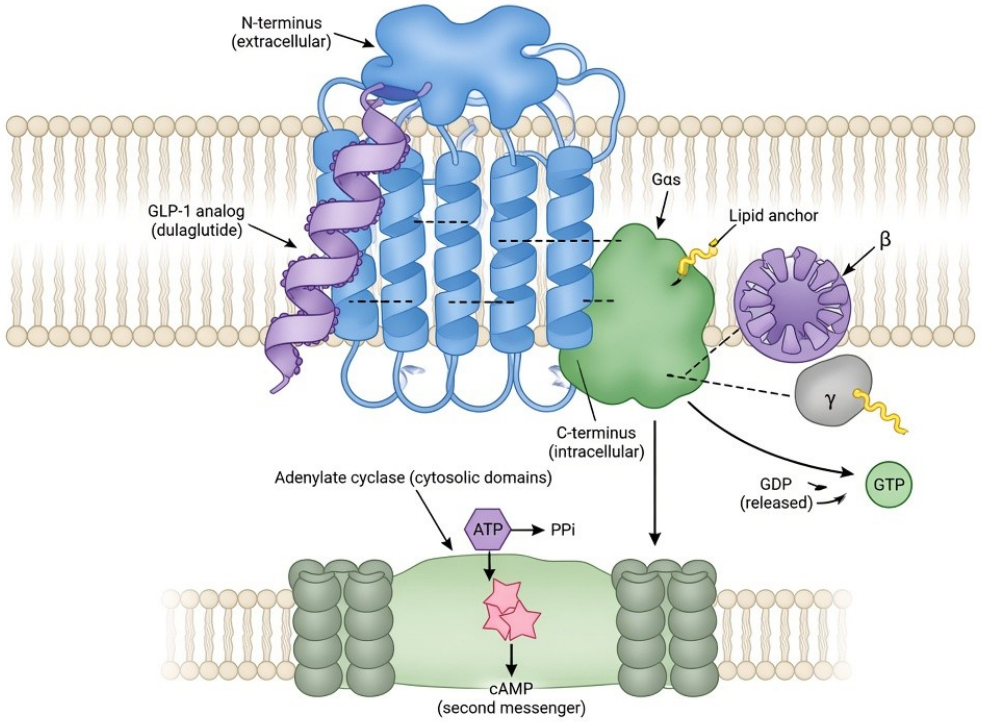
# Meccanismi pubblicati riportati per il dulaglutide

14 novembre 2026

Studi in vitro, preclinici su animali e fisiologici pubblicati caratterizzano il dulaglutide come una proteina di fusione Fc agonista del recettore del GLP-1 a lunga durata d’azione che attiva la segnalazione cAMP accoppiata a Gs per coordi




## Identità chimica e contesto di catalogo

Dulaglutide è fornito esclusivamente per la ricerca di laboratorio. È una proteina di fusione omodimerica costituita da due catene identiche, ciascuna contenente una sequenza analoga modificata del GLP-1(7–37) (omologa per circa il 90% al GLP-1(7–37) umano nativo, con una sostituzione alanina-glicina in posizione 8 per conferire resistenza alla dipeptidil peptidasi-4, insieme ad ulteriori sostituzioni per ridurre l’immunogenicità) legata covalentemente, tramite un linker peptidico flessibile a ripetizioni Gly-Ser, a un frammento Fc di IgG4 umana modificata. Questa ampia architettura molecolare (~60 kDa) riduce la clearance renale e consente un’esposizione sistemica prolungata rispetto al GLP-1 nativo. Riportare i risultati di studi fisiologici o sperimentali umani pubblicati non costituisce una guida all’uso del materiale di ricerca in alcun sistema vivente.

La molecola è progettata per impegnare il recettore del peptide-1 simile al glucagone (GLP-1R), un recettore accoppiato a proteine G (GPCR) di classe B, e funziona come agonista completo nei saggi di attivazione recettoriale. !Schema dell’architettura molecolare del dulaglutide
Rappresentazione schematica del dulaglutide come omodimero di fusione Fc.

## Farmacologia recettoriale e attivazione strutturale

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

La porzione analoga del GLP-1 del dulaglutide lega con elevata affinità il dominio extracellulare (ECD) del GLP-1R, mentre la sua regione N-terminale interagisce con il dominio transmembrana (TMD) per stabilizzare la conformazione attiva del recettore. Strutture di criomicroscopia elettronica del GLP-1R con agonisti peptidici correlati illustrano che il legame dell'agonista induce un movimento verso l'esterno dell'elica transmembrana 6 (TM6), aprendo la faccia intracellulare per l'accoppiamento alla proteina Gs. La fusione Fc non partecipa direttamente al legame recettoriale, ma contribuisce alle proprietà farmacocinetiche che sostengono una stimolazione recettoriale prolungata nei modelli di laboratorio.

