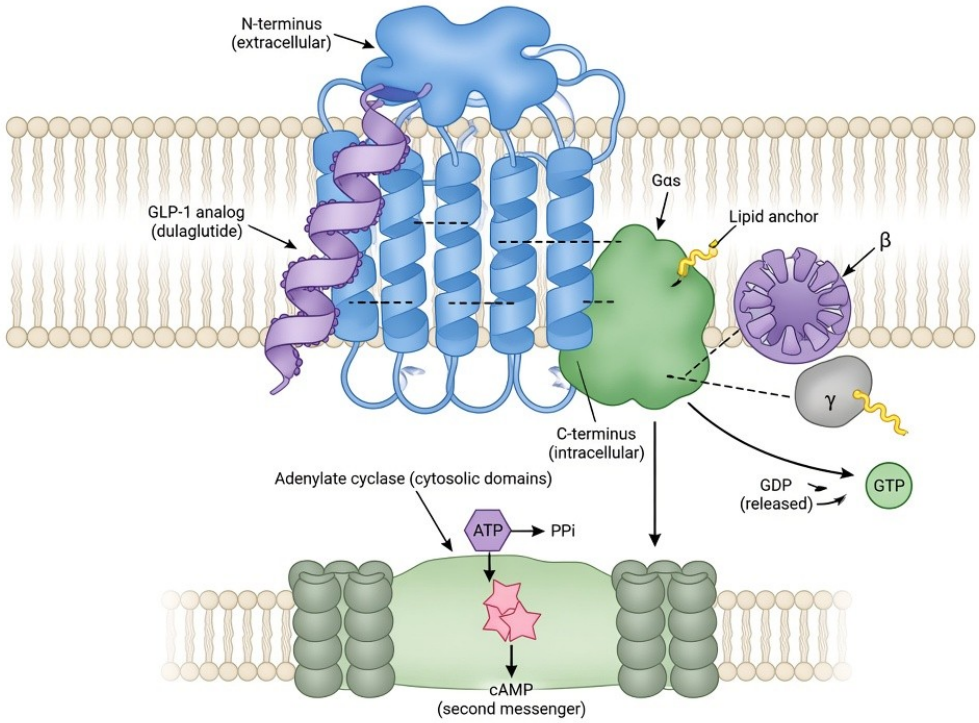
Gepubliceerde mechanismen gerapporteerd voor dulaglutide

14 november 2026

Gepubliceerde in-vitro-, preklinische dier- en fysiologische studies karakteriseren dulaglutide als een langwerkend GLP-1-receptoragonist-Fc-fusie-eiwit dat Gs-gekoppelde cAMP-signalering activeert om glucosafhankelijke eilandjeshormoonsecr



Chemische identiteit en cataloguscontext

Dulaglutide wordt uitsluitend geleverd voor laboratoriumonderzoek. Het is een homodimeer fusie-eiwit bestaande uit twee identieke ketens, elk met een gemodificeerde GLP-1(7–37)-analoogsequentie (ongeveer 90% homoloog aan natief humaan GLP-1(7–37), met een alanine-naar-glycine-substitutie op positie 8 om resistentie tegen dipeptidylpeptidase-4 te verlenen, samen met aanvullende substituties om de immunogeniciteit te verminderen), covalent verbonden via een flexibele Gly-Ser-herhalingspeptidelinker aan een gemodificeerd humaan IgG4-Fc-fragment. Deze grote moleculaire architectuur (~60 kDa) vermindert de renale klaring en maakt een langdurigere systemische blootstelling mogelijk vergeleken met natief GLP-1. Het rapporteren van bevindingen uit gepubliceerde humane fysiologische of trialstudies is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal in enig levend systeem te gebruiken.

Het molecuul is ontworpen om de glucagonachtig peptide-1-receptor (GLP-1R) te binden, een klasse-B-G-eiwitgekoppelde receptor (GPCR), en functioneert als een volledige agonist in receptoractivatieassays. !Schematische weergave van de moleculaire architectuur van dulaglutide Schematische weergave van dulaglutide als een Fc-fusiehomodimeer.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

Receptorfarmacologie en structurele activatie

De GLP-1-analoogrest van dulaglutide bindt het extracellulaire domein (ECD) van de GLP-1R met hoge affiniteit, terwijl het N-terminale gebied interageert met het transmembraandomein (TMD) om de actieve receptorconformatie te stabiliseren. Cryo-EM-structuren van de GLP-1R met verwante peptideagonisten illustreren dat agonistbinding een buitenwaartse beweging van transmembraanhelix 6 (TM6) induceert, waardoor de intracellulaire zijde opent voor koppeling aan het Gs-eiwit. De Fc-fusie neemt niet rechtstreeks deel aan receptorbinding, maar draagt bij aan farmacokinetische eigenschappen die aanhoudende receptorstimulatie in laboratoriummodellen ondersteunen.

