

Activación de GLP-1 y genes asociados en células L utilizando el Sistema MindBody GLP-1^{TM*§}

Objetivo: Evaluar y optimizar los efectos del Sistema MindBody GLP-1 en la activación génica dirigida y la secreción de GLP-1 en un modelo *in vitro* de células L.

Patrocinador: LifeVantage Corp.

Investigador principal: LifeVantage Corp.

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

Introducción

Una buena nutrición es esencial para la vida. En la sociedad moderna, es muy fácil acceder y consumir alimentos ricos en calorías, azúcares y grasas poco saludables, pero con escaso valor nutritivo. Esto puede llevar a que acumulamos kilos de más en forma de grasa.

La facilidad para obtener alimentos en exceso, junto con la falta de ejercicio, está contribuyendo a la epidemia de sobrepeso que estamos viendo en Estados Unidos y en todo el mundo.

Nuestro cuerpo evolucionó para tomar componentes de alimentos vegetales y animales y convertirlos en nutrientes que usamos para diversas reacciones químicas necesarias para sobrevivir. Este proceso requiere que todos nuestros órganos funcionen de la mejor manera posible para descomponer esos nutrientes en moléculas que envían señales importantes a nuestras células.

Nuestro tubo digestivo se encarga de metabolizar los alimentos en formas que nuestro cuerpo puede utilizar. Las células en nuestro sistema digestivo tienen funciones muy especializadas y están en constante comunicación. Esta comunicación puede darse a través de conexiones directas por nervios, señalización por hormonas y otras moléculas, o a través de una compleja red interna llamada señalización celular.

Las células altamente especializadas del tracto gastrointestinal (GI) se conocen como células entero-endócrinas (EC). El tracto GI está revestido con muchos tipos de células EC, y una de ellas se llama célula L. Estas células liberan hormonas y moléculas de señalización a lo largo del tracto digestivo, iniciando acciones digestivas o respuestas protectoras. Además, las bacterias y otros microorganismos de nuestro microbioma juegan un papel clave en estas respuestas, gracias a sus productos de fermentación de ácidos grasos de cadena corta, que actúan como estímulos para algunas de las células. Para una digestión saludable, es fundamental que todas estas células funcionen e interactúen adecuadamente.

Una de las hormonas que producen las células del tubo digestivo es el GLP-1 (péptido-1 similar al glucagón). Al igual que muchas otras funciones en nuestro cuerpo, la producción de GLP-1 disminuye por diversos factores, como la edad, el entorno, el estrés y la dieta. Todos estos elementos pueden afectar negativamente la producción de GLP-1. Una de las desventajas de tener una respuesta desequilibrada de GLP-1 es que el metabolismo se vuelve más lento. Esto puede llevar a que comamos en exceso, ya que el cerebro no recibe el mensaje de que hemos consumido suficiente comida.

¿QUÉ ES EL GLP-1?

La hormona GLP-1 es parte de un grupo de hormonas metabólicas llamadas incretinas. Estas incretinas se liberan en respuesta a nutrientes, principalmente glucosa y grasas, y provocan una respuesta de insulina. Sin embargo, el GLP-1 tiene una semivida corta, de aproximadamente 1-2 minutos, una vez que se libera en el sistema portal hepático, debido a su descomposición por una enzima llamada dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4).

Además, parte del GLP-1 también se produce en el cerebro. Esta hormona puede atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica por simple difusión, convirtiéndose en un factor clave en el eje intestino-cerebro, un sistema de comunicación bidireccional entre el intestino y el cerebro.

El GLP-1 se une al receptor GLP-1 (GLP1R), que se encuentra en varios tejidos, como el páncreas, el corazón, los riñones, el estómago, los intestinos, la glándula pituitaria, el hipotálamo y el nervio vago. Esta unión desencadena diversos procesos de señalización química. A continuación, se enumeran sus principales funciones:

[§] Resultados basados en un estudio de cultivo celular sobre mezclas de ingredientes activos en el MindBody GLP-1 System.



- **Disminuye la concentración de azúcar en la sangre:** El GLP-1 aumenta la secreción de insulina de las células beta del páncreas en respuesta al aumento de los niveles de glucosa en la sangre. Esto potencia la secreción de insulina de manera dependiente de la glucosa.
- **Inhibe la liberación de glucagón:** El GLP-1 suprime la secreción de glucagón de las células alfa del páncreas, lo que reduce aún más la producción de glucosa en el hígado.
- **Retrasa el vaciado gástrico:** El GLP-1 retrasa el vaciado gástrico del estómago, ayudando a disminuir los picos de glucosa en sangre después de las comidas.
- **Fomenta la saciedad:** El GLP-1 interactúa con los receptores del sistema nervioso central a través del eje intestino-cerebro, favoreciendo la sensación de saciedad y reduciendo el apetito.

