Survodutide, agonista dual: evidencia preclínica y clínica

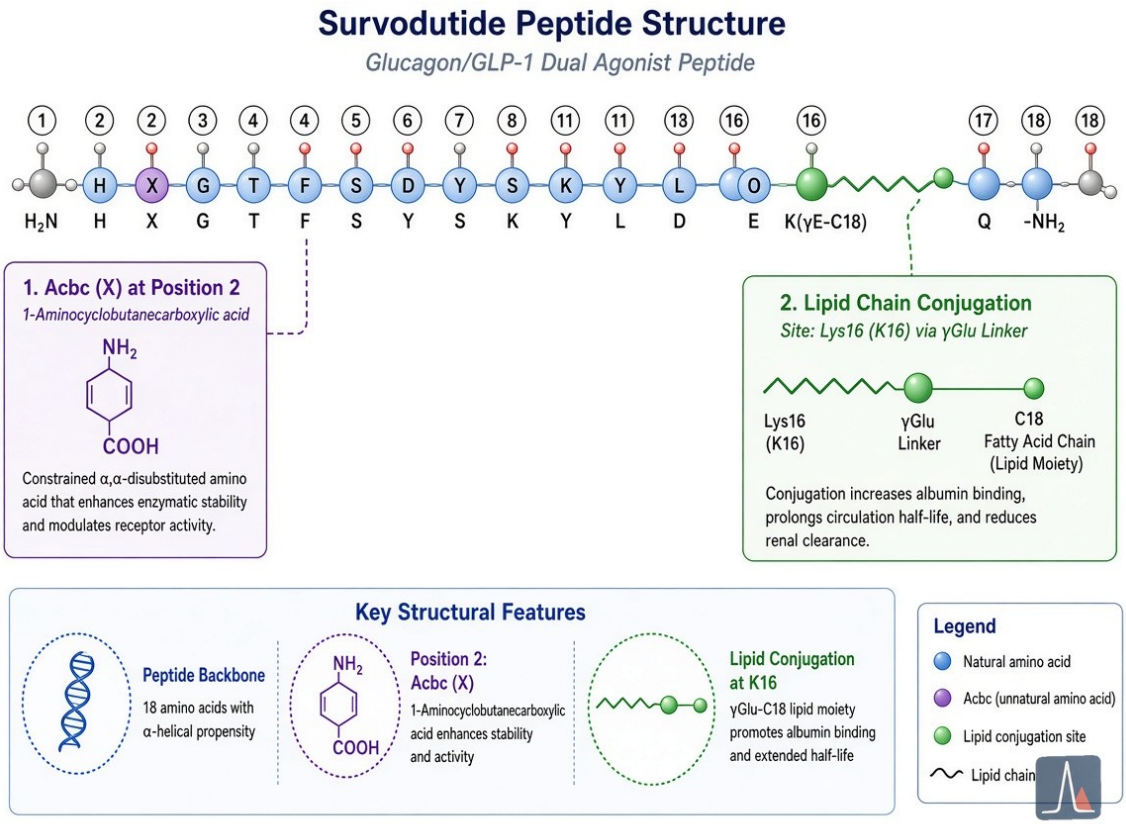
2 de noviembre de 2026

La entrada de catálogo abierto de survodutide describe un péptido sintético acilado de 29 aminoácidos, agonista dual de los receptores de glucagón y de GLP-1, suministrado como polvo liofilizado de alta pureza para investigación metabólica de laboratorio. Los ensayos aleatorizados informan

Survodutide, agonista dual: evidencia preclínica y clínica

La entrada de catálogo abierto de Survodutide lo presenta como un péptido sintético acilado suministrado exclusivamente para investigación de laboratorio sobre señalización metabólica, homeostasis energética y metabolismo lipídico hepático. Es un análogo de 29 residuos del glucagón que presenta una sustitución por ácido 1-aminociclobutanocarboxílico (Ac4c) en la posición 2 para resistencia a DPP-4 y un diácido graso C18 conjugado mediante un enlazador de glicina-serina a un residuo de lisina para favorecer la unión a la albúmina y respaldar la dosificación semanal en entornos experimentales. La fórmula molecular es $C_{192}H_{289}N_{47}O_{61}$, con un peso molecular aproximado de 4232 Da. Las ofertas del catálogo suelen incluir certificados de análisis específicos del lote que confirman una pureza >99% mediante HPLC y espectrometría de masas, con recomendaciones de almacenamiento en forma de polvo liofilizado y de reconstitución con reactivos de laboratorio apropiados, tales como agua bacteriostática o agua estéril para inyección, en protocolos experimentales controlados. Todos los materiales están designados exclusivamente para investigación de laboratorio y no son medicamentos. Informar de un ensayo en humanos no constituye una orientación para utilizar el material de investigación de ese modo.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.