In-vitro-receptoractivatiestudies met recombinante GLP-1R-expresserende cellijnen tonen aan dat dulaglutide volledige agonistactiviteit voor cAMP-accumulatie oproept, met een potentie in het lage picomolaire bereik, vergelijkbaar met natief GLP-1 in veel assays. De grote omvang van het fusie-eiwit kan de dynamiek van receptortrafficking beïnvloeden ten opzichte van kleinere peptideagonisten zoals semaglutide of liraglutide, en in sommige cellulaire contexten mogelijk langdurige oppervlakte- of endosomale signalering begunstigen. Structurele modificaties in de GLP-1-rest behouden de sleutelresiduen die nodig zijn voor hoogaffiene ECD-interactie, terwijl de DPP-4-splitsingsplaats wordt weggenomen. !Schematische weergave van GLP-1R-binding en initiatie van Gs-cAMP Receptorfarmacologie en initiële signaleringsgebeurtenissen.

Centrale intracellulaire signaleringscascades

Na activatie van de GLP-1R door dulaglutide koppelt de receptor aan het stimulerende G-eiwit Gs, activeert adenylaatcyclase en verhoogt intracellulair cyclisch AMP (cAMP). Deze tweede boodschapper activeert twee primaire effectorarmen: proteïnekinase A (PKA) en exchange protein directly activated by cAMP 2 (Epac2). PKA fosforyleert downstream-doelen, waaronder CREB, spanningsafhankelijke calciumkanalen en kaliumkanalen, terwijl Epac2 de kleine GTPase Rap1 activeert om priming van insulinegranula en rekrutering naar het plasmamembraan te bevorderen.

Aanvullende routes die in preklinische modellen zijn gerapporteerd, omvatten activatie van AMP-geactiveerd proteïnekinase (AMPK), SIRT1, PI3K/Akt/mTOR en PPARα op een weefselafhankelijke wijze. Deze effectoren verbinden een stijging van cAMP met verbeterde mitochondriale functie, verminderde oxidatieve stress en modulatie van het lipidenmetabolisme. In sommige celtypen remt cAMP/PKA-signalering de activiteit van NF-κB en het NLRP3-inflammasoom, wat bijdraagt aan ontstekingsremmende effecten. In tegenstelling tot bepaalde recenter ontwikkelde biased agonisten wordt dulaglutide over het algemeen gekarakteriseerd als een evenwichtige volledige agonist voor Gs-cAMP-signalering, met receptorinternalisatieprofielen vergelijkbaar met natief GLP-1. !Schematische weergave van intracellulaire signaleringscascades Centrale cAMP-afhankelijke en accessoire signaleringsroutes.

Weefselspecifieke mechanismen in laboratoriummodellen

In modellen van pancreatische bètacellen potentieert dulaglutide de glucosegestimuleerde insulinesecretie op een glucosafhankelijke wijze door zowel de eerste als de tweede fase van de insulineafgifte te versterken. Het bevordert sluiting van ATP-gevoelige kaliumkanalen, verhoogt intracellulair calcium via spanningsafhankelijke kanalen en calciumgeïnduceerde calciumafgifte,

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

en vergemakkelijkt granule-exocytose via Epac2/Rap1. Ex-vivo-eilandjesstudies en knaagdiermodellen van diabetes tonen behoud van bètacelgenexpressie (waaronder PDX1 en insuline) en resistentie tegen endoplasmatisch-reticulumstress en oxidatieve stress. Langdurige blootstellingsstudies bij db/db-muizen rapporteerden dat de GLP-1R-expressie behouden bleef of zelfs toenam in plaats van te worden gedownreguleerd, een effect dat werd toegeschreven aan een verbeterd glykemisch milieu en niet aan directe receptordesensitisatie.

In alfacellen onderdrukt dulaglutide de glucagonsecretie bij verhoogde glucosespiegels via paracriene en directe mechanismen. In gastro-intestinale weefselmodellen vertraagt GLP-1R-activatie op enterische neuronen en vagale afferenten de maaglediging. In het centrale zenuwstelsel moduleert activatie van GLP-1R-expresserende neuronen in de nucleus arcuatus, de nucleus paraventricularis, de area postrema en de nucleus van de tractus solitarius eetlustcircuits, hoewel de grote moleculaire omvang van de Fc-fusie de penetratie kan beperken vergeleken met kleinere analoga zoals Semaglutide of Liraglutide.

Hepatische cellijnen (bijv. HepG2) en obese knaagdiermodellen tonen opregulatie van FAM3A, wat leidt tot SIRT1–AMPK–PPARα-activatie die de vetzuuroxidatie verhoogt (via ATGL, HSL) terwijl de de-novolipogenese wordt onderdrukt (via verminderde expressie van SREBP-1c, ACC en FAS). Sommige pair-fed-studies wijzen op gedeeltelijk gewichtsonafhankelijke bijdragen aan verminderde stabiliteit van hepatische lipidedruppels (verlaagd PLIN1/2) en ontsteking (verschuiving van M1- naar M2-achtige macrofagen). In hart- en skeletspiermodellen behoudt AMPKα2-activatie de mitochondriale bio-energetica, vermindert Drp1-gemedieerde splijting en verzwakt ontstekingssignalering via OPA1–TLR9- en cAMP–PKA–NF-κB-routes. !Geïntegreerde weefselspecifieke metabole routes Weefselspecifieke en geïntegreerde metabole mechanismen.

