

#HechoEnElIPN

Nahum Galindo Vargas
Delia Soto Castro
Centro Interdisciplinario de Investigación para el
Desarrollo Integral Regional (CIIDIR), Unidad Oaxaca

De movimiento torpe, el **monstruo de Gila** es un **reptil ponzoñoso** de hasta unos 60 centímetros de longitud que caza a sus presas con el veneno secretado por las **glándulas** que rodean su mandíbula (Figura 1). Su veneno posee, entre otros **péptidos**, la **hormona proteica exendin-4** que le permite regular su metabolismo y sobrevivir incluso con apenas cuatro comidas al año. El efecto de esta hormona tiene mayor duración que la hormona humana que regula los **niveles de glucosa**, por lo que, con su lanzamiento comercial en el año 2005 dio inició el desarrollo de fármacos enfocados en el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 y obesidad.

Del monstruo de Gila al Ozempic®



Figura 1. Monstruo de Gila (*Heloderma suspectum*).

GLP-1, hormona que regula niveles de glucosa en sangre

El cuerpo humano regula su metabolismo mediante varias hormonas intestinales y pancreáticas. Una de ellas es la **GLP-1, hormona intestinal** conformada por 30 aminoácidos (Figura 2). Se produce en el intestino delgado y se libera después de ingerir alimentos. Cuando la GLP-1 activa sus receptores ocurren tres actividades clave: aumenta la secreción de insulina, se inhibe el vaciado gástrico y disminuye el apetito. En conjunto, esto **reduce los niveles de glucosa en la sangre**, favorece la pérdida de peso corporal y protege contra enfermedades cardiovasculares. Por estas razones, los medicamentos que activan los receptores de GLP-1 se han convertido en el **tratamiento ideal para la diabetes mellitus tipo 2**.

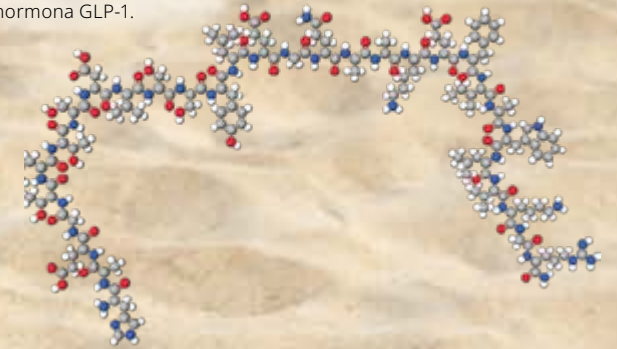
Fármacos que activan los receptores de GLP-1

El panorama dio un giro con el **descubrimiento del exendin-4 en el veneno del monstruo de Gila** que fue sintetizado a partir de la ingeniería genética y **comercializado desde el 2005**. Similar a la GLP-1 en un 53%, tiene efecto de alrededor de 2.4 horas de duración (Figura 3). Este fármaco, llamado **exenatida**, reducía los niveles de glucosa, inhibía el vaciado gástrico y reducía el peso corporal, sin embargo, su efecto aún era de corta duración.

Pero eso fue tan solo el principio. En el 2016 se aprobó la **lixisenatida** con **vida media de 3 horas** en una sola dosis diaria. Después, se desarrollaron dos versiones de exenatida de aplicación semanal. También comenzaron a desarrollarse fármacos modificando la molécula GLP-1, como la **liraglutida**, consiguiendo un efecto de hasta 13 horas en una sola dosis diaria. Un avance todavía mayor es la **semaglutida**, comercializada como **Wegovy®** y **Ozempic®** con duración suficiente para una sola **dosis semanal**.

Otros fármacos de aplicación semanal son la **dulaglutida** y la **albiglutida**, donde la molécula GLP-1 está unida a fragmentos de anticuerpo humano y albúmina, respectivamente. Las investigaciones continúan avanzando dirigiéndose a encontrar fármacos que activen no solo un tipo de receptor, sino dos o incluso tres para aumentar el gasto energético y

Figura 2. Estructura peptídica de la hormona GLP-1.



reducir aún más la ingesta de alimentos. Un ejemplo reciente es la **tirzepatida patentada en 2022** y comercializada como Mounjaro® y Zepbound®.

El **gran obstáculo** que dificulta su inclusión gratuita en los sistemas de salud públicos sigue siendo el **costo**. Por ejemplo, en Estados Unidos el precio de un cartucho de **semaglutida de aplicación mensual** ronda los mil dólares y el costo solo es cubierto en caso de diabetes mellitus tipo 2, no para el tratamiento de la obesidad. En México, su precio ronda los 4 mil pesos. Sin embargo, **la patente vence en el 2026** en China, India, Canadá y Brasil, por lo que algunas farmacéuticas se están preparando para comercializar biosimilares más económicos.

El descubrimiento del exendin-4 en el veneno de monstruo de Gila impulsó las investigaciones para este tipo de fármacos con la posibilidad de ser utilizados en el tratamiento de **Alzheimer, Parkinson** y **adicciones** al alcohol y estimulantes ya que, además que regular el apetito, **actúan sobre la inflamación cerebral** y áreas que influyen en el **comportamiento compulsivo** y de recompensa.

Y, si te preguntas por el monstruo de Gila, es poco probable que lo encuentres pues vive en hábitats muy específicos. **Su mordida no es mortal para los humanos**, pero si lo provocas te morderá y no te soltará fácilmente. Si esto llega a suceder, tendrás que sumergirlo en agua para que te deje ir. ¡No lo olvides!

Referencias

- Aroda, V. R., Blonde, L., & Pratley, R. E. (2022). A new era for oral peptides: SNAC and the development of oral semaglutide for the treatment of type 2 diabetes. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 23(5), 979-994. <https://doi.org/10.1007/s11154-022-09735-8>
- Lewis, R. J., & Garcia, M. L. (2003). Therapeutic potential of venom peptides. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2(10), 790-802. <https://doi.org/10.1038/nrd1197>

Figura 3. Fármacos orales y de aplicación subcutánea desarrollados para activar los receptores de la hormona GLP-1 a partir de la aprobación de la exenatida por la Food and Drug Administration (FDA).

