Survodutide, agonista duale: evidenze precliniche e cliniche

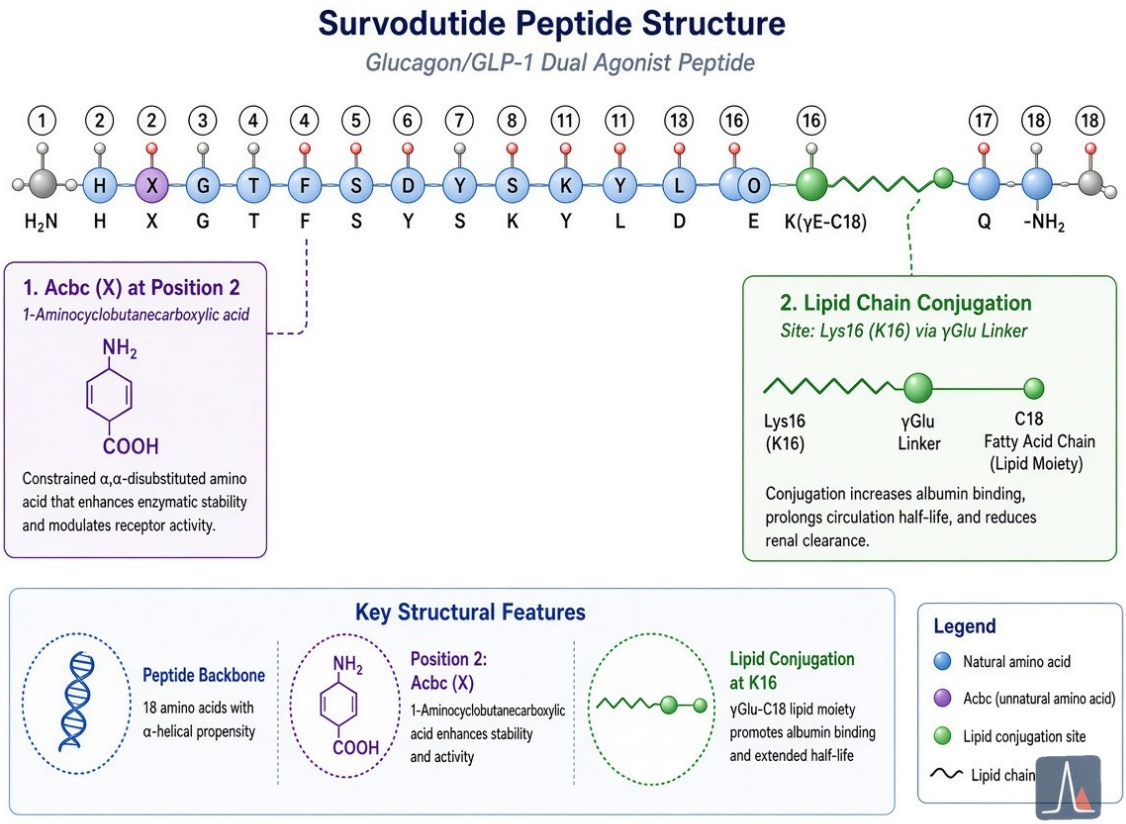
2 novembre 2026

La scheda del catalogo aperto relativa a survodutide descrive un peptide sintetico acilato di 29 aminoacidi, agonista duale dei recettori del glucagone e del GLP-1, fornito come polvere liofilizzata ad elevata purezza per la ricerca metabolica di laboratorio. Studi randomizzati riportano

Survodutide, agonista duale: evidenze precliniche e cliniche

La scheda del catalogo aperto relativa a Survodutide lo presenta come un peptide sintetico acilato fornito esclusivamente per la ricerca di laboratorio sulla segnalazione metabolica, l’omeostasi energetica e il metabolismo lipidico epatico. Si tratta di un analogo del glucagone di 29 residui, con una sostituzione con acido 1-amminociclobutancarbossilico (Ac4c) in posizione 2 per la resistenza alla DPP-4 e un diacido grasso C18 coniugato, tramite un linker glicina-serina, a un residuo di lisina per favorire il legame all’albumina e supportare la somministrazione settimanale in contesti sperimentali. La formula molecolare è $C_{192}H_{289}N_{47}O_{61}$, con un peso molecolare approssimativo di 4232 Da. Le offerte di catalogo includono di norma certificati di analisi specifici per lotto che confermano una purezza >99% mediante HPLC e spettrometria di massa, con raccomandazioni di conservazione come polvere liofilizzata e di ricostituzione mediante reagenti di laboratorio appropriati, quali acqua batteriostatica o sterile per preparazioni iniettabili, in protocolli sperimentali controllati. Tutti i materiali sono destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio e non sono medicinali. La segnalazione di uno studio sull’uomo non costituisce un’indicazione a impiegare in tal modo il materiale di ricerca.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.