Studi di attivazione recettoriale in vitro che utilizzano linee cellulari ricombinanti esprimenti il GLP-1R dimostrano che il dulaglutide elicita un'attività di agonista completo per l'accumulo di cAMP, con una potenza nell'intervallo dei bassi picomolari, comparabile al GLP-1 nativo in molti saggi. Le grandi dimensioni della proteina di fusione possono influenzare le dinamiche di traffico recettoriale rispetto ad agonisti peptidici più piccoli come semaglutide o liraglutide, favorendo potenzialmente una segnalazione prolungata di superficie o endosomiale in alcuni contesti cellulari. Le modificazioni strutturali nella porzione GLP-1 preservano i residui chiave richiesti per l'interazione ad alta affinità con l'ECD, eliminando al contempo il sito di clivaggio della DPP-4. !Schema del legame al GLP-1R e dell'inizio della segnalazione Gs-cAMP Farmacologia recettoriale ed eventi iniziali di segnalazione.

## Principali cascate di segnalazione intracellulare

All'attivazione del GLP-1R da parte del dulaglutide, il recettore si accoppia alla proteina G stimolatoria Gs, attivando l'adenilato ciclasi e aumentando l'AMP ciclico (cAMP) intracellulare. Questo secondo messaggero attiva due principali bracci effettori: la proteina chinasi A (PKA) e la proteina di scambio attivata direttamente dal cAMP 2 (Epac2). La PKA fosforila bersagli a valle, tra cui CREB, i canali del calcio voltaggio-dipendenti e i canali del potassio, mentre Epac2 attiva la piccola GTPasi Rap1 per promuovere il priming dei granuli di insulina e il loro reclutamento alla membrana plasmatica.

Ulteriori vie riportate in modelli preclinici comprendono l'attivazione della proteina chinasi attivata da AMP (AMPK), di SIRT1, di PI3K/Akt/mTOR e di PPARα in modo dipendente dal tessuto. Questi effettori collegano l'aumento del cAMP a un miglioramento della funzione mitocondriale, a una riduzione dello stress ossidativo e alla modulazione del metabolismo lipidico. In alcuni tipi cellulari, la segnalazione cAMP/PKA inibisce NF-κB e l'attività dell'inflammasoma NLRP3, contribuendo a effetti antinfiammatori. A differenza di certi agonisti con bias sviluppati più di recente, il dulaglutide è generalmente caratterizzato come agonista completo bilanciato per la segnalazione Gs-cAMP, con profili di internalizzazione recettoriale simili a quelli del GLP-1 nativo. !Schema delle cascate di segnalazione intracellulare Principali vie di segnalazione dipendenti dal cAMP e vie accessorie.

## Meccanismi tessuto-specifici nei modelli di laboratorio

Nei modelli di cellule beta pancreatiche, il dulaglutide potenzia la secrezione di insulina stimolata dal glucosio in modo dipendente dal glucosio, amplificando sia la prima sia la seconda fase del rilascio di insulina. Favorisce la chiusura dei canali del potassio sensibili all'ATP, aumenta il calcio intracellulare attraverso i canali voltaggio-dipendenti e il rilascio di calcio indotto dal calcio, e facilita l'esocitosi dei granuli tramite Epac2/Rap1. Studi su isole ex vivo e modelli di

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

roditori con diabete mostrano la conservazione dell'espressione genica delle cellule beta (compresi PDX1 e insulina) e la resistenza allo stress del reticolo endoplasmatico e allo stress ossidativo. Studi di esposizione a lungo termine in topi db/db hanno riportato che l'espressione del GLP-1R era mantenuta o addirittura aumentata, anziché ridotta, un effetto attribuito al miglioramento dell'ambiente glicemico piuttosto che a una desensibilizzazione recettoriale diretta.

Nelle cellule alfa, il dulaglutide sopprime la secrezione di glucagone a livelli elevati di glucosio attraverso meccanismi paracrini e diretti. Nei modelli di tessuto gastrointestinale, l'attivazione del GLP-1R sui neuroni enterici e sulle afferenze vagali rallenta lo svuotamento gastrico. Nel sistema nervoso centrale, l'attivazione dei neuroni esprimenti il GLP-1R nel nucleo arcuato, nel nucleo paraventricolare, nell'area postrema e nel nucleo del tratto solitario modula i circuiti dell'appetito, sebbene le grandi dimensioni molecolari della fusione Fc possano limitare la penetrazione rispetto ad analoghi più piccoli come Semaglutide o Liraglutide.

Linee cellulari epatiche (ad esempio HepG2) e modelli di roditori obesi dimostrano una sovraregolazione di FAM3A, che porta all'attivazione di SIRT1–AMPK–PPARα, la quale aumenta l'ossidazione degli acidi grassi (tramite ATGL, HSL) e sopprime al contempo la lipogenesi de novo (tramite riduzione dell'espressione di SREBP-1c, ACC, FAS). Alcuni studi con alimentazione appaiata indicano contributi parziali indipendenti dal peso alla riduzione della stabilità delle goccioline lipidiche epatiche (diminuzione di PLIN1/2) e dell'infiammazione (passaggio da macrofagi di tipo M1 a macrofagi di tipo M2). Nei modelli di muscolo cardiaco e scheletrico, l'attivazione di AMPKα2 preserva la bioenergetica mitocondriale, riduce la fissione mediata da Drp1 e attenua la segnalazione infiammatoria attraverso le vie OPA1–TLR9 e cAMP–PKA–NF-κB. ! Vie metaboliche tessuto-specifiche integrate Meccanismi metabolici tessuto-specifici e integrati.

