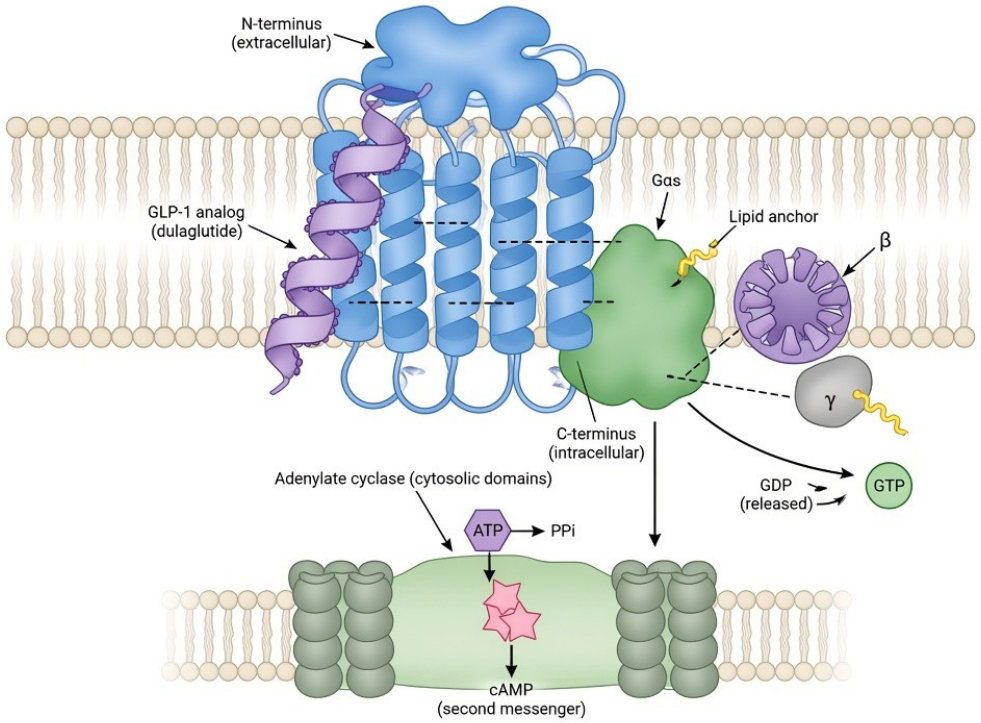
Mecanismos publicados descritos para la dulaglutida

14 de noviembre de 2026

Los estudios publicados in vitro, preclínicos en animales y fisiológicos caracterizan a la dulaglutida como una proteína de fusión con Fc, agonista de larga duración del receptor de GLP-1, que activa la señalización de AMPc acoplada a Gs pa



Identidad química y contexto de catálogo

Dulaglutida se suministra únicamente para investigación de laboratorio. Es una proteína de fusión homodimérica formada por dos cadenas idénticas, cada una de las cuales contiene una secuencia análoga modificada de GLP-1(7–37) (aproximadamente un 90 % homóloga al GLP-1(7–37) humano nativo, con una sustitución de alanina por glicina en la posición 8 para conferir resistencia a la dipeptidil peptidasa-4, junto con sustituciones adicionales para reducir la inmunogenicidad) unida de forma covalente, mediante un conector peptídico flexible de repeticiones Gly-Ser, a un fragmento Fc modificado de IgG4 humana. Esta arquitectura molecular de gran tamaño (~60 kDa) reduce el aclaramiento renal y permite una exposición sistémica prolongada en comparación con el GLP-1 nativo. Informar de los hallazgos de estudios fisiológicos o ensayos humanos publicados no constituye una orientación para utilizar el material de investigación en ningún sistema vivo.