Estructura molecular de survodutide.

Identidad química y contexto de catálogo

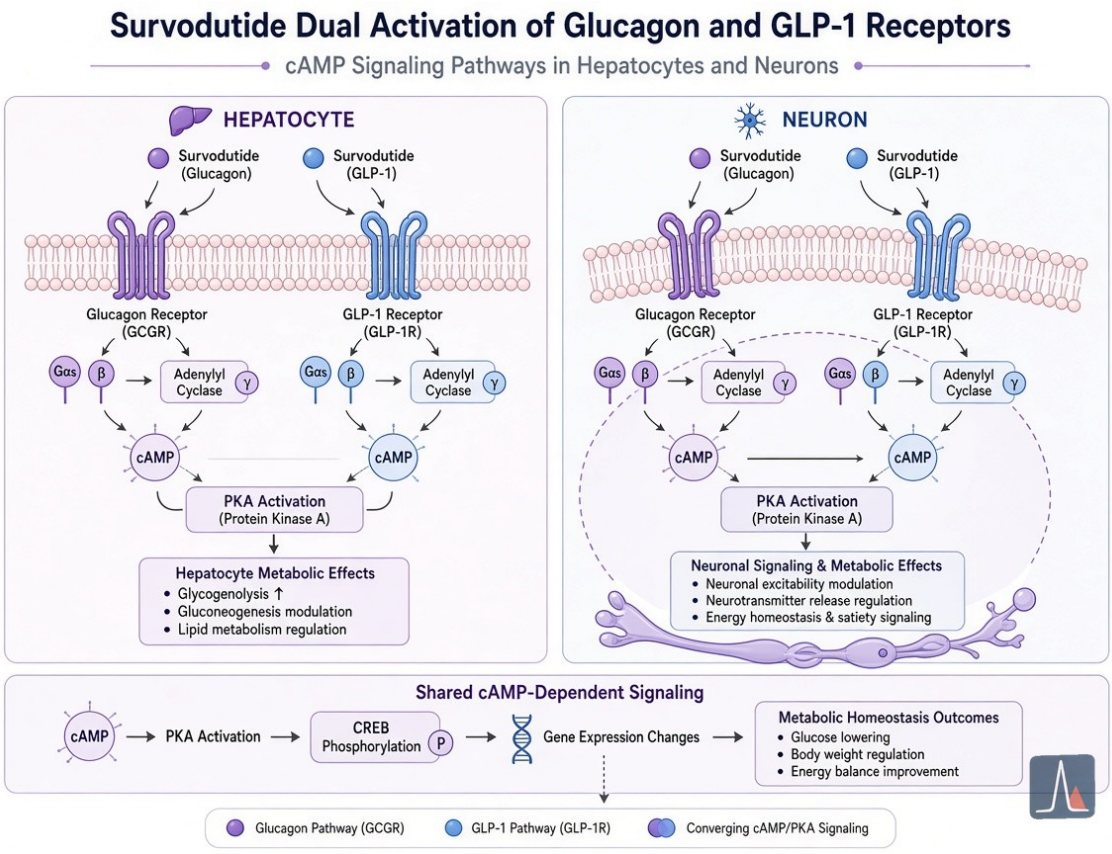
Survodutide corresponde a la ruta de catálogo /compounds/survodutide y se presenta como una herramienta de investigación para investigadores que estudian vías de receptores duales en cultivo celular, explantes tisulares, modelos animales de obesidad y esteatohepatitis, y ensayos metabólicos relacionados. Las descripciones del proveedor destacan su secuencia definida, su elevada pureza química y su idoneidad para ensayos de activación de receptores in vitro, estudios de biomarcadores y modelos preclínicos de eficacia. La forma física es un polvo liofilizado de color blanco a blanquecino suministrado en viales, con solubilidad en tampones acuosos a pH neutro. La caracterización analítica incluye de forma habitual HPLC en fase inversa para la pureza, espectrometría de masas para la confirmación del peso molecular y la determinación del contenido peptídico. La entrada subraya el cumplimiento estricto del etiquetado de uso exclusivo en investigación, sin aplicación terapéutica implícita ni administración en humanos.

