Survodutide duale agonist: preklinisch en klinisch bewijs

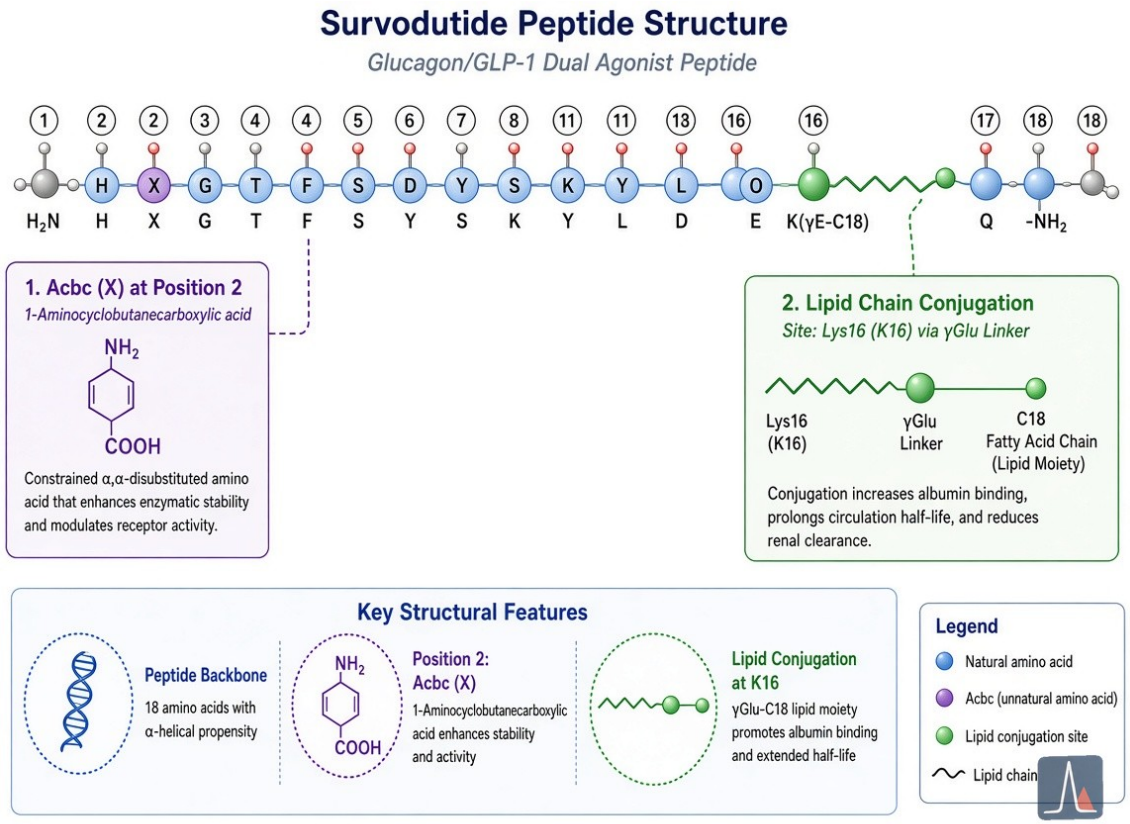
2 november 2026

De open-catalogusvermelding voor survodutide beschrijft een synthetisch geacyleerd peptide van 29 aminozuren, een duale agonist van glucagon- en GLP-1-receptoren, geleverd als gevriesdroogd poeder van hoge zuiverheid voor metabolisch labora

Survodutide duale agonist: preklinisch en klinisch bewijs

De open-catalogusvermelding voor Survodutide positioneert het als een synthetisch geacyleerd peptide dat uitsluitend wordt geleverd voor laboratoriumonderzoek naar metabole signalering, energiehomeostase en hepatisch lipidenmetabolisme. Het is een analogon van glucagon van 29 residuen met een 1-aminocyclobutaancarbonzuur (Ac4c)-substitutie op positie 2 voor DPP-4-resistentie en een C18-vetdizuur, geconjugeerd via een glycine-serine-linker aan een lysineresidu om albuminebinding te bevorderen en wekelijkse dosering in experimentele settings te ondersteunen. De molecuulformule is $C_{192}H_{289}N_{47}O_{61}$ met een molecuulgewicht van ongeveer 4232 Da. Catalogusaanbiedingen bevatten doorgaans batchspecifieke analysecertificaten die een zuiverheid >99% bevestigen volgens HPLC en massaspectrometrie, met aanbevelingen voor opslag als gevriesdroogd poeder en reconstitutie met geschikte laboratoriumreagentia zoals bacteriostatisch of steriel water voor injectie in gecontroleerde experimentele protocollen. Alle materialen zijn uitsluitend bestemd voor laboratoriumonderzoek en zijn geen geneesmiddelen. Het rapporteren van een humane trial is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal op die manier te gebruiken.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.



Moleculaire structuur van survodutide.