## Vie metaboliche e antinfiammatorie integrate

L'integrazione preclinica di questi meccanismi mostra che il dulaglutide coordina risposte multiorgano che migliorano la flessibilità metabolica. Nel fegato, la riduzione dell'accumulo ectopico di lipidi, l'aumento della β-ossidazione e la diminuzione dello stress ossidativo convergono su un miglioramento della sensibilità all'insulina. Nel tessuto adiposo, effetti indiretti tramite riduzione della lipolisi e dell'infiammazione sostengono l'omeostasi lipidica sistemica. I report sul tessuto cardiovascolare evidenziano una protezione mitocondriale dipendente da AMPK e una riduzione del rimodellamento. Nei diversi modelli, l'inibizione mediata da cAMP/PKA dell'inflammasoma NLRP3 e di NF-κB riduce le citochine proinfiammatorie (IL-1β, IL-6, TNF-α) nei tessuti cerebrale, epatico, muscolare e renale.

Ulteriori report collegano il dulaglutide alla sovraregolazione di Nrf2/GPX4, che attenua la ferroptosi nei modelli renali, e alla modulazione di PI3K/Akt/mTOR, che regola autofagia e apoptosi nei sistemi neuronali e delle cellule beta. Questi effetti integrati sono osservati in modelli di roditori con obesità indotta dalla dieta, diabete genetico e invecchiamento. Sebbene la via centrale sia GLP-1R–Gs–cAMP, l'attivazione secondaria di AMPK, SIRT1 e PPARα sembra amplificare i benefici mitocondriali e della gestione lipidica. Il confronto con agonisti doppi come Tirzepatide o agonisti tripli come Retatrutide evidenzia che gli effetti del dulaglutide derivano esclusivamente dall'impegno del GLP-1R, senza attività significativa su GIPR o GCGR.

## Contesto delle evidenze, limiti ricorrenti e implicazioni di catalogo

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

La letteratura meccanicistica pubblicata sul dulaglutide consiste principalmente in studi recettoriali e su linee cellulari in vitro, preparazioni di isole e tessuti ex vivo e modelli preclinici di roditori con malattia metabolica. Un lavoro fondativo chiave ha stabilito l'agonismo completo del GLP-1R e l'attività insulinotropa comparabile al GLP-1 nativo nonostante la fusione Fc. Studi successivi hanno esteso queste osservazioni alle vie lipidiche epatiche, alla protezione mitocondriale cardiaca, alla segnalazione anti-atrofica muscolare e agli effetti antinfiammatori centrali. Una coerenza meccanicistica favorevole è riportata tra i modelli; tuttavia, risultati sfavorevoli o nulli comprendono evidenze limitate di un bias di segnalazione unico rispetto ad agonisti più piccoli del GLP-1R e interrogativi sull'entità della penetrazione nel sistema nervoso centrale a causa delle dimensioni molecolari.

I limiti ricorrenti comprendono una forte dipendenza dai sistemi di roditori, possibili differenze di specie nel traffico recettoriale o negli effettori a valle, e la difficoltà di distinguere gli effetti diretti del GLP-1R dalle conseguenze secondarie del miglioramento della glicemia o della riduzione dell'infiammazione nei modelli cronici. Pochi studi impiegano tessuti primari umani o modelli avanzati derivati da iPSC umane per una profondità meccanicistica. Mancano dati strutturali specifici del complesso dulaglutide–GLP-1R; le inferenze sono tratte da strutture di criomicroscopia elettronica di peptidi e recettori correlati. La variazione metodologica nel contesto cellulare, nelle concentrazioni di glucosio e nella durata dell'esposizione complica ulteriormente i confronti diretti con Semaglutide, Liraglutide o i più recenti multiagonisti.

Per i ricercatori di laboratorio, il dulaglutide costituisce un utile composto strumento per studiare la segnalazione prolungata del GLP-1R, la farmacocinetica delle fusioni Fc e l'integrazione metabolica a valle. La sua farmacologia del cAMP ben caratterizzata e gli effetti documentati sulle cascate AMPK e antinfiammatorie forniscono un riferimento per indagare l'agonismo con bias, il traffico recettoriale e la segnalazione selettiva per tessuto. Un ulteriore lavoro meccanicistico in sistemi rilevanti per l'uomo chiarirà meglio i contributi relativi delle vie canoniche rispetto a quelle accessorie.

## Fonti

• 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.
• 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.
• Multiple reviews on GLP-1R signaling and class B GPCR activation (Europe PMC and PubMed

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

indexed, 2019–2025).

Tutti i materiali sono destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio e non sono medicinali.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non sono destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.