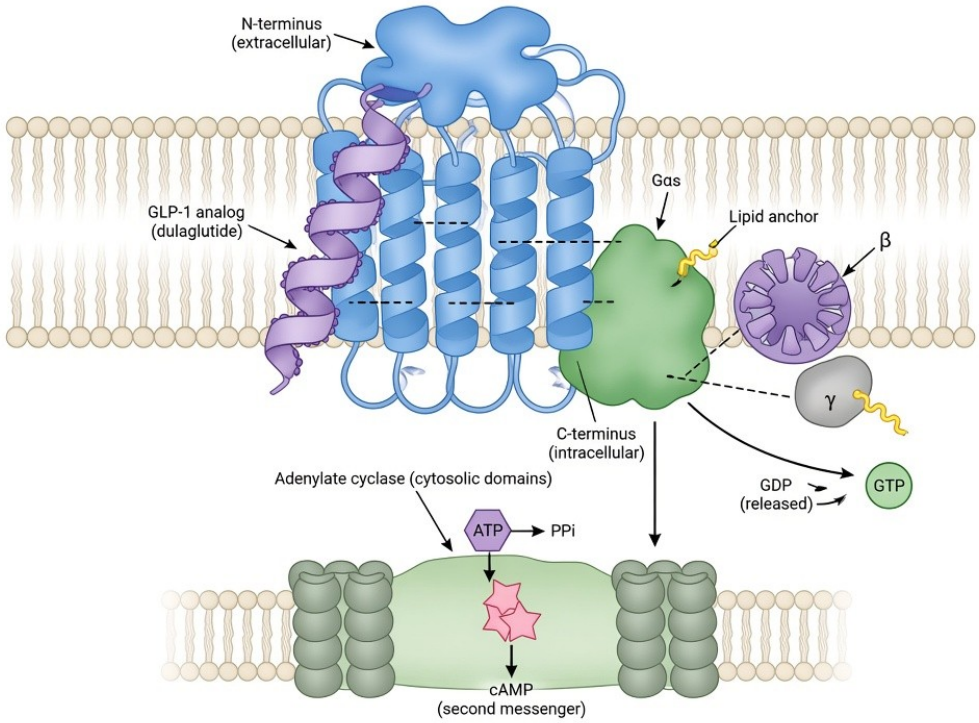
Mecanismos publicados relatados para o dulaglutido

14 de novembro de 2026

Estudos in vitro, pré-clínicos em animais e fisiológicos publicados caracterizam o dulaglutido como uma proteína de fusão Fc agonista do recetor de GLP-1 de ação prolongada que ativa a sinalização de AMPc acoplada a Gs para coordenar a secr



Identidade química e contexto de catálogo

Dulaglutide é fornecido apenas para investigação laboratorial. É uma proteína de fusão homodimérica constituída por duas cadeias idênticas, cada uma contendo uma sequência análoga modificada de GLP-1(7–37) (aproximadamente 90% homóloga ao GLP-1(7–37) humano nativo, com uma substituição de alanina por glicina na posição 8 para conferir resistência à dipeptidil peptidase-4, juntamente com substituições adicionais para reduzir a imunogenicidade) ligada de forma covalente, através de um ligante peptídico flexível de repetições Gly-Ser, a um fragmento Fc modificado de IgG4 humana. Esta arquitetura molecular de grande dimensão (~60 kDa) reduz a depuração renal e permite uma exposição sistémica prolongada em comparação com o GLP-1 nativo. Relatar resultados de estudos fisiológicos ou ensaios humanos publicados não constitui orientação para utilizar o material de investigação em qualquer sistema vivo.

A molécula foi concebida para interagir com o recetor do peptídeo semelhante ao glucagão-1 (GLP-1R), um recetor acoplado à proteína G (GPCR) de classe B, e funciona como agonista completo em ensaios de ativação do recetor. !Esquema da arquitetura molecular do dulaglutido Representação esquemática do dulaglutido como homodímero de fusão Fc.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

Farmacologia do recetor e ativação estrutural

A porção análoga de GLP-1 do dulaglutido liga-se ao domínio extracelular (ECD) do GLP-1R com elevada afinidade, enquanto a sua região N-terminal interage com o domínio transmembranar (TMD) para estabilizar a conformação ativa do recetor. Estruturas de crio-ME do GLP-1R com agonistas peptídicos relacionados ilustram que a ligação do agonista induz um movimento para o exterior da hélice transmembranar 6 (TM6), abrindo a face intracelular para o acoplamento à proteína Gs. A fusão Fc não participa diretamente na ligação ao recetor, mas contribui para propriedades farmacocinéticas que suportam uma estimulação sustentada do recetor em modelos laboratoriais.

Estudos de ativação do recetor in vitro, com linhas celulares recombinantes que expressam o GLP-1R, demonstram que o dulaglutido suscita atividade de agonista completo para a acumulação de AMPc, com potência na ordem dos picomolares baixos, comparável à do GLP-1 nativo em muitos ensaios. A grande dimensão da proteína de fusão pode influenciar a dinâmica de tráfego do recetor relativamente a agonistas peptídicos mais pequenos, como o semaglutido ou o liraglutido, favorecendo potencialmente uma sinalização prolongada à superfície ou endossómica em alguns contextos celulares. Modificações estruturais na porção de GLP-1 preservam os resíduos essenciais necessários para a interação de elevada afinidade com o ECD, eliminando simultaneamente o local de clivagem pela DPP-4. !Esquema da ligação ao GLP-1R e do início da sinalização Gs-AMPc Farmacologia do recetor e acontecimentos iniciais de sinalização.

Cascatas centrais de sinalização intracelular

Após a ativação do GLP-1R pelo dulaglutido, o recetor acopla-se à proteína G estimuladora Gs, ativando a adenilato ciclase e elevando o monofosfato cíclico de adenosina (AMPc) intracelular. Este segundo mensageiro ativa dois braços efetores principais: a proteína cinase A (PKA) e a proteína de troca diretamente ativada por AMPc 2 (Epac2). A PKA fosforila alvos a jusante, incluindo CREB, canais de cálcio dependentes da voltagem e canais de potássio, enquanto a Epac2 ativa a pequena GTPase Rap1 para promover o priming dos grânulos de insulina e o seu recrutamento para a membrana plasmática.

Vias adicionais relatadas em modelos pré-clínicos incluem a ativação da proteína cinase ativada por AMP (AMPK), de SIRT1, de PI3K/Akt/mTOR e de PPARα, de forma dependente do tecido. Estes efetores ligam a elevação do AMPc a uma melhor função mitocondrial, a uma redução do stress oxidativo e à modulação do metabolismo lipídico. Em alguns tipos celulares, a sinalização AMPc/PKA inibe a atividade de NF-κB e do inflamassoma NLRP3, contribuindo para efeitos anti-inflamatórios. Ao contrário de certos agonistas enviesados desenvolvidos mais recentemente, o dulaglutido é geralmente caracterizado como um agonista completo equilibrado da sinalização Gs-AMPc, com perfis de internalização do recetor semelhantes aos do GLP-1 nativo. !Esquema das cascatas de sinalização intracelular Vias centrais dependentes de AMPc e vias de sinalização acessórias.

Mecanismos específicos de tecido em modelos laboratoriais

Em modelos de células beta pancreáticas, o dulaglutido potencia a secreção de insulina estimulada pela glicose de forma dependente da glicose, amplificando tanto a primeira como a segunda fase da libertação de insulina. Reforça o encerramento dos canais de potássio sensíveis

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

ao ATP, aumenta o cálcio intracelular através de canais dependentes da voltagem e da libertação de cálcio induzida por cálcio, e facilita a exocitose dos grânulos via Epac2/Rap1. Estudos ex vivo de ilhotas e modelos de roedores com diabetes mostram preservação da expressão génica das células beta (incluindo PDX1 e insulina) e resistência ao stress do retículo endoplasmático e ao stress oxidativo. Estudos de exposição prolongada em ratinhos db/db relataram que a expressão do GLP-1R se manteve ou foi mesmo aumentada, em vez de regulada negativamente, um efeito atribuído a um melhor ambiente glicémico e não a uma dessensibilização direta do recetor.

Nas células alfa, o dulaglutido suprime a secreção de glucagão a níveis elevados de glicose através de mecanismos parácrinos e diretos. Em modelos de tecido gastrointestinal, a ativação do GLP-1R em neurónios entéricos e aferentes vagais abranda o esvaziamento gástrico. No sistema nervoso central, a ativação de neurónios que expressam GLP-1R no núcleo arqueado, no núcleo paraventricular, na área postrema e no núcleo do trato solitário modula circuitos do apetite, embora a grande dimensão molecular da fusão Fc possa limitar a penetração em comparação com análogos mais pequenos, como Semaglutide ou Liraglutide.