Descubrimiento fundacional, farmacología de receptores y estudios mecanísticos in vitro (artículos in_vitro y de método, 2022–2026)

Los artículos de descubrimiento y de perfilado farmacológico detallan el diseño racional de survodutide a partir de armazones basados en glucagón para lograr una potencia equilibrada tanto en el receptor de glucagón (GCGR) como en el receptor de GLP-1 (GLP-1R). Los ensayos in

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

vitro de acumulación de cAMP en células CHO-K1 que expresan de forma estable receptores humanos demostraron valores de EC50 subnanomolares para ambas dianas, lo que confirmó el agonismo dual. Sistemas celulares adicionales que emplearon hepatocitos primarios confirmaron efectos mediados por GCGR sobre la expresión génica (p. ej., la regulación al alza del ARNm de NNMT) y la secreción de FGF21 como biomarcadores de la interacción con la diana. Los estudios en islotes mostraron una potenciación de la secreción de insulina estimulada por glucosa, compatible con la actividad de GLP-1R. Los enfoques de biología estructural, incluida la criomicroscopía electrónica, elucidaron los modos de unión en cada receptor y pusieron de relieve cómo la sustitución de Ac4c y el resto lipídico contribuyen a la estabilidad y a la farmacocinética sin comprometer la potencia. Estos estudios mecanísticos establecieron la base molecular de los efectos combinados sobre los circuitos del apetito (principalmente dependientes de GLP-1R, mediante el acceso a los órganos circunventriculares y la activación del núcleo de la saciedad) y sobre el gasto energético hepático y la oxidación de lípidos (dependientes de GCGR). La selección de candidatos basada en biomarcadores garantizó que la molécula interaccionara con ambas vías in vivo, al tiempo que mantenía un perfil adecuado para un desarrollo ulterior en modelos metabólicos. Los perfiles nulos o menos favorables en el cribado temprano de análogos ayudaron a refinar el constructo final.



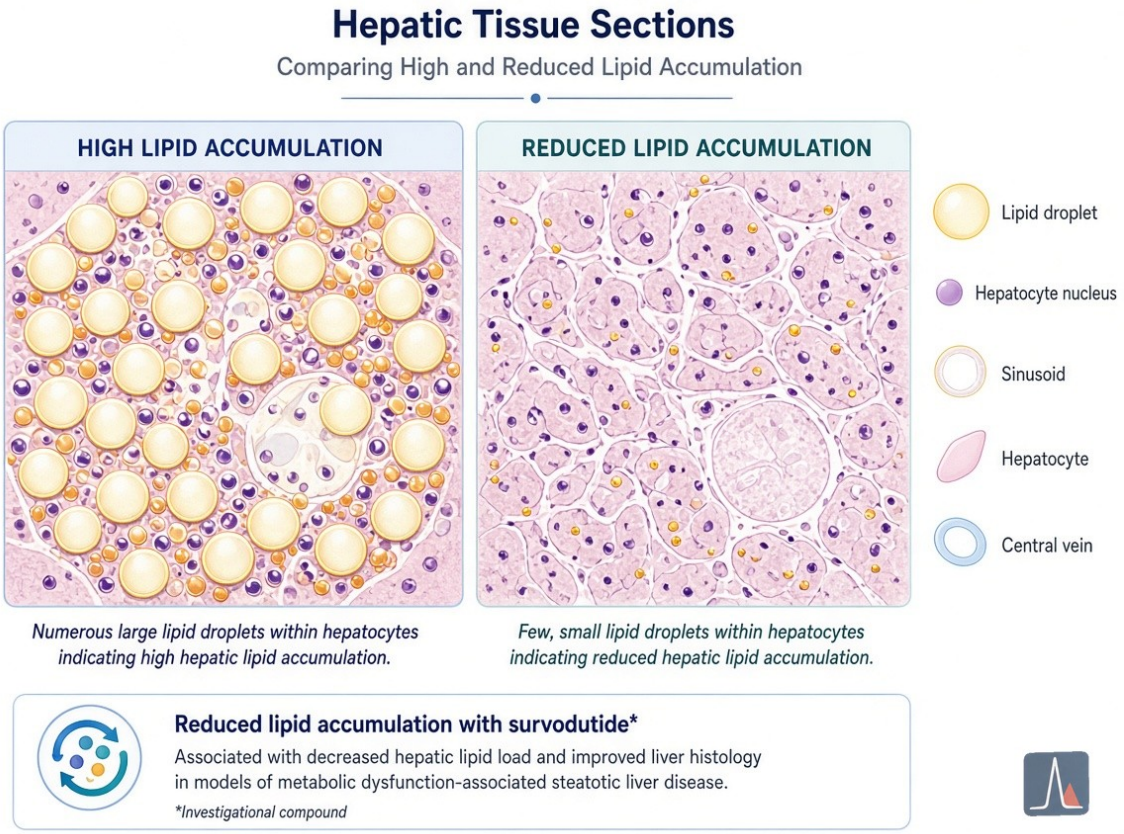
Farmacología de receptores de survodutide.