La molécula está diseñada para interaccionar con el receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1R), un receptor acoplado a proteínas G (GPCR) de clase B, y funciona como agonista pleno en los ensayos de activación del receptor. !Esquema de la arquitectura molecular de la dulaglutida Representación esquemática de la dulaglutida como homodímero de fusión con Fc.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

Farmacología del receptor y activación estructural

La fracción análoga de GLP-1 de la dulaglutida se une con alta afinidad al dominio extracelular (ECD) del GLP-1R, mientras que su región N-terminal interacciona con el dominio transmembrana (TMD) para estabilizar la conformación activa del receptor. Las estructuras de criomicroscopía electrónica del GLP-1R con agonistas peptídicos relacionados ilustran que la unión del agonista induce un desplazamiento hacia el exterior de la hélice transmembrana 6 (TM6), lo que abre la cara intracelular para el acoplamiento de la proteína Gs. La fusión con Fc no participa de forma directa en la unión al receptor, pero contribuye a las propiedades farmacocinéticas que sustentan una estimulación sostenida del receptor en modelos de laboratorio.

Los estudios in vitro de activación del receptor, realizados con líneas celulares recombinantes que expresan GLP-1R, demuestran que la dulaglutida provoca una actividad de agonista pleno sobre la acumulación de AMPc, con una potencia en el intervalo picomolar bajo, comparable a la del GLP-1 nativo en muchos ensayos. El gran tamaño de la proteína de fusión puede influir en la dinámica del tráfico del receptor respecto de agonistas peptídicos de menor tamaño, como la semaglutida o la liraglutida, y favorecer potencialmente una señalización prolongada en la superficie o en endosomas en algunos contextos celulares. Las modificaciones estructurales de la fracción de GLP-1 conservan los residuos clave necesarios para la interacción de alta afinidad con el ECD y eliminan el sitio de escisión por la DPP-4. !Esquema de la unión al GLP-1R y del inicio de la señalización Gs-AMPc Farmacología del receptor y acontecimientos iniciales de señalización.

Cascadas centrales de señalización intracelular

Tras la activación del GLP-1R por la dulaglutida, el receptor se acopla a la proteína G estimuladora Gs, activa la adenilato ciclasa y eleva el monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular. Este segundo mensajero activa dos brazos efectores principales: la proteína cinasa A (PKA) y la proteína de intercambio activada directamente por AMPc 2 (Epac2). La PKA fosforila dianas posteriores, entre ellas CREB, los canales de calcio dependientes de voltaje y los canales de potasio, mientras que Epac2 activa la pequeña GTPasa Rap1 para favorecer la preparación de los gránulos de insulina y su reclutamiento a la membrana plasmática.

Otras vías descritas en modelos preclínicos incluyen la activación de la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), SIRT1, PI3K/Akt/mTOR y PPARα, de manera dependiente del tejido. Estos efectores vinculan la elevación del AMPc con una mejora de la función mitocondrial, una reducción del estrés oxidativo y la modulación del metabolismo lipídico. En algunos tipos celulares, la señalización AMPc/PKA inhibe la actividad de NF-κB y del inflamasoma NLRP3, lo que contribuye a efectos antiinflamatorios. A diferencia de ciertos agonistas sesgados desarrollados más recientemente, la dulaglutida se caracteriza en general como un agonista pleno equilibrado de la señalización Gs-AMPc, con perfiles de internalización del receptor similares a los del GLP-1 nativo. !Esquema de las cascadas de señalización intracelular Vías centrales dependientes de AMPc y vías de señalización accesorias.

Mecanismos específicos de tejido en modelos de laboratorio

En modelos de células beta pancreáticas, la dulaglutida potencia la secreción de insulina estimulada por glucosa de forma dependiente de la glucosa, al amplificar tanto la primera como

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

la segunda fase de liberación de insulina. Favorece el cierre de los canales de potasio sensibles al ATP, aumenta el calcio intracelular a través de canales dependientes de voltaje y de la liberación de calcio inducida por calcio, y facilita la exocitosis de gránulos mediante Epac2/Rap1. Los estudios ex vivo en islotes y los modelos de roedores con diabetes muestran la preservación de la expresión génica de las células beta (incluidos PDX1 y la insulina) y resistencia al estrés del retículo endoplasmático y al estrés oxidativo. Estudios de exposición prolongada en ratones db/db informaron de que la expresión de GLP-1R se mantenía o incluso aumentaba, en lugar de regularse a la baja, un efecto atribuido a la mejora del entorno glucémico y no a una desensibilización directa del receptor.