Struttura molecolare di survodutide.

Identità chimica e contesto di catalogo

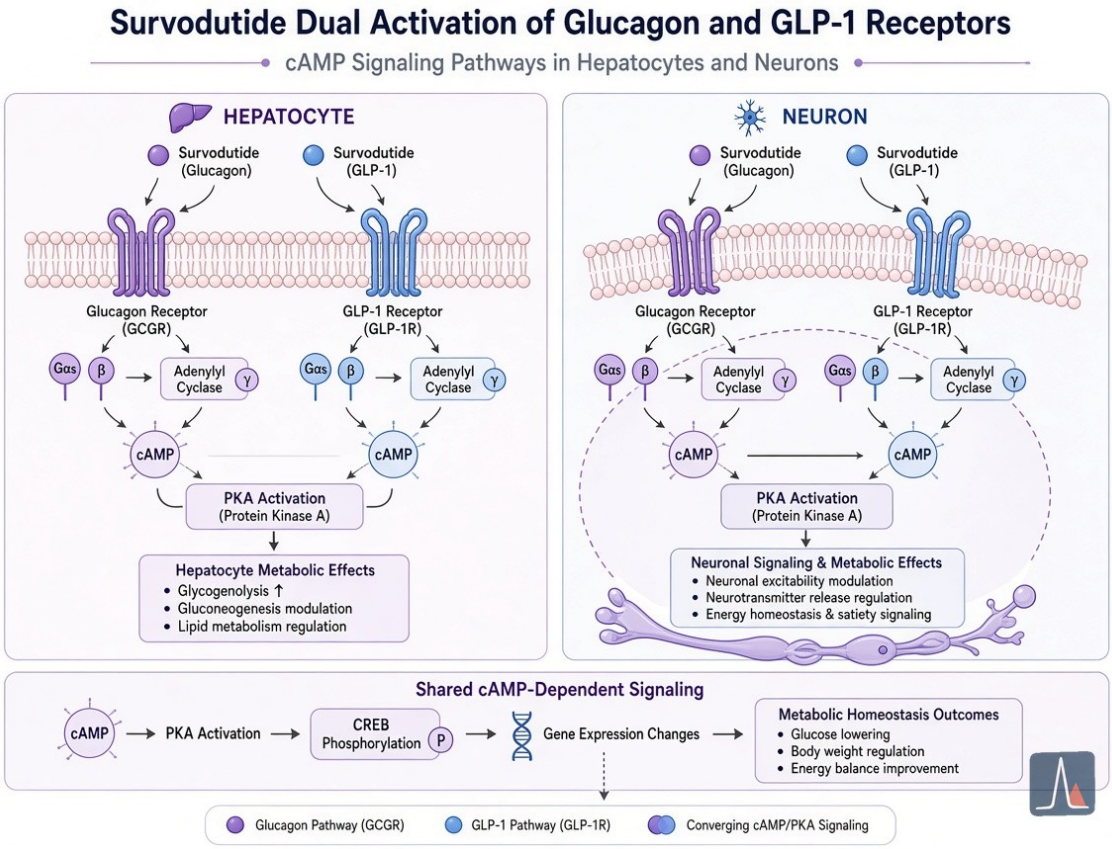
Survodutide corrisponde al percorso di catalogo /compounds/survodutide ed è presentato come strumento di ricerca per ricercatori che studiano le vie dei recettori duali in colture cellulari, espianti tissutali, modelli animali di obesità e steatoepatite e relativi saggi metabolici. Le descrizioni del fornitore sottolineano la sequenza definita, l'elevata purezza chimica e l'idoneità per saggi di attivazione recettoriale in vitro, studi sui biomarcatori e modelli di efficacia preclinica. La forma fisica è una polvere liofilizzata da bianca a biancastra, fornita in flaconi, con solubilità in tamponi acquosi a pH neutro. La caratterizzazione analitica comprende di routine HPLC in fase inversa per la purezza, spettrometria di massa per la conferma del peso molecolare e determinazione del contenuto peptidico. La scheda sottolinea la rigorosa osservanza dell'etichettatura esclusivamente per uso di ricerca, senza alcuna applicazione terapeutica implicita né somministrazione nell'uomo.

Scoperta fondativa, farmacologia recettoriale e studi meccanicistici in vitro (articoli in_vitro e di metodo, 2022–2026)

Gli articoli sulla scoperta e sulla profilazione farmacologica descrivono la progettazione razionale di survodutide a partire da scaffold a base di glucagone per ottenere una potenza equilibrata sia sul recettore del glucagone (GCGR) sia sul recettore del GLP-1 (GLP-1R). I saggi di accumulo di cAMP in vitro in cellule CHO-K1 che esprimono stabilmente recettori umani hanno dimostrato valori di EC50 sub-nanomolari per entrambi i bersagli, confermando il duplice

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

agonismo. Ulteriori sistemi cellulari con epatociti primari hanno confermato effetti mediati da GCGR sull'espressione genica (ad es. upregulation dell'mRNA di NNMT) e sulla secrezione di FGF21 come biomarcatori di target engagement. Gli studi sulle isole hanno mostrato un potenziamento della secrezione di insulina stimolata dal glucosio, coerente con l'attività di GLP-1R. Approcci di biologia strutturale, inclusa la microscopia crioelettronica, hanno chiarito le modalità di legame a ciascun recettore, evidenziando come la sostituzione Ac4c e la porzione lipidica contribuiscano alla stabilità e alla farmacocinetica senza compromettere la potenza. Questi studi meccanicistici hanno stabilito la base molecolare degli effetti combinati sui circuiti dell'appetito (principalmente dipendenti da GLP-1R tramite accesso agli organi circumventricolari e attivazione del nucleo della sazietà) e sulla spesa energetica epatica/ossidazione lipidica (dipendente da GCGR). La selezione dei candidati guidata da biomarcatori ha assicurato che la molecola coinvolgesse entrambe le vie in vivo, mantenendo un profilo idoneo a un ulteriore sviluppo in modelli metabolici. Profili nulli o meno favorevoli nello screening precoce degli analoghi hanno contribuito a perfezionare il costrutto finale.



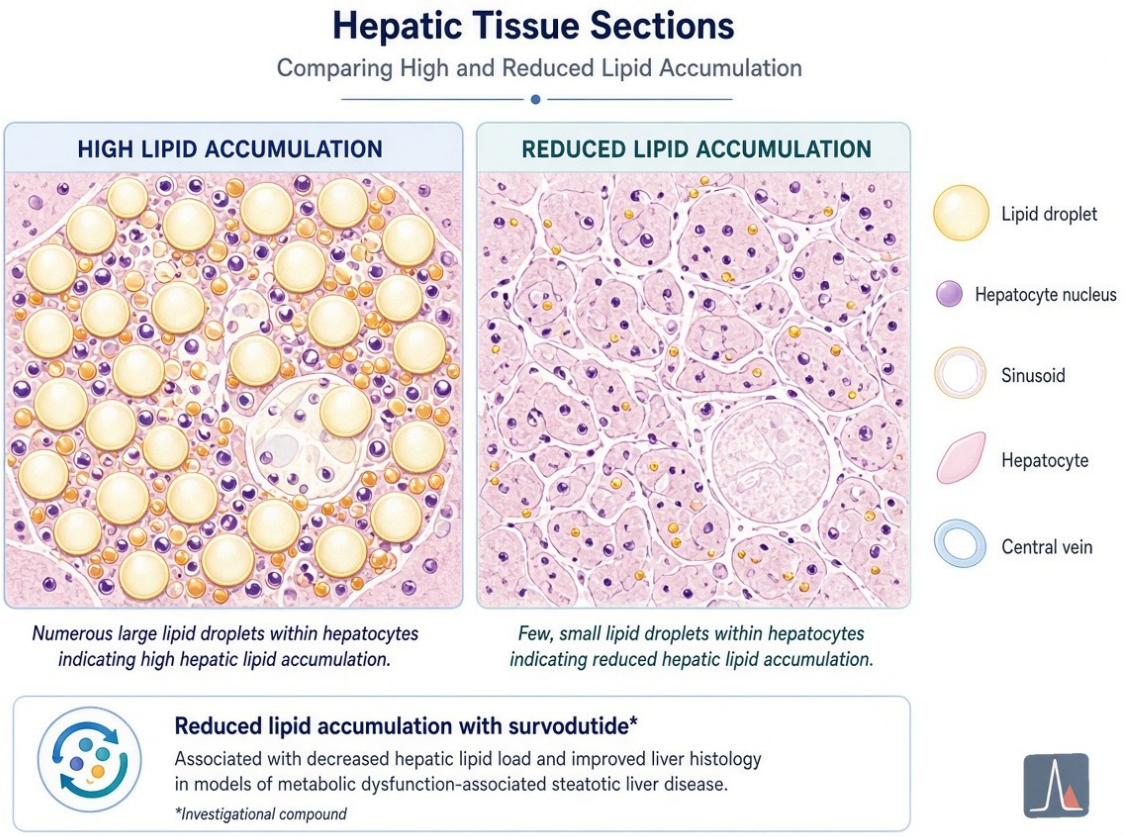
Farmacologia recettoriale di survodutide.

Modelli animali preclinici di regolazione metabolica, spesa energetica ed effetti epatici (articoli su animali, 2022–2026)

Le relazioni precliniche in roditori con obesità indotta dalla dieta e in altri modelli hanno dimostrato che survodutide riduce l'assunzione di cibo mediante meccanismi centrali, aumenta la spesa energetica, riduce il peso corporeo, migliora la tolleranza al glucosio e riduce il contenuto di trigliceridi epatici, la steatosi e i marcatori di infiammazione. Esperimenti in modelli

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

knockout per i recettori hanno contribuito a distinguere i contributi relativi di ciascun recettore al fenotipo osservato. I read-out specifici del fegato hanno mostrato una diminuzione della lipogenesi de novo, un potenziamento della β-ossidazione degli acidi grassi, una riduzione dei lipidi plasmatici e riduzioni di ALT/AST. Studi in modelli di steatoepatite associata a disfunzione metabolica hanno riprodotto miglioramenti istologici della steatosi e del ballooning. Questi risultati sono stati coerenti tra gli intervalli di dose e hanno sostenuto il passaggio all'indagine clinica. I limiti del lavoro preclinico includono le differenze di specie nella farmacologia recettoriale e la natura artificiale dei modelli con dieta ricca di grassi rispetto all'eterogeneità della malattia umana. Nei modelli testati non sono stati riportati segnali sfavorevoli di tossicità epatica.



Rappresentazione schematica della riduzione dei lipidi epatici.

Studi randomizzati di fase 2 sull'obesità e sulla MASH (articoli clinici, 2024)

Uno studio randomizzato di 46 settimane, in doppio cieco, controllato con placebo, di ricerca della dose, condotto in adulti con sovrappeso o obesità senza diabete, ha mostrato riduzioni medie del peso corporeo dose-dipendenti con survodutide rispetto al placebo, con la maggioranza dei partecipanti che ha raggiunto una perdita di peso 5%e soglie superiori. Gli eventi avversi gastrointestinali sono stati i più comuni e si sono limitati in larga misura al periodo di incremento della dose. Un distinto studio randomizzato di fase 2 della durata di 48 settimane, condotto in partecipanti con MASH confermata mediante biopsia e fibrosi epatica negli stadi F1–F3, ha dimostrato che survodutide ha prodotto un miglioramento statisticamente

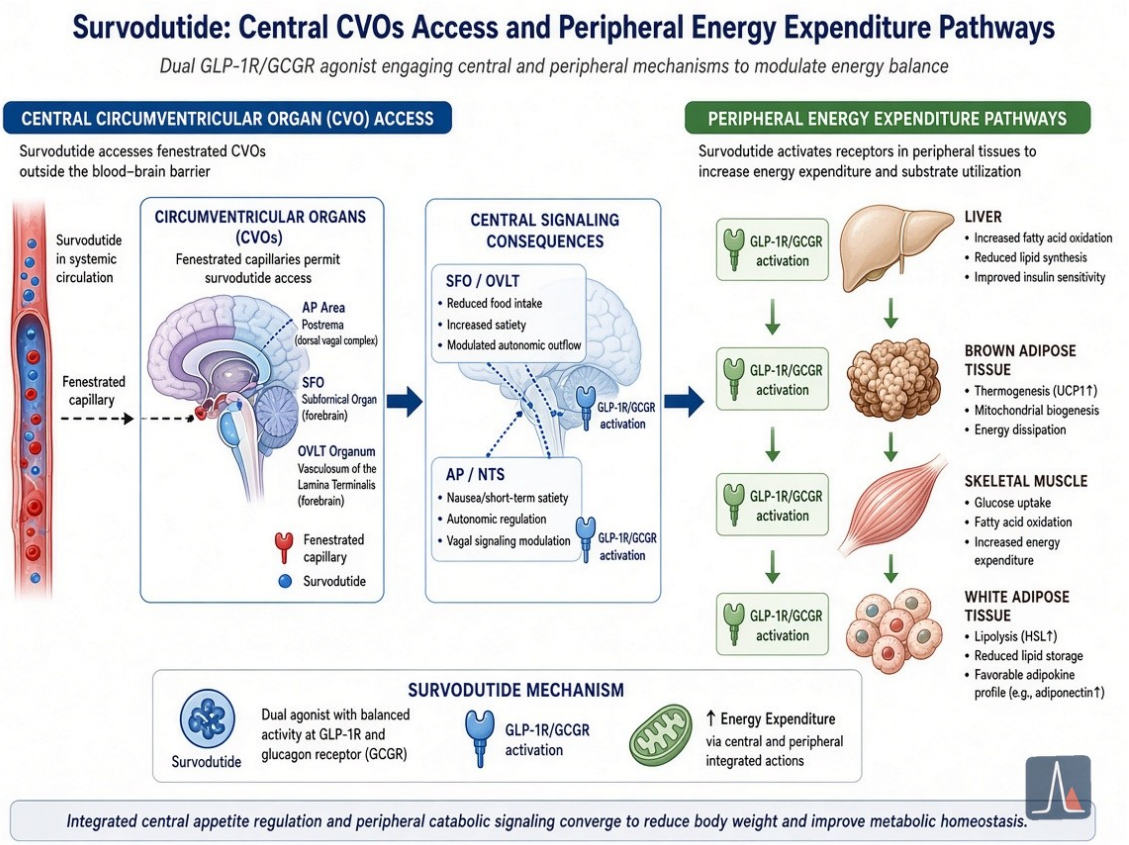
Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

significativo della MASH senza peggioramento della fibrosi nel 43–62% dei partecipanti trattati, rispetto al 14% con placebo (modello dose-risposta quadratico di miglior adattamento, P<0.001). Più della metà dei partecipanti ha raggiunto una riduzione relativa 30%del contenuto di grasso epatico mediante MRI proton-density fat fraction, e circa un terzo ha mostrato un miglioramento della fibrosi di almeno uno stadio. Anche la rigidità epatica, gli enzimi e altri marcatori non invasivi sono migliorati. Un'analisi di mediazione post-hoc di questo studio ha stimato che il 36–72% dell'effetto sugli endpoint istologici ed epatici era indipendente dalla perdita di peso, in linea con contributi diretti del GCGR al metabolismo lipidico epatico. Gli eventi avversi sono stati principalmente gastrointestinali e di andamento simile a quello dello studio sull'obesità.