Modelos animales preclínicos de regulación metabólica, gasto energético y efectos hepáticos (artículos en animales, 2022–2026)

Los informes preclínicos en roedores con obesidad inducida por la dieta y en otros modelos

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

demostraron que survodutide reduce la ingesta de alimento mediante mecanismos centrales, aumenta el gasto energético, disminuye el peso corporal, mejora la tolerancia a la glucosa y reduce el contenido hepático de triglicéridos, la esteatosis y los marcadores de inflamación. Los experimentos en modelos con inactivación de receptores ayudaron a discernir las contribuciones relativas de cada receptor al fenotipo observado. Las lecturas específicas del hígado mostraron una disminución de la lipogénesis de novo, un aumento de la β-oxidación de ácidos grasos, una reducción de los lípidos plasmáticos y disminuciones de ALT/AST. Los estudios en modelos de esteatohepatitis asociada a disfunción metabólica recapitularon mejoras histológicas en la esteatosis y el balonamiento. Estos hallazgos fueron coherentes en los intervalos de dosis y respaldaron el avance hacia la investigación clínica. Entre las limitaciones del trabajo preclínico figuran las diferencias entre especies en la farmacología de los receptores y el carácter artificial de los modelos de dieta rica en grasas respecto de la heterogeneidad de la enfermedad humana. No se notificaron señales desfavorables de toxicidad hepática en los modelos evaluados.



Representación esquemática de la reducción de lípidos hepáticos.

Ensayos aleatorizados de fase 2 en obesidad y MASH (artículos clínicos, 2024)

Un ensayo de búsqueda de dosis de 46 semanas, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en adultos con sobrepeso u obesidad sin diabetes, mostró reducciones medias del peso corporal dependientes de la dosis con survodutide frente a placebo, y la mayoría de los participantes alcanzó umbrales de pérdida de peso 5%y superiores. Los acontecimientos

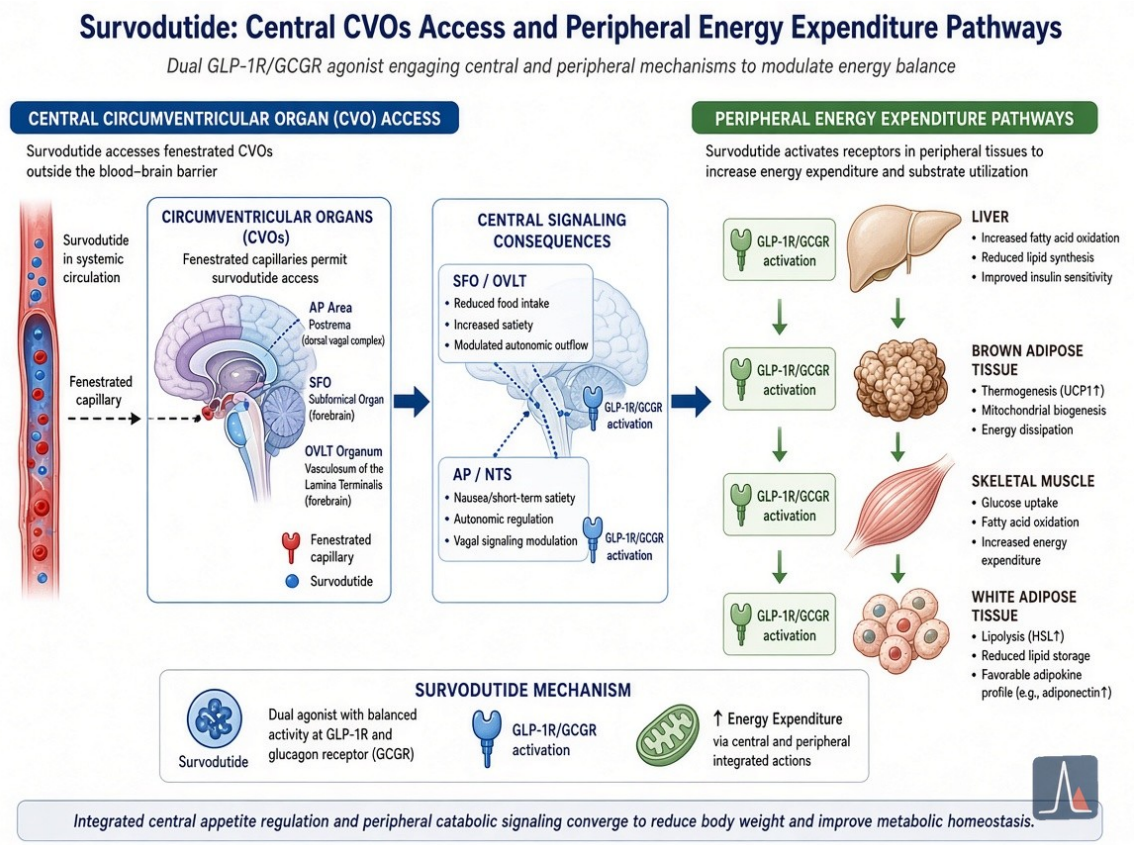
Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

adversos gastrointestinales fueron los más frecuentes y se limitaron en gran medida al período de escalado de dosis. Un ensayo aleatorizado de fase 2 independiente, de 48 semanas, en participantes con MASH confirmada mediante biopsia y estadios de fibrosis hepática F1–F3 demostró que survodutide produjo una mejoría estadísticamente significativa de la MASH sin empeoramiento de la fibrosis en el 43–62% de los participantes tratados, frente al 14% con placebo (modelo cuadrático de dosis-respuesta de mejor ajuste, P<0,001). Más de la mitad de los participantes alcanzó una reducción relativa 30%del contenido de grasa hepática mediante la fracción de grasa por densidad de protones en RM, y aproximadamente un tercio mostró una mejoría de al menos un estadio en la fibrosis. También mejoraron la rigidez hepática, las enzimas y otros marcadores no invasivos. Un análisis de mediación post hoc de este ensayo estimó que el 36–72% del efecto sobre los criterios de valoración histológicos y hepáticos fue independiente de la pérdida de peso, en consonancia con contribuciones directas del GCGR al metabolismo lipídico hepático. Los acontecimientos adversos fueron principalmente gastrointestinales y de un patrón similar al del ensayo de obesidad.

Ensayos aleatorizados de fase 3 en obesidad, diabetes de tipo 2 y MASLD (artículos clínicos, 2026)

El programa SYNCHRONIZE generó datos de fase 3 publicados en 2026. En adultos con obesidad sin diabetes de tipo 2 (SYNCHRONIZE-1, 76 semanas), survodutide produjo una pérdida de peso media de aproximadamente el 12–13% (estimando del régimen de tratamiento) o superior según el estimando de eficacia, frente a ~5% con placebo, y >70% de los participantes alcanzó una pérdida de peso 5%(P<0,001). Los subestudios de RM demostraron reducciones preferentes del tejido adiposo visceral (hasta ~34%) y de la grasa hepática (hasta ~63%), y la masa magra representó una pequeña proporción de la pérdida tisular total. En participantes con obesidad y diabetes de tipo 2 (SYNCHRONIZE-2) se cumplieron los criterios de valoración coprimarios de pérdida de peso y de respondedores con 5%,con reducciones medias de peso de ~8–10% (régimen de tratamiento) o de hasta el 13% (estimando de eficacia), junto con reducciones de la HbA1c de ~0,8–1,2 puntos porcentuales desde un valor basal del 7,4%. En el ensayo específico SYNCHRONIZE-MASLD (48 semanas), en adultos con obesidad y MASLD de riesgo, la dosis de 6.0 mg cumplió los criterios de valoración coprimarios de reducción de la grasa hepática 30%(84% frente a 24% con placebo) y de cambio porcentual del peso corporal (~12% frente a ~1%), con normalización de la grasa hepática en ~61% de los participantes tratados. Se observaron mejorías en las enzimas hepáticas, la rigidez, el perímetro de cintura y los marcadores cardiometabólicos. Un estudio en participantes con cirrosis confirmó una similitud farmacocinética entre las clases de Child-Pugh y una tolerabilidad general, con reducciones del volumen hepático, del contenido de grasa y de los marcadores metabólicos tras 28 semanas de tratamiento. Estos ensayos utilizaron de forma sistemática el asesoramiento sobre el estilo de vida como tratamiento de base.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.