En las células alfa, la dulaglutida suprime la secreción de glucagón cuando la glucosa está elevada, mediante mecanismos paracrinos y directos. En modelos de tejido gastrointestinal, la activación del GLP-1R en neuronas entéricas y aferentes vagales enlentece el vaciado gástrico. En el sistema nervioso central, la activación de neuronas que expresan GLP-1R en el núcleo arqueado, el núcleo paraventricular, el área postrema y el núcleo del tracto solitario modula los circuitos del apetito, aunque el gran tamaño molecular de la fusión con Fc puede limitar la penetración en comparación con análogos de menor tamaño, como semaglutida o liraglutida.

Las líneas celulares hepáticas (p. ej., HepG2) y los modelos de roedores con obesidad muestran una regulación al alza de FAM3A, que conduce a la activación de SIRT1–AMPK–PPARα, lo que aumenta la oxidación de ácidos grasos (mediante ATGL y HSL) y suprime la lipogénesis de novo (mediante una menor expresión de SREBP-1c, ACC y FAS). Algunos estudios con alimentación pareada indican contribuciones parciales independientes del peso a la reducción de la estabilidad de las gotas lipídicas hepáticas (disminución de PLIN1/2) y de la inflamación (cambio de macrófagos de tipo M1 a tipo M2). En modelos cardíacos y de músculo esquelético, la activación de AMPKα2 preserva la bioenergética mitocondrial, reduce la fisión mediada por Drp1 y atenúa la señalización inflamatoria a través de las vías OPA1–TLR9 y AMPc–PKA–NF-κB. !Vías metabólicas integradas específicas de tejido Mecanismos metabólicos específicos de tejido e integrados.

Vías metabólicas y antiinflamatorias integradas

La integración preclínica de estos mecanismos muestra que la dulaglutida coordina respuestas multiorgánicas que mejoran la flexibilidad metabólica. En el hígado, la reducción de la acumulación ectópica de lípidos, el aumento de la β-oxidación y la disminución del estrés oxidativo convergen en una mejora de la sensibilidad a la insulina. En el tejido adiposo, los efectos indirectos derivados de una menor lipólisis y de la inflamación respaldan la homeostasis lipídica sistémica. Los informes sobre tejido cardiovascular destacan la protección mitocondrial dependiente de AMPK y la reducción del remodelado. En los distintos modelos, la inhibición del inflamasoma NLRP3 y de NF-κB mediada por AMPc/PKA reduce las citocinas proinflamatorias (IL-1β, IL-6, TNF-α) en tejidos cerebrales, hepáticos, musculares y renales.

Otros informes vinculan la dulaglutida con la regulación al alza de Nrf2/GPX4, que mitiga la ferroptosis en modelos renales, y con la modulación de PI3K/Akt/mTOR, que regula la autofagia y la apoptosis en sistemas neuronales y de células beta. Estos efectos integrados se observan en modelos de roedores con obesidad inducida por la dieta, diabetes genética y envejecimiento. Aunque la vía central es GLP-1R–Gs–AMPc, la activación secundaria de AMPK, SIRT1 y PPARα parece amplificar los beneficios mitocondriales y del manejo de los lípidos. La comparación con

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

agonistas duales como tirzepatida o agonistas triples como retatrutida pone de relieve que los efectos de la dulaglutida derivan exclusivamente de la interacción con el GLP-1R, sin una actividad significativa sobre GIPR o GCGR.

