

**Dr. David Cano González.**

Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospitales Universitarios Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla.
Miembro del grupo de trabajo de Experimentación Básica en diabetes de la SED.

Desde el laboratorio hasta la clínica:

El descubrimiento de los análogos de GLP-1



Desde comienzos del siglo XX se había sugerido que en el intestino se producían factores que influían en los niveles de glucosa en sangre al activar la secreción del páncreas (aunque en ese entonces aún no se había descubierto la insulina, se sabía que el páncreas era el principal regulador de los niveles de glucosa en el torrente circulatorio). Sin embargo, esta hipótesis carecía de respaldo experimental. De hecho, en aquellos años se intentó tratar la diabetes mediante inyecciones de extractos intestinales, pero sin éxito. Hubo que esperar hasta 1964, con el desarrollo de métodos para medir la insulina en la sangre, cuando se demostró que la ingesta oral de glucosa estimulaba más la secreción de insulina que la inyección directa en la sangre. Este fenómeno se conoce como **efecto incretino**, y es un mecanismo fisiológico mediante el cual el cuerpo, tras la ingesta de alimentos, “alerta” a las células beta pancreáticas para que produzcan insulina ante la inminente elevación de los niveles de glucosa en la circulación. La demostración de la existencia del efecto incretino marcó el inicio de la búsqueda de las hormonas intestinales responsables.

En 1971, **John Brown** en la Universidad de British Columbia (Canadá) identificó el primer factor incretino. Brown descubrió que una hormona intestinal, conocida como **péptido gástrico inhibidor (GIP**, de sus siglas en inglés), originalmente asociada a la secreción de ácidos en el estómago, inducía la liberación de insulina en respuesta a la glucosa. Propusieron que esa hormona debía ser llamada polipéptido insulinotrópico dependiente de glucosa, un nombre que reflejaba con mayor precisión su función biológica. Este hallazgo abría nuevas posibilidades en »

En el vasto panorama de la ciencia médica, hay descubrimientos que sobresalen no solo por su impacto en salud, sino que también tienen una intrincada historia de investigación y desarrollo. Uno de estos hitos es la identificación de la hormona GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1) y su posterior aplicación en el tratamiento de la diabetes y la obesidad. En los últimos años los medios de comunicación, y sorprendentemente, los *influencers* y *celebrities* a través de las redes sociales han popularizado los fármacos conocidos como análogos de GLP-1. No obstante, el proceso de desarrollo de estos medicamentos ha sido una travesía larga que abarca décadas de investigación tanto en el ámbito básico, para comprender sus mecanismos moleculares y celulares, como en el farmacológico y clínico, para su aplicación en pacientes.

A MEDIADOS DE LOS AÑOS 80, VARIAS INVESTIGACIONES DEMOSTRARON SIMULTÁNEAMENTE QUE GLP-1 INDUCÍA LA SECRECIÓN DE INSULINA EN LAS CÉLULAS BETA PANCREÁTICAS



» el tratamiento de la diabetes. Desgraciadamente, pronto se descubrió que el GIP no ejercía efecto sobre las personas con diabetes y el interés terapéutico en las hormonas intestinales disminuyó durante muchos años.

Sin embargo, se sospechaba que podía existir más de una hormona con función incretina, lo que motivó la investigación de otras posibles candidatas. Entre ellas, se destacaba el **peptido similar al glucagón tipo 1** o por sus siglas en inglés **GLP-1** (Glucagon-like peptide-1), el llamado glucagón intestinal. Estudios previos habían señalado la presencia de una hormona similar al glucagón, producida en el intestino, similar a la que generan las

células alfa pancreáticas. No obstante, su rol exacto en el cuerpo y su potencial terapéutico eran desconocidos en ese momento. A principios de los años 80, **Joel Habener** en el Massachusetts General Hospital de Boston (considerado uno de los pioneros del GLP-1) empleó técnicas de ingeniería genética, que por entonces eran innovadoras, para clonar y secuenciar el gen que codificaba para GLP-1. De manera sorprendente, unos años después, Jens Holst en la Universidad de Copenhage y **Daniel Drucker**, **Svetlana Mostov** y **Joel Habener** en Boston demostraron de manera simultánea que GLP-1 inducía la secreción de insulina en las células beta pancreáticas. Estudios posteriores realizados en seres humanos

confirmaron el efecto incretino de GLP-1, el cual, de hecho, era más pronunciado que el de GIP.

Inicialmente, el descubrimiento de GLP-1 fue recibido con moderado entusiasmo y cierto escepticismo desde el punto de vista terapéutico. Después de todo, el GIP también había mostrado tener efecto incretino, pero no había resultado efectivo en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, esta percepción cambió drásticamente cuando se evidenció que, a diferencia del GIP, GLP-1 tenía la capacidad de estimular la secreción de insulina hasta niveles prácticamente normales en individuos con diabetes tipo 2. Además, otra característica destacada de GLP-1 »

EL ENTUSIASMO EN GLP-1 DECAYÓ EN LOS AÑOS SIGUIENTES A SU DESCUBRIMIENTO DEBIDO A LA LIMITACIÓN DE SU POTENCIAL TERAPÉUTICO POR SU CORTA VIDA MEDIA EN SANGRE

» era su capacidad para inhibir la secreción de glucagón, en contraste con GIP que estimulaba dicha secreción. Por consiguiente, GLP-1 tenía el potencial de regular los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos de dos formas distintas: induciendo una secreción adecuada de insulina y frenando el exceso de secreción de glucagón, aspectos claves en la diabetes tipo 2. Estos hallazgos representaron un hito en nuestra comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a la diabetes tipo 2, abriendo un nuevo horizonte terapéutico con vastas implicaciones que no se podían prever en ese momento.

Sin embargo, como es común en la ciencia y especialmente en la investigación médica, estos resultados tan prometedores se vieron obstaculizados al intentar aplicarlos al tratamiento de pacientes. Los científicos observaron que el efecto del GLP-1 era de corta duración, con una vida media de la molécula en el torrente circulatorio de apenas unos dos minutos. Esto significaba que el efecto hipoglucémico de GLP-1 en pacientes diabéticos solo podía lograrse mediante infusiones subcutáneas continuas, lo que limitaba su uso terapéutico generalizado y el entusiasmo en GLP-1 decayó en los años siguientes. A pesar de estos desafíos, varios grupos de investigación continuaron investigando tratando de esclarecer los mecanismos moleculares mediante los cuales GLP-1 regula los niveles de glucosa en sangre, así como los procesos implicados en su rápida degradación en el torrente sanguíneo. En 1995, el grupo liderado por **Jens Holst** en la Universidad de Copenhague hizo un hallazgo crucial al identificar que GLP-1 era degradado por la enzima **dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV)**. A partir de este hallazgo, propusieron que la inhibición de esta enzima podría ser una nueva opción terapéutica para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Tres años más tarde, publicaron un artículo considerado pionero en la actualidad, en el que describían **inhibidores de la DPP-IV** que evitaban la degradación de GLP-1. Demostraron que esta protección resultaba en un aumento de la secreción de insulina en respuesta a glucosa. Estos resultados fueron fundamentales para impulsar el desarrollo clínico de **inhibidores de DPP-IV**, que finalmente fueron aprobados para su uso en 2006. Desde entonces fármacos inhibidores de DPP-IV como la vildagliptina y la sitagliptina han sido piezas fundamentales para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

La importancia de estos descubrimientos se refleja en el gran número de premios recibidos por estos investigadores, destacando la reciente concesión del Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica 2024, compartido con el estadounidense Jeffrey M. Friedman, descubridor de la leptina, una hormona que controla el apetito.

Paralelamente, los investigadores se dedicaron a descubrir o sintetizar en el laboratorio análogos de GLP-1 que fueran clínicamente efectivos. Estos compuestos se conocen como agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1). En 1992 se aisló la **exendina-4**, un péptido extraído de la saliva de un lagarto, llamado monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*), que demostró tener la capacidad de inducir la secreción de insulina similar al GLP-1. Una ventaja importante desde la perspectiva de su aplicación clínica era que la exendin-4 no era degradada por la enzima DPP-IV. A partir de este hallazgo, se desarrolló una versión sintética de este péptido, conocida como **exenatida**. Tras varios años de ensayos clínicos, en 2005 se aprobó su uso clínico, convirtiéndose en el **primer arGLP-1 comercializado para el tratamiento de la diabetes tipo 2**. Otra alternativa terapéutica fue el desarrollo de versiones modificadas de GLP-1 diseñadas para ser más estables y tener una vida media más prolongada en el cuerpo humano. Estos análogos conservaban la capacidad de estimular la secreción de insulina y suprimir el glucagón, pero con una eficacia mejorada y una menor susceptibilidad a la degradación enzimática por DPP-IV. Uno de los primeros en desarrollarse fue la **liraglutida**, una variante de GLP-1 unida a una cadena de ácido palmítico. Esta modificación otorgaba una resistencia parcial al DPP-IV y una eliminación reducida por la filtración renal de la molécula, lo que incrementaba de substancialmente su vida media en el torrente sanguíneo, alcanzando aproximadamente las 12 horas. Esto la convirtió en un producto adecuado para la administración diaria como tratamiento. La liraglutida fue aprobada en 2010, y desde entonces se han desarrollado otros arGLP-1, como la **dulaglutida** o **sema-glutida** (aprobadas en 2014 y 2017, respectivamente) que presentan una vida media aún más prolongada. Estos análogos ya se han convertido en herramientas importantes en el manejo de la diabetes en la actualidad. Para obtener más información sobre el uso de los arGLP-1 en el tratamiento de la diabetes, el lector puede encontrar una excelente »

DESDE LOS PRIMEROS ENSAYOS CLÍNICOS REALIZADOS CON LIRAGLUTIDA EN PACIENTES DIABÉTICOS SE OBSERVÓ QUE LOS arGLP-1, ADEMÁS DE MEJORAR EL CONTROL GLUCÉMICO, EN MUCHOS CASOS INDUCÍAN LA PÉRDIDA DE PESO

» revisión en el **número de febrero** de este mismo año de esta revista.

Desde los primeros ensayos clínicos realizados con liraglutida en pacientes diabéticos se observó que los arGLP-1, además de mejorar el control glucémico, en muchos casos inducían la **pérdida de peso**. Aunque este resultado podría ser sorprendente desde el punto de vista clínico, no lo era tanto para los investigadores en el campo de GLP-1. Durante décadas de intensa investigación desde el descubrimiento de GLP-1 se ha revelado que esta hormona intestinal tiene efectos en muchos otros órganos además del páncreas. De hecho, se han identificado moléculas receptoras de GLP-1 en varios órganos y tipos celulares diferentes como el corazón, los vasos sanguíneos, las células inmunes y el cerebro, entre otros, lo que sugiere que GLP-1 podría tener un efecto también sobre estos órganos. Varios estudios experimentales han confirmado esta hipótesis. Uno de los efectos extrapancreáticos mejor establecidos de GLP-1 a nivel experimental es su influencia en el sistema nervioso central, incluida la regulación del apetito y la saciedad, que se describió ya en modelos animales en 1996. Por otro lado, está bien establecido que los arGLP-1 inhiben la motilidad gástrica e intestinal, lo que conlleva un retraso en el vaciamiento gástrico y, como resultado, una ralentización en la absorción de nutrientes. Este vínculo entre GLP-1 y la reducción de la ingesta de alimentos convertían a los arGLP-1 en un tratamiento prometedor para el tratamiento de la obesidad. De hecho, en 2014, se aprobó en Estados Unidos por

primera vez el uso de un arGLP-1 (liraglutida) específicamente para el tratamiento de la obesidad.

Los estudios clínicos han respaldado la eficacia y seguridad de los arGLP-1 en el tratamiento de la diabetes y la obesidad, lo que ha llevado a su amplia adopción en la práctica clínica. Sin embargo, los arGLP-1 continúan sorprendiendo. Estudios recientes han revelado que, además de mejorar el control glucémico y reducir el peso corporal, estos fármacos parecen tener efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular. La **protección cardiovascular** de los arGLP-1 parece ser el resultado de una miríada de efectos directos e indirectos en varios órganos. Estos incluyen capacidad antiinflamatoria, efecto vasodilatador, mejoría de la función endotelial, prevención de la formación de placa aterosclerótica, aumento de la contractilidad y frecuencia cardíaca, reducción de la grasa epicárdica, protección contra el daño isquémico cardíaco, mejora del hígado graso, mejora de la función renal, mejora de la resistencia a insulina en el hígado, músculo y grasa, entre otros. Aunque muchos de estos efectos extrapancreáticos de los arGLP-1 se han demostrado principalmente en modelos animales y, por lo tanto, requieren validación en ensayos clínicos de calidad, su amplio espectro de acción los convierte en opciones terapéuticas atractivas para tratar las comorbilidades asociadas a diabetes y obesidad.

En los últimos años, los arGLP-1 han ganado popularidad no solo en la comuni-

dad médica, sino también en la cultura popular. Las redes sociales y los medios de comunicación han contribuido a difundir información sobre estos fármacos, lo que ha generado un mayor interés y conciencia sobre el tratamiento de la diabetes y la obesidad. Sin embargo, esta popularización también ha dado lugar a una cierta frivolidad en algunos casos, donde los arGLP-1 se promueven como soluciones rápidas para perder peso sin abordar adecuadamente los cambios en el estilo de vida y la dieta. Esta trivialización plantea desafíos importantes para los profesionales de la salud y los educadores en salud pública para tratar de combatir la expansión de la desinformación y promover un uso responsable de estos fármacos.

En conclusión, el descubrimiento de la hormona GLP-1 y el desarrollo de los arGLP-1 han transformado el panorama del tratamiento de la diabetes y la obesidad. Lo que comenzó como una investigación básica en biología molecular ha dado lugar a terapias innovadoras que mejoran la calidad de vida de millones de personas en todo el mundo. Es crucial reconocer los avances significativos logrados, al tiempo que se aborda de manera responsable la difusión de información sobre estos fármacos, garantizando su uso adecuado y evitando la trivialización de condiciones médicas serias. En última instancia, el futuro de los análogos de GLP-1 parece prometedor, con continuas investigaciones que podrían ampliar aún más sus aplicaciones clínicas y mejorar la salud a nivel global. **D**

REFERENCIAS

- 1.- Daniel J. Drucker, Joel F. Habener, y Jens Juul Holst. Discovery, characterization, and clinical development of the glucagon-like peptides. *J Clin Invest.* 2017;127(12):4217–4227.
- 2.- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab.* 2021; 46:101102.
- 3.- Michael A. Nauck y Timo D. Müller. Incretin hormones and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023; 66:1780–1795
- 4.- Jorge Guzman Sanz, Miguel Rubio Ramos y Miguel Brito Sanfiel. Nuevas incretinas poliagonistas en la DM2. *Revista de la SED.* Febrero 2024.
- 5.- John R Ussher, Daniel J Drucker. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol.* 2023; 20(7):463-474.