Studi randomizzati di fase 3 sull'obesità, sul diabete di tipo 2 e sulla MASLD (articoli clinici, 2026)

Il programma SYNCHRONIZE ha generato dati di fase 3 pubblicati nel 2026. Negli adulti con obesità senza diabete di tipo 2 (SYNCHRONIZE-1, 76 settimane), survodutide ha prodotto una perdita di peso media di circa il 12–13% (estimand del regime di trattamento) o superiore secondo l'estimand di efficacia, rispetto a circa il 5% con placebo, con oltre il 70% dei partecipanti che ha raggiunto una perdita di peso 5%(P<0.001). I sottostudi MRI hanno dimostrato riduzioni preferenziali del tessuto adiposo viscerale (fino a circa il 34%) e del grasso epatico (fino a circa il 63%), con la massa magra che ha rappresentato una piccola quota della perdita tissutale totale. Nei partecipanti con obesità e diabete di tipo 2 (SYNCHRONIZE-2), gli endpoint co-primari di perdita di peso e di responder 5%sono stati raggiunti, con riduzioni medie del peso di circa l'8–10% (regime di trattamento) o fino al 13% (estimand di efficacia), unitamente a riduzioni dell'HbA1c di circa 0.8–1.2 punti percentuali rispetto a un valore basale del 7.4%. Nello studio dedicato SYNCHRONIZE-MASLD (48 settimane), condotto in adulti con obesità e MASLD a rischio, la dose di 6.0 mg ha raggiunto gli endpoint co-primari di riduzione del grasso epatico 30%(84% vs 24% con placebo) e di variazione percentuale del peso corporeo (circa il 12% vs circa l'1%), con normalizzazione del grasso epatico in circa il 61% dei partecipanti trattati. Sono stati osservati miglioramenti degli enzimi epatici, della rigidità, della circonferenza vita e dei marcatori cardiometabolici. Uno studio in partecipanti con cirrosi ha confermato una similarità farmacocinetica tra le classi di Child-Pugh e una tollerabilità generale, con riduzioni del volume epatico, del contenuto di grasso e dei marcatori metabolici dopo 28 settimane di trattamento. Questi studi hanno utilizzato in modo coerente la consulenza sullo stile di vita come terapia di fondo.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.



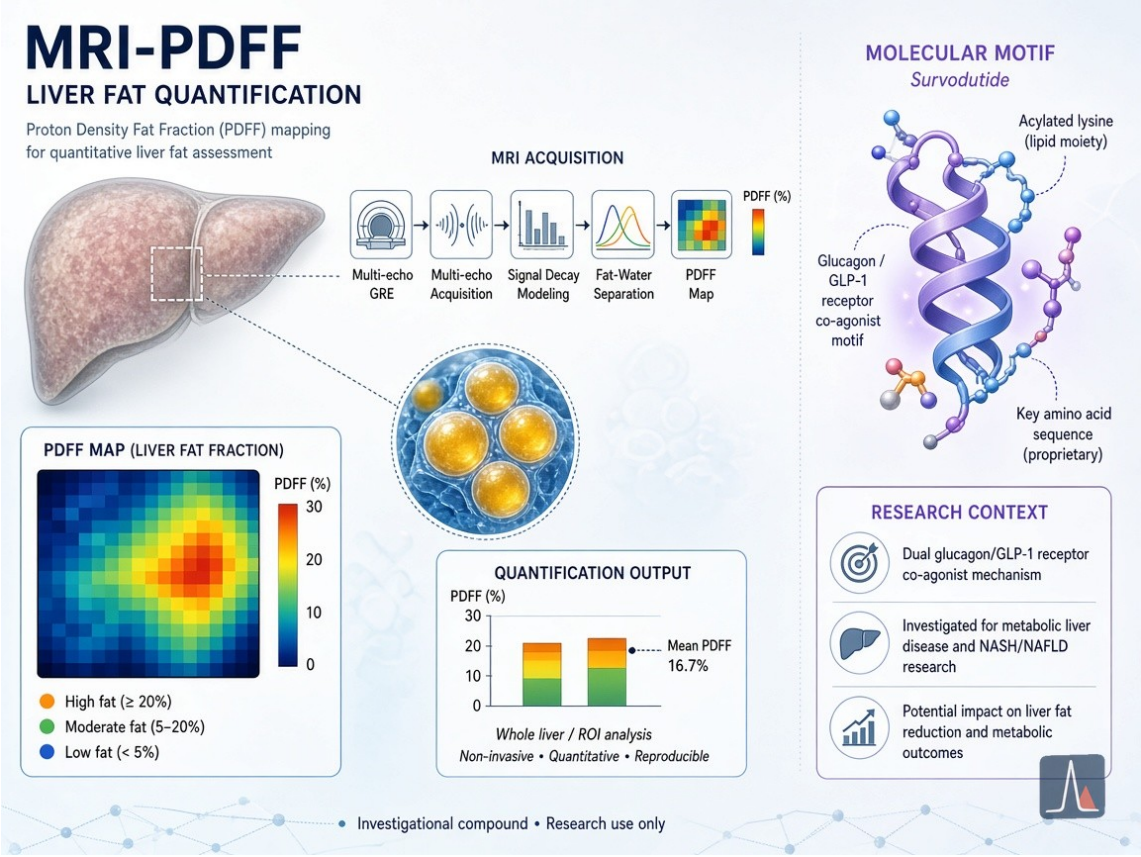
Meccanismi della regolazione metabolica.