Contexto de la evidencia, limitaciones recurrentes e implicaciones para el catálogo

La bibliografía mecanística publicada sobre la dulaglutida consiste principalmente en estudios in vitro de receptor y de líneas celulares, preparaciones ex vivo de islotes y tejidos, y modelos preclínicos de roedores con enfermedad metabólica. Un trabajo fundacional clave estableció el agonismo pleno del GLP-1R y una actividad insulinotropa comparable a la del GLP-1 nativo a pesar de la fusión con Fc. Estudios posteriores han ampliado estas observaciones a las vías de los lípidos hepáticos, la protección mitocondrial cardíaca, la señalización antitrófica en el músculo y los efectos antiinflamatorios centrales. Se describe una consistencia mecanística favorable entre modelos; sin embargo, entre los hallazgos desfavorables o nulos figuran la evidencia limitada de un sesgo de señalización singular respecto de agonistas más pequeños del GLP-1R y las dudas sobre el grado de penetración en el sistema nervioso central debido al tamaño molecular.

Las limitaciones recurrentes incluyen una fuerte dependencia de sistemas de roedores, posibles diferencias entre especies en el tráfico del receptor o en los efectores posteriores, y la dificultad de separar los efectos directos del GLP-1R de las consecuencias secundarias de una mejor glucemia o de una menor inflamación en modelos crónicos. Pocos estudios emplean tejidos primarios humanos o modelos avanzados derivados de iPSC humanas para alcanzar profundidad mecanística. No existen datos estructurales específicos del complejo dulaglutida–GLP-1R; las inferencias se extraen de estructuras de criomicroscopía electrónica de péptidos y receptores relacionados. La variación metodológica en el fondo celular, las concentraciones de glucosa y la duración de la exposición complica aún más las comparaciones directas con semaglutida, liraglutida o los multiagonistas más recientes.

Para los investigadores de laboratorio, la dulaglutida constituye un compuesto herramienta útil para estudiar la señalización sostenida del GLP-1R, la farmacocinética de las fusiones con Fc y la integración metabólica posterior. Su farmacología del AMPc bien caracterizada y los efectos documentados sobre las cascadas de AMPK y antiinflamatorias ofrecen una referencia para investigar el agonismo sesgado, el tráfico del receptor y la señalización selectiva de tejido. La continuación del trabajo mecanístico en sistemas pertinentes para el ser humano contribuirá a aclarar las contribuciones relativas de las vías canónicas frente a las accesorias.

Fuentes

• Glaesner W, et al. (2010). Engineering and characterization of the long-acting glucagon-like peptide-1 analogue LY2189265, an Fc fusion protein. *Diabetes Metab Res Rev*. DOI: 10.1002/dmrr.1080.
• The GLP-1 Receptor Agonist Dulaglutide Attenuates Hepatic Steatosis in Obesity via a Weight-Independent Mechanism. *Diabetes* (2025). DOI from journal record.
• Dulaglutide impedes depressive-like behavior… Implications on GLP-1R and cAMP/PKA signaling pathway in the hippocampus. *Life Sci* (2023). DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121546. PMID: 36878280.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

• Dulaglutide improves muscle function by attenuating inflammation through OPA-1-TLR-9 signaling in aged mice. *Aging* (2021). PMID: 34537761.
• Dulaglutide Ameliorates Palmitic Acid-Induced Hepatic Steatosis by Activating FAM3A Signaling Pathway. *Front Pharmacol* (2022). PMID: 35144334.
• Durability of protective effect of dulaglutide on pancreatic β-cells in diabetic mice: GLP-1 receptor expression is not reduced despite long-term dulaglutide exposure. *J Diabetes Investig* (2018). PMID: 29525225.
• Múltiples revisiones sobre la señalización del GLP-1R y la activación de GPCR de clase B (indexadas en Europe PMC y PubMed, 2019–2025).

Todos los materiales son únicamente para investigación de laboratorio y no son medicamentos.

Toda la información y los productos tratados se destinan únicamente a uso de laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad.