen (Fettzellen) nicht, kommt es zu einem erhöhten Fettsäurespiegel im Blut. Fettsäuren konkurrieren mit Glukose als Energielieferant. Ein hoher Fettsäurespiegel verringert die Aufnahme von Glukose im Muskel. „In der Folge verbrennen Muskel weniger Glukose, der Zuckergehalt im Blut steigt an. Es entsteht auch eine sogenannte Insulinresistenz, eine Vorstufe von Typ 2-Diabetes.“

Zusätzlich entsteht eine nicht-alkoholische Fettleber, da das größte Stoffwechselorgan die überschüssigen Fettsäuren in Triglyzeride (Fett) umwandelt“, erklärt Molekularbiologe Robert Zimmermann von der Universität Graz.

DEN FETTSTOFFWECHSEL VERÄNDERN

Der Experte für Lipidstoffwechsel wusste von früheren Forschungen: Bei Typ 2-Diabetes sinkt die Empfindlichkeit des Körpers gegenüber Insulin, was als Insulinresistenz bezeichnet wird. Wenn die ATGL-Aktivität in Mäusen reduziert wird, dann steigt deren Empfindlichkeit gegenüber Insulin wieder und die Mäuse können nicht an Typ 2-Diabetes erkranken. „Genau diese Änderung der Insulinsensitivität ist ja ein massives Problem bei der Entstehung von Typ 2-Diabetes im Menschen. Allerdings braucht es für Maus und Mensch unterschiedliche Verbindungen“, so der Leiter der Forschungsgruppe.

Wir wollen einen sicheren Hemmstoff für menschliche ATGL herstellen.

erkranken. „Genau diese Änderung der Insulinsensitivität ist ja ein massives Problem bei der Entstehung von Typ 2-Diabetes im Menschen. Allerdings braucht es für Maus und Mensch unterschiedliche Verbindungen“, so der Leiter der Forschungsgruppe.

Mithilfe des Research Studio Austria und vorangegangener Projekte konnte eine Molekülsammlung mit ca. tausend verschiedenen Variationen von Molekülen aufgebaut werden, die bereits ausgetestet wurde. Als RSA-Projektpartner wurde das Institut für Organische Chemie unter der Leitung von Rolf Breinbauer an der Technischen Universität Graz gewonnen.

BIOTECHNOLOGIE



UNIVERSITÄT GRAZ UND TECHNISCHE UNIVERSITÄT GRAZ

Atglistatin steht für Adipose TriGlyceride Lipase (ATGL) und Statin (von altgriechisch στάσις [stásis]: „Stillstand“).

Das RSA-Projekt ist ein weiteres Beispiel für die erfolgreiche Zusammenarbeit vom Institut für Molekulare Biowissenschaften (Universität Graz) und dem Institut für Organische Chemie (Technische Universität Graz) in der Entwicklung von Molekül-Inhibitoren.

TEAM: 11 Experten der Lipid- und Diabetesforschung sowie Medizinalchemie arbeiten an den beiden Instituten, darunter 5 Frauen, 3 Postdocs, 3 PhD. Auch Master-Studierende sind – meist kurzfristig – am RSA-Projekt beteiligt. Ein Projektmanager, Dr. Peter Amersdorfer, treibt die geplante Ausgründung voran.

DIE IDEE HINTER ATGLISTATIN

Das Team rund um Breinbauer verändert diese chemischen Hemmstoffe basierend auf biologischen Experimenten. Dabei handelt es sich um Molekül-Inhibitoren, also sehr kleine chemische Verbindungen, die ein bestimmtes Protein, in vorliegenden Fall ATGL, inaktivieren. „Aus chemischer Sicht bin ich sehr zuversichtlich. Es werden gute Inhibitoren rauskommen. Von klinischer Seite ist es nicht absehbar, weil nur ein geringer Prozentsatz der Medikamente, die in die Klinik kommen, auch zugelassen werden. Ich weiß derzeit nicht, wie der Mensch auf einen ATGL-Inhibitor reagiert“, zeigt sich RSA-Studieleiter Zimmermann abwartend.

WAS ATGLISTATIN BRINGT

Im Gegensatz zu vielen internationalen Forschungsprojekten setzt Atglistatin auf einen molekularen Wirkungsmechanismus, um gezielt den Fettstoffwechsel zu verändern. Basieren künftige Medikamente darauf, würden sie ATGL auf molekularer Ebene hemmen, den Fettsäurespiegel senken und die Zuckerverbrennung aktivieren. „Die ATGL würde dabei nur vorübergehend inaktiviert werden. Dies ist ein völlig anderer Zugang als beispielsweise bei der klassischen Insulinbehandlung, welche bei Typ 2-Diabetes aufgrund der Insulinresistenz wenig Sinn macht“, erläutert Zimmermann.