Profilo di sicurezza, tollerabilità e contesto delle evidenze (articoli sulla sicurezza, dati aggregati e revisioni, 2024–2026)

Nell’insieme degli studi di fase 2 e 3, gli eventi avversi sono stati prevalentemente gastrointestinali (nausea 40–66%, diarrea circa 49%, vomito circa 41% nei bracci attivi rispetto a tassi inferiori con placebo). Gli eventi sono stati in genere di intensità lieve o moderata, hanno raggiunto il picco durante l’incremento della dose e sono diminuiti nel tempo. L’interruzione dovuta a eventi avversi è stata più frequente con survodutide (circa il 10–20%) rispetto al placebo, ma i tassi di eventi avversi gravi sono risultati comparabili. Non sono emersi nuovi segnali di sicurezza per pancreatite, patologia della colecisti o danno epatico acuto. Miglioramenti della pressione arteriosa e variazioni favorevoli della composizione corporea (perdita preferenziale di grasso viscerale ed epatico) sono stati osservati in analisi post-hoc. Le analisi di mediazione hanno supportato effetti sia dipendenti sia indipendenti dalla perdita di peso sull’istologia epatica e sui test non invasivi. Le revisioni sistematiche e i dati aggregati di sicurezza aggiornati al 2026 confermano la coerenza dell’efficacia sui surrogati ponderali, glicemici ed epatici, evidenziando al contempo l’importanza di una titolazione graduale per la tollerabilità. Limitazioni ricorrenti includono durate relativamente brevi degli studi per condizioni croniche, popolazioni selezionate che potrebbero non rappresentare pienamente l’eterogeneità del mondo reale, un possibile smascheramento dovuto agli effetti gastrointestinali e la necessità di dati a più lungo termine sugli esiti clinici hard (eventi cardiovascolari, scompenso della cirrosi, mortalità). Studi di fase 3 con endpoint istologici (programma LIVERAGE) e studi sugli esiti cardiovascolari (SYNCHRONIZE-CVOT) sono in corso o

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

completati per colmare queste lacune. Alla fine del 2026, survodutide rimane sperimentale.



Rappresentazione di imaging della riduzione del grasso epatico.

Le sintesi delle evidenze sottolineano che, sebbene gli endpoint surrogati (peso, grasso epatico mediante MRI-PDFF, risoluzione della MASH mediante biopsia) mostrino effetti robusti, la traduzione in un beneficio clinico a lungo termine richiede un follow-up continuato. La voce di catalogo funge pertanto da strumento ben caratterizzato per i ricercatori che esplorano la farmacologia del doppio recettore in contesti di laboratorio controllati, con il dataset clinico in accumulo che fornisce un contesto per la progettazione sperimentale e l'interpretazione dei risultati meccanicistici. Lavori futuri potranno ulteriormente chiarire i contributi epatici diretti rispetto a quelli indiretti mediati dal peso, mediante approcci tessuto-specifici.

Fonti

• 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)
• 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)

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

• 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)
• Ulteriori articoli post-hoc su caratteristiche basali di fase 3, mediazione, PK/tollerabilità nella cirrosi, funzione delle cellule beta e pressione arteriosa (Diabetes Obes Metab, J Hepatol, 2024–2026).

Tutte le opere citate sono letteratura primaria proveniente da riviste indicizzate su PubMed/Europe PMC. Non vengono forniti dosaggi, istruzioni di somministrazione né indicazioni terapeutiche. I materiali sono destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio.

Tutte le informazioni e i prodotti discussi sono destinati esclusivamente all’uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.