Otra hormona producida por las células L es el péptido YY (PYY). Este péptido está estrechamente relacionado con la familia de los péptidos pancreáticos y tiene similitudes estructurales con el polipéptido pancreático Y (PPY) y otros neuropéptidos. Estos neuropéptidos actúan como un puente entre el eje cerebro-intestino, comunicándose con el cerebro sobre las ansias de comer y la sensación de hambre.

Estudio in vitro del Sistema Mindbody GLP-1™

LifeVantage abordó el desarrollo del Sistema GLP-1 entendiendo que hay diferentes formas de activar la hormona GLP-1 y su vía. Una forma es a través de la estimulación directa y activación de las células L y los genes involucrados en la producción de GLP-1. La segunda forma es mediante la estimulación del microbioma para generar los nutrientes necesarios que permiten a las células L activar la producción de esta hormona.*

MÉTODOS

Se investigó la capacidad del sistema MindBody GLP-1, que consta de dos formulaciones diferentes, MB Core™ (cápsula) y MB Enhance™ (polvo), para activar varios genes involucrados en la vía del GLP-1, utilizando un modelo de célula L in vitro. También se midió la producción total de GLP-1 y se visualizó mediante imágenes de inmunofluorescencia.*§

Investigamos varios genes involucrados en la producción y regulación de GLP-1:

- El primer gen, GCG, codifica el proglucagón, que es el precursor del GLP-1. Este proglucagón es dividido por la enzima prohormona convertasa, codificada por el gen PCSK1 (Tabla 1).
- Dado el papel del GLP-1 en el eje intestino-cerebro y en la regulación del hambre, también examinamos la activación de genes de neuropéptidos como el PPY y el PYY.
- Como el GLP-1 se degrada rápidamente por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), codificada por el gen DPP4, evaluamos su actividad génica.
- Por último, investigamos el GLP1R, que codifica el receptor del GLP-1.

Juntos, estos genes sugieren un mecanismo potencial para la activación de GLP-1 en células L por el Sistema MindBody GLP-1.™*§

*Estas declaraciones no han sido evaluadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Estos productos no están destinados a diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad.

§ Resultados basados en un estudio de cultivo celular sobre mezclas de ingredientes activos en el Sistema MindBody GLP-1™.



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

Gen	Función
GCG	El proglucagón, la proteína precursora que finalmente se descompone en GLP-1 y otras proteínas
PCSK1	La prohormona convertasa, que es la enzima que transforma el proglucagón en GLP-1 y otras proteínas
GLP1R	Codifica el receptor GLP-1, donde se une el GLP-1
DPP4	Codifica la dipeptidil peptidasa-4, la enzima que descompone el GLP-1 en la sangre
PPY	Codifica el polipéptido pancreático Y, un neuropéptido que se comunica con el cerebro
PPY	Codifica el péptido YY, otro neuropéptido que se comunica con el cerebro

RESULTADOS Y ANÁLISIS

a. Expresión génica y mecanismo de acción

Los resultados muestran los genes clave que se activan al utilizar el Sistema MindBody GLP-1 en comparación con los productos MB Core™ y MB Enhance™ por separado. El Sistema MindBody GLP-1™ demostró una activación dual y sinérgica de todos los genes listados en la Tabla 2.*§

Tabla 2. Cambio en la expresión génica en las células L tras la estimulación nutritiva utilizando el sistema MB GLP-1.

Gen	Sistema MindBody GLP-1
GCG	+95%
PCSK1	+32%
GLP1R	+53%
DPP4	-38%
PPY	+55%
PPY	+1280%

Se observó un posible mecanismo de acción en el que todas las expresiones génicas mostraron un aumento sinérgico al utilizar el sistema GLP-1 en comparación con los productos individuales por separado:

- Las células L son activadas y estimuladas por los nutrientes del Sistema MindBody GLP-1™ para expresar GCG (proglucagón). La expresión del gen GCG aumentó en un 95% en comparación con las células L no estimuladas.*§
- El proglucagón es entonces dividido por la prohormona convertasa 1/3 (PC 1/3), que es activada por el gen PCSK1. Esto finalmente produce GLP-1. La expresión del gen PCSK1 se activa en un 32%, lo que permite dividir más proglucagón en GLP-1.*§
- A continuación, el GLP-1 se secreta en el organismo y se transporta a varios órganos que tienen el receptor GLP-1, codificado por el gen GLP1R. Observamos un aumento del 53% en la expresión de este receptor, lo que permite una mayor unión del GLP-1 y, por ende, provoca sus respuestas beneficiosas.*§

*Estas afirmaciones no han sido evaluadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Estos productos no están destinados a diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad.
† El sistema ayuda a mantener los niveles de azúcar en la sangre en el rango normal y saludable.
§ Resultados basados en un estudio de cultivo celular sobre mezclas de ingredientes activos en el Sistema MindBody GLP-1.