Linhas celulares hepáticas (por exemplo, HepG2) e modelos de roedores obesos demonstram uma regulação positiva de FAM3A, conduzindo à ativação de SIRT1–AMPK–PPARα, que aumenta a oxidação de ácidos gordos (via ATGL, HSL) e suprime a lipogénese de novo (via redução da expressão de SREBP-1c, ACC e FAS). Alguns estudos com alimentação emparelhada indicam contribuições parciais independentes do peso para a redução da estabilidade das gotículas lipídicas hepáticas (diminuição de PLIN1/2) e da inflamação (desvio de macrófagos do tipo M1 para o tipo M2). Em modelos cardíacos e de músculo esquelético, a ativação de AMPKα2 preserva a bioenergética mitocondrial, reduz a fissão mediada por Drp1 e atenua a sinalização inflamatória através das vias OPA1–TLR9 e AMPc–PKA–NF-κB. !Vias metabólicas específicas de tecido integradas Mecanismos metabólicos específicos de tecido e integrados.

Vias metabólicas e anti-inflamatórias integradas

A integração pré-clínica destes mecanismos mostra que o dulaglutido coordena respostas multiorgânicas que melhoram a flexibilidade metabólica. No fígado, a redução da acumulação ectópica de lípidos, o aumento da β-oxidação e a diminuição do stress oxidativo convergem para uma melhor sensibilidade à insulina. No tecido adiposo, efeitos indiretos através da redução da lipólise e da inflamação sustentam a homeostasia lipídica sistémica. Relatos sobre tecido cardiovascular destacam a proteção mitocondrial dependente de AMPK e a redução da remodelação. Nos vários modelos, a inibição do inflamassoma NLRP3 e de NF-κB mediada por AMPc/PKA reduz citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, IL-6, TNF-α) em tecidos do cérebro, fígado, músculo e rim.

Relatos adicionais associam o dulaglutido à regulação positiva de Nrf2/GPX4, que atenua a ferroptose em modelos renais, e à modulação de PI3K/Akt/mTOR, que regula a autofagia e a apoptose em sistemas neuronais e de células beta. Estes efeitos integrados são observados em modelos de roedores com obesidade induzida pela dieta, diabetes genética e envelhecimento. Embora a via central seja GLP-1R–Gs–AMPc, a ativação secundária de AMPK, SIRT1 e PPARα parece amplificar benefícios mitocondriais e de processamento lipídico. A comparação com agonistas duplos como Tirzepatide ou agonistas triplos como Retatrutide destaca que os efeitos do dulaglutido derivam exclusivamente do envolvimento do GLP-1R, sem atividade significativa

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

no GIPR ou no GCGR.

Contexto da evidência, limitações recorrentes e implicações para o catálogo

A literatura mecanística publicada sobre o dulaglutido consiste sobretudo em estudos in vitro de recetor e de linhas celulares, preparações ex vivo de ilhotas e de tecidos, e modelos pré-clínicos de roedores com doença metabólica. Trabalho fundamental estabeleceu o agonismo completo do GLP-1R e a atividade insulinotrópica comparável à do GLP-1 nativo, apesar da fusão Fc. Estudos subsequentes alargaram estas observações a vias lipídicas hepáticas, proteção mitocondrial cardíaca, sinalização antiatrófica muscular e efeitos anti-inflamatórios centrais. É relatada consistência mecanística favorável entre modelos; contudo, resultados desfavoráveis ou nulos incluem evidência limitada de um enviesamento de sinalização único relativamente a agonistas mais pequenos do GLP-1R e questões quanto à extensão da penetração no sistema nervoso central devido à dimensão molecular.

As limitações recorrentes incluem uma forte dependência de sistemas de roedores, possíveis diferenças entre espécies no tráfego do recetor ou nos efetores a jusante, e a dificuldade de separar efeitos diretos do GLP-1R de consequências secundárias de uma melhor glicemia ou de uma inflamação reduzida em modelos crónicos. Poucos estudos utilizam tecidos primários humanos ou modelos avançados derivados de iPSC humanas para aprofundamento mecanístico. Não existem dados estruturais específicos do complexo dulaglutido–GLP-1R; as inferências são extraídas de estruturas de crio-ME de péptidos e recetores relacionados. A variação metodológica no fundo celular, nas concentrações de glicose e na duração da exposição complica ainda mais as comparações diretas com Semaglutide, Liraglutide ou agonistas múltiplos mais recentes.

Para investigadores de laboratório, o dulaglutido serve como composto-ferramenta para estudar a sinalização sustentada do GLP-1R, a farmacocinética de fusões Fc e a integração metabólica a jusante. A sua farmacologia de AMPc bem caracterizada e os efeitos documentados sobre a AMPK e cascatas anti-inflamatórias fornecem uma referência para investigar o agonismo enviesado, o tráfego do recetor e a sinalização seletiva de tecido. Trabalho mecanístico continuado em sistemas relevantes para o ser humano clarificará melhor as contribuições relativas das vias canónicas e das vias acessórias.

Fontes

• 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

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

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 indexed, 2019–2025).

Todos os materiais destinam-se apenas a investigação laboratorial e não são medicamentos.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.