

Activación del GLP-1 y genes asociados en células L mediante una combinación de dos mezclas de ingredientes únicos

Objetivo: Evaluar y optimizar los efectos de dos mezclas de ingredientes únicos en la activación génica dirigida y la secreción de GLP-1 en un modelo de células L in vitro.

Patrocinador: LifeVantage Corp.

Investigador principal: LifeVantage Corp.

Referencia: LifeVantage Corp., Lehi, Utah 84043, LV-57

Introducción

Una nutrición adecuada es esencial para la vida. En la actualidad, el acceso a alimentos altamente calóricos, azucarados y grasos —pero con bajo valor nutricional— ha facilitado el aumento de peso en forma de grasa corporal.

Esta disponibilidad, junto con la falta de actividad física, contribuye a la epidemia de sobrepeso tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo.

Nuestro organismo ha evolucionado para procesar componentes de origen vegetal y animal, transformándolos en nutrientes que desencadenan reacciones químicas fundamentales para nuestra supervivencia. Este proceso requiere que todos los órganos funcionen de forma eficiente para descomponer los nutrientes en moléculas de señalización celular funcionales.

Nuestro tracto digestivo se encarga de metabolizar los alimentos y convertirlos en formas que el cuerpo puede utilizar. Las células que lo componen tienen funciones altamente especializadas y se mantienen en constante comunicación. Esta comunicación puede ocurrir mediante conexiones directas a través de los nervios, mediante señales químicas como hormonas y otras moléculas señalizadoras que circulan por todo el cuerpo, o bien a través de una compleja red de comunicación interna conocida como señalización celular.

Estas células altamente especializadas del tracto gastrointestinal (GI) se conocen como células enteroendócrinas (EC), y el tracto GI está recubierto por muchos tipos de estas células, entre ellas las células L. Las células EC liberan hormonas o péptidos señalizadores que inician funciones digestivas o respuestas de protección. Las bacterias y otros microorganismos de nuestro microbioma también desempeñan un papel clave en estas respuestas, ya que sus productos de fermentación —los ácidos grasos de cadena corta— actúan como estímulos para algunas de estas células. Para una digestión saludable, es fundamental la función y la interacción de todos estos tipos celulares.

Una de las hormonas producidas por las células del tracto digestivo es el GLP-1 (péptido similar al glucagón tipo 1). Como muchos otros procesos en el cuerpo, la producción de GLP-1 puede disminuir debido a factores como la edad, el entorno, el estrés y la alimentación. Todos estos factores pueden afectar negativamente su producción. Cuando la respuesta del GLP-1 está desequilibrada, el metabolismo se vuelve más lento, lo que puede provocar un aumento en el consumo de alimentos, ya que el cerebro no recibe la señal de que se ha ingerido suficiente comida.

¿QUÉ ES EL GLP-1?

La hormona GLP-1 forma parte de un grupo de hormonas metabólicas conocidas como incretinas. Las incretinas se liberan en respuesta a los nutrientes, principalmente la glucosa y las grasas, y desencadenan una respuesta de insulina. El GLP-1 tiene una vida media corta—de aproximadamente 1 a 2 minutos—una vez que se libera en el sistema portal hepático, debido a su degradación por una enzima llamada dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

Una parte del GLP-1 también se produce en el cerebro. El GLP-1 puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica por difusión simple, y desempeña un papel clave en el eje intestino-cerebro, un sistema de comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro.

GLP-1 se une a su receptor, el GLP-1R, el cual se expresa en diversos tejidos como el páncreas, corazón, riñones, estómago, intestinos, hipófisis, hipotálamo y nervio vago, donde activa distintos procesos de señalización química. Sus principales funciones son:

- **Disminuye la concentración de glucosa en sangre** GLP-1 estimula la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas en respuesta al aumento de los niveles de glucosa, lo que mejora la liberación de insulina dependiente de glucosa.



- **Inhibe la liberación de glucagón:** GLP-1 suprime la secreción de glucagón desde las células alfa pancreáticas, lo que reduce aún más la producción de glucosa en el hígado.
- **Retrasa el vaciamiento gástrico:** GLP-1 ralentiza el vaciamiento del contenido estomacal, ayudando a reducir los picos de glucosa en sangre después de las comidas.
- **Favorece la saciedad:** GLP-1 actúa sobre receptores del sistema nervioso central a través del eje intestino-cerebro, promoviendo la sensación de saciedad y ayudando a disminuir el apetito.

Otra hormona producida por las células L es el péptido YY (PYY), está estrechamente relacionada con la familia de los péptidos pancreáticos y presenta similitudes estructurales con el polipéptido pancreático Y (PPY), así como con otros neuropéptidos que participan en el eje intestino-cerebro, comunicando al cerebro señales relacionadas con el apetito y los antojos alimentarios. Otras hormonas influenciadas por las células L incluyen derivados del polipéptido pancreático, como el propio péptido YY (PYY) y el PPY. En conjunto con diversos neuropéptidos, actúan como intermediarios en el eje intestino-cerebro, enviando señales al cerebro sobre el hambre, los antojos y la sensación de recompensa.

Estudio In Vitro de 2 Mezclas de Ingredientes Únicas

LifeVantage desarrolló dos mezclas de ingredientes exclusivas basándose en el conocimiento de que existen diferentes mecanismos para activar la hormona GLP-1 y su ruta de señalización. Uno de ellos consiste en estimular y activar directamente las células L y los genes responsables de la producción de GLP-1; el otro, en activar el microbioma intestinal para que genere los nutrientes necesarios que permiten a las células L producir esta hormona.

La Mezcla 1 contenía péptidos de hidrolizado de levadura, goma arábica, bioflavonoides cítricos y corteza de canela. La Mezcla 2 incluía principalmente almidones resistentes de papa y tapioca, kombucha, extracto de semilla de uva, y polvos de jugo de arándano azul y arándano rojo.

MÉTODOS

Se evaluó la capacidad de dos mezclas únicas de ingredientes para activar diversos genes involucrados en la vía del GLP-1, utilizando un modelo in vitro de células L. Además, se midió la producción total de GLP-1 y se visualizó su presencia mediante imágenes de inmunofluorescencia.

Se analizaron varios genes relacionados con la producción y regulación del GLP-1:

- El gen GCG codifica el proglucagón, precursor del GLP-1, el cual es escindido por la enzima convertasa de prohormonas, codificada por el gen PCSK1 (véase la Tabla 1).
- Debido al papel del GLP-1 en el eje intestino-cerebro y en la regulación del apetito, también se examinó la activación de genes de neuropéptidos como PPY y PYY.
- Como el GLP-1 se degrada rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), codificada por el gen DPP4, se evaluó también la actividad de este gen.
- Finalmente, se investigó el gen GLP1R, que codifica el receptor del GLP-1.

En conjunto, estos genes aportan evidencia sobre un posible mecanismo mediante el cual las dos mezclas herbales podrían activar la producción de GLP-1 en las células L.

Tabla 1. Genes implicados en la conversión del proglucagón en GLP-1 y otros péptidos/intermediarios.

Gen	Función
GCG	Codifica el proglucagón, proteína precursora que se convierte en GLP-1 y otros péptidos.
PCSK1	Codifica la convertasa de prohormonas, enzima responsable de escindir el proglucagón para formar GLP-1 y otros péptidos.
GLP1R	Codifica el receptor del GLP-1, al que se une esta hormona para ejercer su acción.



Gen	Función
DPP4	Codifica la enzima dipeptidil peptidasa-4, que degrada el GLP-1 en el torrente sanguíneo.
PPY	Codifica el polipéptido pancreático Y, un neuropéptido que participa en la comunicación con el cerebro.
PYY	Codifica el péptido YY, otro neuropéptido que también interviene en la señalización entre intestino y cerebro.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

a. Expresión génica y mecanismo de acción

Los resultados revelan la activación de genes clave al utilizar las dos mezclas de hierbas en combinación, en comparación con su uso individual. La combinación de ambas mezclas mostró una activación dual y sinérgica de todos los genes listados en la Tabla 2.

Tabla 2. Cambios en la expresión génica en células L tras la estimulación con una combinación de dos mezclas herbales.

Gen	Combinación
GCG	+116%
PCSK1	0%
GLP1R	+55%
DPP4	-10%
PYY	+11,525%
PPY	+11,553%

Se observó un posible mecanismo de acción en el que todas las expresiones génicas mostraron un aumento sinérgico al utilizar en conjunto las dos mezclas herbales, en comparación con su uso individual:

- Las células L fueron activadas y estimuladas por los nutrientes presentes en ambas mezclas herbales, lo que impulsó la expresión del gen GCG (gen del proglucagón). La expresión génica de GCG aumentó un 116 % en comparación con las células L no estimuladas.
- El proglucagón es posteriormente escindido por la enzima PC 1/3, cuya activación depende del gen PCSK1, lo que da lugar a la producción de GLP-1. No obstante, PCSK1 mostró una activación mínima.
- El GLP-1 es secretado al organismo y transportado a diversos órganos que expresan el receptor GLP-1, codificado por el gen GLP1R. Se observó un aumento del 55 % en la expresión de este receptor, lo que favorece una mayor unión del GLP-1 para ejercer sus efectos beneficiosos.
- También se observó una reducción del 10 % en la expresión del gen DPP4, que codifica la enzima responsable de degradar el GLP-1. Esto indica que habrá más GLP-1 disponible durante más tiempo para ejercer sus efectos beneficiosos, al mantenerse activo por mayor duración.
- Otros genes de neuropéptidos, PYY y PPY, mostraron una expresión significativamente elevada, con aumentos del 11,525 % y 11,553 % respectivamente, lo cual implica una mayor disponibilidad de señales a través del eje intestino-cerebro para modular el apetito y las señales de hambre. [§]

Los resultados confirmaron la activación sinérgica del GLP-1 mediante el uso combinado de las dos mezclas herbales. El gen GCG mostró una mayor activación cuando se utilizaron ambas mezclas en conjunto, lo que permitió una mayor producción de proglucagón y, en consecuencia, de GLP-1. A este fenómeno lo denominamos activación dual, debido a los distintos mecanismos sinérgicos de cada mezcla: activación directa en el caso de la mezcla 1 e indirecta a través del microbioma en el caso de la mezcla 2.

Así mismo, se observó un aumento en la expresión del gen GLP1R y una reducción en la expresión del gen DPP4. Ambas son acciones complementarias que permiten una mayor unión del GLP-1 a sus receptores y una mayor permanencia activa de esta hormona en el organismo. A este conjunto de efectos lo denominamos amplificación dual, ya que el sistema amplifica los beneficios del GLP-1 mediante estos dos mecanismos de activación inicial. §

b. Cuantificación e imagenología del GLP-1

La producción de GLP-1 también fue cuantificada tras la estimulación de las células L con la combinación de las dos mezclas herbales. Esta combinación mostró un notable aumento sinérgico del 122 % en la cantidad total de GLP-1 producida, en comparación con cada mezcla utilizada por separado. Para confirmar estos resultados, se realizaron observaciones al microscopio, donde se verificaron visualmente estos hallazgos (Figura 1).

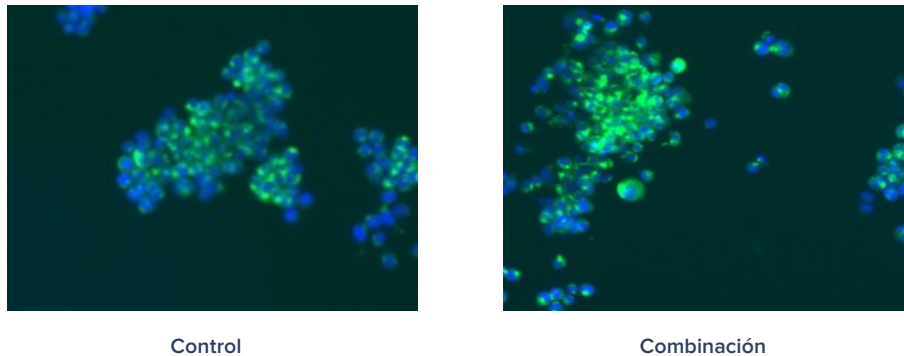


Figura 1. La fluorescencia verde indica la presencia de la proteína GLP-1 y su acumulación en las células L. Tras el tratamiento con las dos mezclas únicas de ingredientes, se observó una señal fluorescente más intensa y densa en comparación con el grupo de control.

CONCLUSIÓN

Las dos mezclas únicas de ingredientes demostraron un mecanismo dual de activación sinérgica al estimular las células intestinales especializadas (células L) para expresar GCG, un gen clave en la producción de GLP-1. Al mismo tiempo, se observó un mecanismo dual de amplificación: disminución de la activación del gen DPP4 (que codifica la enzima que degrada GLP-1) y aumento de la activación del gen del receptor GLP1R, permitiendo así una mayor disponibilidad y acción prolongada del GLP-1. Un hallazgo destacado fue el elevado incremento en la expresión génica de los neuropéptidos PYY y PPY, moléculas señalizadoras que actúan a través del eje intestino-cerebro comunicándose con el hipotálamo, lo que influye en funciones fisiológicas como el control del apetito y la función intestinal. Esto refuerza aún más la conexión entre intestino y cerebro como eje esencial para el control del peso.

El uso conjunto de estas dos mezclas de ingredientes activos logra una doble activación y amplificación, aumentando la producción y secreción de la hormona GLP-1. Esta actividad contribuye a reducir el hambre, aumentar la saciedad y mantener una respuesta glucémica estable, además de favorecer la salud de órganos clave como los riñones, hígado, páncreas, cerebro y corazón, así como una adecuada función nerviosa.