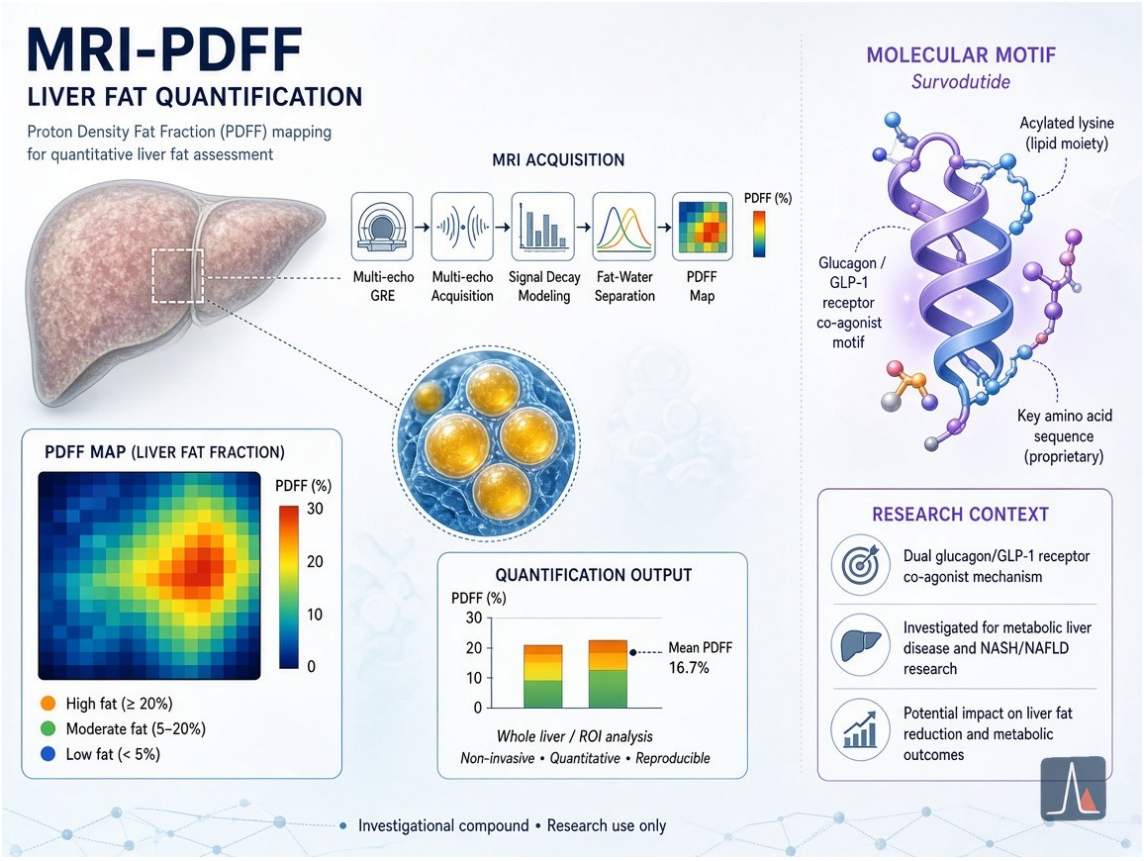
Mecanismos de regulación metabólica.