- Observamos una disminución del 38% en la expresión del gen DPP4, que codifica la enzima responsable de descomponer el GLP-1. Por lo tanto, habrá más GLP-1 disponible para provocar sus respuestas benéficas durante más tiempo, lo que permitirá que la proteína GLP-1 permanezca activa.*§
- Otros genes de neuropéptidos, como PYY y PPY, también mostraron una expresión significativa, aumentando en un 55% y un 1280% respectivamente. Esto significa que hay más señales disponibles que actúan a través del eje intestino-cerebro para influir en las señales de hambre.*§

Los resultados confirmaron la activación sinérgica de GLP-1 por el Sistema MindBody GLP-1. Los genes GCG y PCSK mostraron un aumento en su activación al utilizar ambos productos juntos, lo que permite la producción de más proglucagón y, en última instancia, más GLP-1. Llamamos a esto "activación dual" debido a los diferentes enfoques sinérgicos de los dos productos: activación directa para MB Core™ y activación indirecta a través del microbioma para MB Enhance™.*§

También observamos un aumento en la expresión del gen GLP1R, así como una disminución del gen DPP4. Ambas acciones son complementarias y permiten que más GLP-1 se una a los receptores y permanezca activo en el organismo. Llamamos a esto "amplificación dual" porque el sistema potencia los efectos de la hormona GLP-1 que primero activa.*§

b. Cuantificación e imágenes de GLP-1

La producción de GLP-1 también se cuantificó tras estimular las células L con MB Core, MB Enhance o el Sistema MindBody GLP-1. Este sistema mostró un impresionante aumento sinérgico del 54% en las cantidades totales de GLP-1 en comparación con cualquiera de los dos productos por separado. Para confirmar estos hallazgos, observamos bajo un microscopio (Figura 1).*§

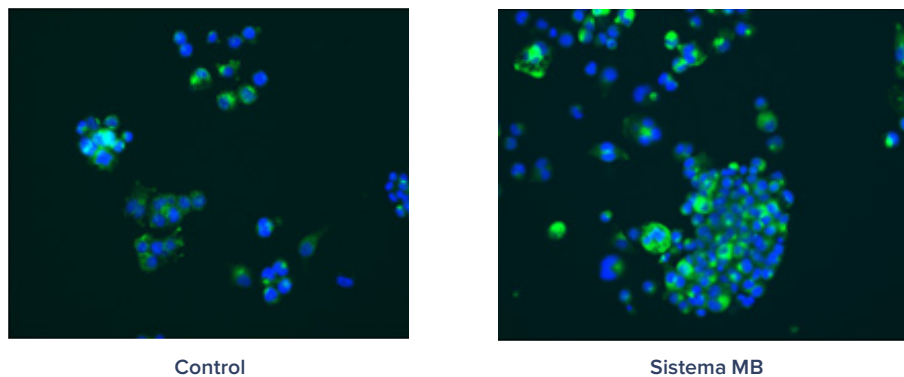


Figure 1. La fluorescencia verde indica la proteína GLP-1 y su acumulación en las células L. Tras el tratamiento con el sistema MindBody GLP-1 se observa una señal de fluorescencia más brillante y densa en comparación con el control.

CONCLUSIÓN

El Sistema MindBody GLP-1™ mostró un mecanismo de activación sinérgico dual al estimular las células L, que son células intestinales especializadas, de dos maneras diferentes para expresar los genes clave GCG y PCSK1, implicados en la producción de GLP-1. Se estableció un mecanismo de amplificación dual que permite que más GLP-1 circule y se una a los receptores, al mismo tiempo que se disminuye la activación del gen DPP4 y se aumenta la del gen del receptor GLP1R. Una observación interesante fue el aumento en la expresión de los genes PYY y PPY. Dado que estos neuropéptidos se comunican con el cerebro, su aumento refuerza la conexión en el eje intestino-cerebro.*§

El Sistema MindBody GLP-1 utiliza un mecanismo de doble activación y amplificación que incrementa la producción y secreción de la hormona GLP-1. Esta actividad ayuda directamente a reducir el hambre y aumentar la saciedad. Además, favorece una respuesta sostenida y equilibrada de la glucosa en sangre†, promueve la salud de órganos esenciales como el riñón, el hígado, el páncreas, el cerebro y el corazón, y apoya una función nerviosa adecuada.*§

*Estas afirmaciones no han sido evaluadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA). Estos productos no están destinados a diagnosticar, tratar, curar o prevenir ninguna enfermedad.

† El sistema ayuda a mantener los niveles de azúcar en la sangre en el rango normal y saludable.

§ Resultados basados en un estudio de cultivo celular sobre mezclas de ingredientes activos en el Sistema MindBody GLP-1.