Geïntegreerde metabole en ontstekingsremmende routes

Preklinische integratie van deze mechanismen toont dat dulaglutide multi-orgaanresponsen coördineert die de metabole flexibiliteit verbeteren. In de lever komen verminderde ectopische lipidenaccumulatie, versterkte β-oxidatie en verlaagde oxidatieve stress samen in een verbeterde insulinegevoeligheid. In vetweefsel ondersteunen indirecte effecten via verminderde lipolyse en ontsteking de systemische lipidenhomeostase. Cardiovasculaire weefselrapporten benadrukken AMPK-afhankelijke mitochondriale bescherming en verminderde remodellering. Over modellen heen vermindert cAMP/PKA-gemedieerde remming van het NLRP3-inflammasoom en NF-κB pro-inflammatoire cytokinen (IL-1β, IL-6, TNF-α) in hersen-, lever-, spier- en nierweefsels.

Aanvullende rapporten koppelen dulaglutide aan opregulatie van Nrf2/GPX4 die ferroptose in niermodellen mitigeert, en aan PI3K/Akt/mTOR-modulatie die autofagie en apoptose reguleert in neuronale en bètacelsystemen. Deze geïntegreerde effecten worden waargenomen in dieetgeïnduceerde obesitas, genetische diabetes en verouderingsmodellen bij knaagdieren. Hoewel de kernroute GLP-1R–Gs–cAMP is, lijkt secundaire activatie van AMPK, SIRT1 en PPARα de mitochondriale en lipidenverwerkende voordelen te versterken. Vergelijking met duale agonisten zoals Tirzepatide of drievoudige agonisten zoals Retatrutide benadrukt dat de effecten van dulaglutide uitsluitend voortkomen uit GLP-1R-binding, zonder betekenisvolle activiteit op GIPR of GCGR.

Bewijscontext, terugkerende beperkingen en catalogusimplicaties

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

De gepubliceerde mechanistische literatuur over dulaglutide bestaat voornamelijk uit in-vitro-receptor- en cellijnstudies, ex-vivo-eilandjes- en weefselpreparaten, en preklinische knaagdiermodellen van metabole ziekte. Belangrijk fundamenteel werk stelde volledige GLP-1R-agonisme en insulinotrope activiteit vast, vergelijkbaar met natief GLP-1 ondanks de Fc-fusie. Latere studies hebben deze waarnemingen uitgebreid naar hepatische lipidenroutes, cardiale mitochondriale bescherming, anti-atrofische signalering in spier en centrale ontstekingsremmende effecten. Gunstige mechanistische consistentie wordt over modellen heen gerapporteerd; ongunstige of nulbevindingen omvatten echter beperkt bewijs voor unieke signaleringsbias ten opzichte van kleinere GLP-1R-agonisten en vragen over de mate van penetratie in het centrale zenuwstelsel vanwege de moleculaire omvang.

Terugkerende beperkingen omvatten een sterke afhankelijkheid van knaagdiersystemen, mogelijke soortverschillen in receptortrafficking of downstream-effectoren, en de moeilijkheid om directe GLP-1R-effecten te scheiden van secundaire gevolgen van verbeterde glykemie of verminderde ontsteking in chronische modellen. Weinig studies gebruiken humane primaire weefsels of geavanceerde van humane iPSC afgeleide modellen voor mechanistische diepgang. Structurele gegevens specifiek voor het dulaglutide–GLP-1R-complex ontbreken; gevolgtrekkingen worden getrokken uit verwante peptide–receptor-cryo-EM-structuren. Methodologische variatie in celachtergrond, glucoseconcentraties en blootstellingsduur bemoeilijkt verdere directe vergelijkingen met Semaglutide, Liraglutide of nieuwere multi-agonisten.

Voor laboratoriumonderzoekers dient dulaglutide als een waardevolle toolverbinding voor het bestuderen van aanhoudende GLP-1R-signalering, Fc-fusiefarmacokinetiek en downstream metabole integratie. De goed gekarakteriseerde cAMP-farmacologie en gedocumenteerde effecten op AMPK en ontstekingsremmende cascades bieden een referentie voor onderzoek naar biased agonisme, receptortrafficking en weefselselectieve signalering. Voortgezet mechanistisch werk in humaan relevante systemen zal de relatieve bijdragen van canonieke versus accessoire routes verder verduidelijken.

Bronnen

• 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.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

- Multiple reviews on GLP-1R signaling and class B GPCR activation (Europe PMC and PubMed indexed, 2019–2025).

Alle materialen zijn uitsluitend voor laboratoriumonderzoek en zijn geen geneesmiddelen.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.