Perfil de seguridad, tolerabilidad y contexto de la evidencia (artículos de seguridad, agrupados y de revisión, 2024–2026)

En los ensayos de fase 2 y 3, los acontecimientos adversos fueron predominantemente gastrointestinales (náuseas 40–66%, diarrea ~49%, vómitos ~41% en los grupos activos frente a tasas inferiores con placebo). Los acontecimientos fueron en general de intensidad leve a moderada, alcanzaron su máximo durante el escalado de dosis y disminuyeron con el tiempo. La interrupción por acontecimientos adversos fue mayor con survodutide (aproximadamente 10–20%) que con placebo, pero las tasas de acontecimientos adversos graves fueron comparables. No surgieron nuevas señales de seguridad de pancreatitis, enfermedad de la vesícula biliar ni lesión hepática aguda. En los análisis post hoc se observaron mejorías de la presión arterial y cambios favorables de la composición corporal (pérdida preferente de grasa visceral y hepática). Los análisis de mediación respaldaron efectos tanto dependientes como independientes de la pérdida de peso sobre la histología hepática y las pruebas no invasivas. Las revisiones sistemáticas y los datos agrupados de seguridad hasta 2026 confirman la coherencia de la eficacia sobre los criterios indirectos de peso, glucémicos y hepáticos, al tiempo que subrayan la importancia de una titulación gradual para la tolerabilidad. Entre las limitaciones recurrentes figuran las duraciones relativamente cortas de los ensayos para enfermedades crónicas, poblaciones seleccionadas que pueden no representar plenamente la heterogeneidad del mundo real, el posible desenmascaramiento debido a los efectos gastrointestinales y la necesidad de datos a más largo plazo sobre desenlaces clínicos duros (acontecimientos cardiovasculares, descompensación de la cirrosis, mortalidad). Los ensayos de fase 3 con

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

criterios de valoración histológicos (programa LIVERAGE) y los estudios de resultados cardiovasculares (SYNCHRONIZE-CVOT) están en curso o se han completado para abordar estas lagunas. A finales de 2026, survodutide sigue en fase de investigación.



Representación por imagen de la reducción de la grasa hepática.

Las síntesis de la evidencia subrayan que, si bien los criterios de valoración subrogados (peso, grasa hepática mediante MRI-PDFF, resolución de la MASH por biopsia) muestran efectos robustos, la traslación a un beneficio clínico a largo plazo requiere un seguimiento continuado. Por consiguiente, la entrada del catálogo constituye una herramienta bien caracterizada para los investigadores que exploran la farmacología de receptores duales en entornos de laboratorio controlados, y el conjunto de datos clínicos acumulado aporta contexto para el diseño experimental y la interpretación de los hallazgos mecanísticos. Trabajos futuros podrían esclarecer adicionalmente las contribuciones hepáticas directas frente a las indirectas mediadas por el peso mediante enfoques específicos de tejido.

Fuentes

• Sanyal AJ et al. A Phase 2 Randomized Trial of Survodutide in MASH and Fibrosis. N Engl J Med. 2024;391(4):311-319. doi:10.1056/NEJMoa2401755. PMID: 38847460. (clinical)
• le Roux CW et al. Glucagon and GLP-1 receptor dual agonist survodutide for obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding phase 2 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2024;12(3):162-173. doi:10.1016/S2213-8587(23)00356-X. PMID: 38330987. (clinical)
• le Roux CW et al. Survodutide Once Weekly for the Treatment of Adults with Obesity. N Engl J Med. 2026;395(8):776-787. doi:10.1056/NEJMoa2600751. PMID: 42253238. (clinical)

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

• Kaplan LM et al. Survodutide in adults with obesity and metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease: SYNCHRONIZE-MASLD, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Nat Med. 2026;32(8):2948-2958. doi:10.1038/s41591-026-04479-3. (clinical)
• Zimmermann T et al. BI 456906: discovery and preclinical pharmacology of a novel GCGR/GLP-1R dual agonist with robust anti-obesity efficacy. Mol Metab. 2022;66:101633. (in_vitro/animal)
• Artículos adicionales post hoc de fase 3 sobre características basales, mediación, PK/tolerabilidad en cirrosis, función de las células beta y presión arterial (Diabetes Obes Metab, J Hepatol, 2024–2026).

Todas las obras citadas son literatura primaria de revistas indexadas en PubMed/Europe PMC. No se proporcionan dosis, instrucciones de administración ni afirmaciones terapéuticas. Los materiales son exclusivamente para investigación de laboratorio.

Toda la información y los productos mencionados son únicamente para uso de laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.