EIN WEITER WEG BIS ZUR ZULASSUNG

Das Studio will 2019 zumindest einen Kandidaten als Molekül-Inhibitor für die vorklinische Entwicklung definiert haben. An deren Ende steht hoffentlich eine fertige Molekülverbindung und im besten Fall 2021 die Zulassung für Phase

Daten und Fakten Atglistatin

Projektitel:
Präklinische Entwicklung von kleinen Molekül-Inhibitoren für humane Adipose TriGlyceride Lipase (ATGL)

Studioträger:
Universität Graz - Institut für Molekulare Biowissenschaften

Projektpartner:
Technische Universität Graz - Institut für Organische Chemie

Spezifischer Tätigkeitsbereich:
Typ 2-Diabetes, Lebersteatose, Fettleibigkeit, Arzneimittelentwicklung, Adipose TryGlyceride Lipase (ATGL)

Kontakt:
Prof. Dr. Robert Zimmermann
Heinrichstraße 31
8010 Graz
+43 316 380-19 14
robert.zimmermann@uni-graz.at

Prof. Dr. Rolf Breinbauer
Stremayrgasse 9
8010 Graz
+43 316 873-324 00
breinbauer@tugraz.at

<https://atglistatin.uni-graz.at/>



Das Grazer Forschungsteam entwickelt ein Medikament gegen Fettleber und Insulinresistenz.



eins der Klinischen Entwicklung. Um dieses Molekül in ein marktreifes Medikament zu bringen, ist in diesem Zeitraum die Gründung einer Firma geplant. Zimmermann ist hoffnungsfroh: „Medikamentenentwicklung ist immer Hochrisiko. Cool wäre es, wenn wir in Österreich ein innovatives Diabetes-Medikament entwickeln, das die Insulinsensitivität erhöht, indem es den Körper von Fettsäure- auf Glukoseverbrennung umstellt. Das Knowhow dazu haben wir.“

IM FOKUS

RESEARCH
STUDIOS
AUSTRIA

RESEARCH STUDIOS AUSTRIA 2008 – 2017

PRAXISNAH UND RASCH AM MARKT

Als 2008 das Forschungsförderprogramm „Research Studios Austria“ (RSA) des Bundesministeriums für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort (BMDW) ins Leben gerufen wurde, wollte man gezielt und anhaltend Wissenschaft und Wirtschaft vernetzen. Unternehmen verfügen oft nicht über ausreichend Forschungskompetenz, um für sie wichtige Ergebnisse und Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung zu einer breiten Anwendung zu bringen. Forschungseinrichtungen sollen diese praxisnah mit Partnern aus der Wirtschaft weiterentwickeln und rasch in marktfähige Produkte und Dienstleistungen umsetzen. Auf diese Weise stärken Forschungseinrichtungen heimische Unternehmen, die von ihrem Wissen profitieren, im globalen Wettbewerb.

ERFOLGSPROGRAMM SETZT GEZIELT SCHWERPUNKTE

Für eine rasche Umsetzung von neuen Ideen in wirtschaftliche Erfolge setzt das Programm RSA in all seinen Ausschreibungen Schwerpunkte. Der Fokus liegt dabei auf Informations- und Kommunikationstechnologien, Energie und Umwelt sowie Lebenswissenschaften.

1. AUSSCHREIBUNG 2008:

- IKT und
- themenoffen

2. AUSSCHREIBUNG 2010:

- Energietechnologie und
- themenoffen

3. AUSSCHREIBUNG 2012:

- Energieforschungsinitiative

4. AUSSCHREIBUNG 2013:

- Ökoinnovationen mit Fokus auf
- Energie- und Ressourceneffizienz sowie
- Life Sciences & Medizintechnologie

5. AUSSCHREIBUNG 2016:

- Informations- und Kommunikationstechnologie für Industrie 4.0,
- Biotechnologie
- Energie- und Umwelttechnologie

Sie wollen mehr über das RSA-Programm erfahren? – Kontaktieren Sie uns!

Mag. Markus Pröll-Schobel
Programmleitung
T +43 5 7755 2407
markus.proell-schobel@ffg.at

Mag. Dr. Ulrich Schoisswohl
stv. Programmleitung
T +43 5 7755 2406
ulrich.schoisswohl@ffg.at

Mag. (FH) Barbara Lohwasser
Programm-Management
T +43 5 7755 2201
barbara.lohwasser@ffg.at

Mag. Nora Nikolov
Programm-Management
T +43 5 7755 2408
nora.nikolov@ffg.at

Außerdem profitieren Research Studios von der beispiellosen Innovationsbegleitung durch die FFG: Weiterbildungsveranstaltungen, individuelle Beratung und Unterstützung sowie regelmäßige Vernetzungstreffen.

INNOVATION TRIFFT WIRTSCHAFT: WIE AUS IDEEN PROTOTYPEN WERDEN

Von den elf neu geförderten Research Studios widmen sich drei Studios dem Schwerpunkt Informations- und Kommunikationstechnologie für Industrie 4.0, fünf der Biotechnologie und drei der Energie- Umwelttechnologie.

Eingereicht wurden insgesamt 46 Anträge, die von einer fachkundigen Jury bewertet wurden. Das Bundesministerium für Digitalisierung und Wirtschaftsstandort (BMDW) unterstützt die ausgewählten Studios mit einer Gesamtförderungssumme in der Höhe von 10,35 Millionen EUR.