Chemische identiteit en cataloguscontext

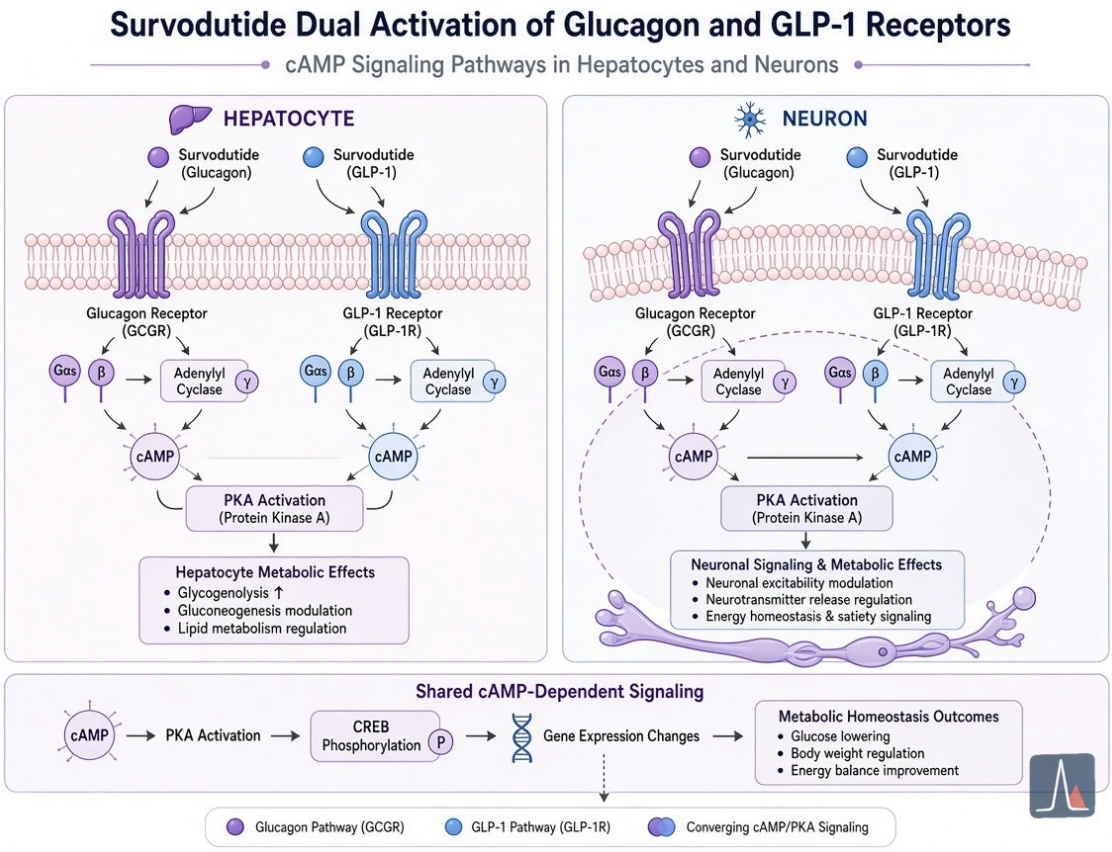
Survodutide komt overeen met het cataloguspad /compounds/survodutide en wordt gepresenteerd als onderzoeksinstrument voor onderzoekers die duale receptorroutes bestuderen in celkweek, weefselexplantaten, diermodellen van obesitas en steatohepatitis, en verwante metabole assays. Beschrijvingen van leveranciers benadrukken de gedefinieerde sequentie, hoge chemische zuiverheid en geschiktheid voor in-vitro-receptoractivatieassays, biomarkerstudies en preklinische efficaciemodellen. De fysische vorm is een wit tot gebroken wit gevriesdroogd poeder, geleverd in vials, met oplosbaarheid in waterige buffers bij neutrale pH. Analytische karakterisering omvat routinematig reversed-phase HPLC voor zuiverheid, massaspectrometrie voor bevestiging van het molecuulgewicht en bepaling van het peptidegehalte. De vermelding benadrukt strikte naleving van de labeling voor uitsluitend onderzoeksgebruik, zonder geïmpliceerde therapeutische toepassing of humane toediening.

Fundamentele ontdekking, receptorfarmacologie en in-vitromechanistische studies (in_vitro- en method papers, 2022–2026)

Papers over ontdekking en farmacologische profilering beschrijven het rationele ontwerp van survodutide vanuit glucagongebaseerde scaffolds om een evenwichtige potentie te bereiken bij zowel de glucagonreceptor (GCGR) als de GLP-1-receptor (GLP-1R).
In-vitro-cAMP-accumulatieassays in CHO-K1-cellen die stabiel humane receptoren tot expressie

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

brengen, toonden subnanomolaire EC50-waarden voor beide targets, wat duale agonisme bevestigde. Aanvullende celgebaseerde systemen met primaire hepatocyten bevestigden GCGR-gemedieerde effecten op genexpressie (bijvoorbeeld opregulatie van NNMT-mRNA) en FGF21-secretie als biomarkers van target engagement. Eilandjesstudies toonden potentiëring van glucose-gestimuleerde insulinesecretie, consistent met GLP-1R-activiteit. Structureel-biologische benaderingen, waaronder cryo-elektronenmicroscopie, verhelderden de bindingswijzen aan elke receptor en lieten zien hoe de Ac4c-substitutie en de lipidegroep bijdragen aan stabiliteit en farmacokinetiek zonder de potentie te compromitteren. Deze mechanistische studies legden de moleculaire basis vast voor gecombineerde effecten op eetlustcircuits (voornamelijk GLP-1R-afhankelijk via toegang tot circumventriculaire organen en activatie van verzadigingskernen) en hepatisch energieverbruik/lipidenoxidatie (GCGR-afhankelijk). Biomarker-gestuurde kandidaatselectie zorgde ervoor dat het molecuul beide routes in vivo activeerde en tegelijk een profiel behield dat geschikt was voor verdere ontwikkeling in metabole modellen. Nul- of minder gunstige profielen bij vroege analogonscreening hielpen het uiteindelijke construct te verfijnen.



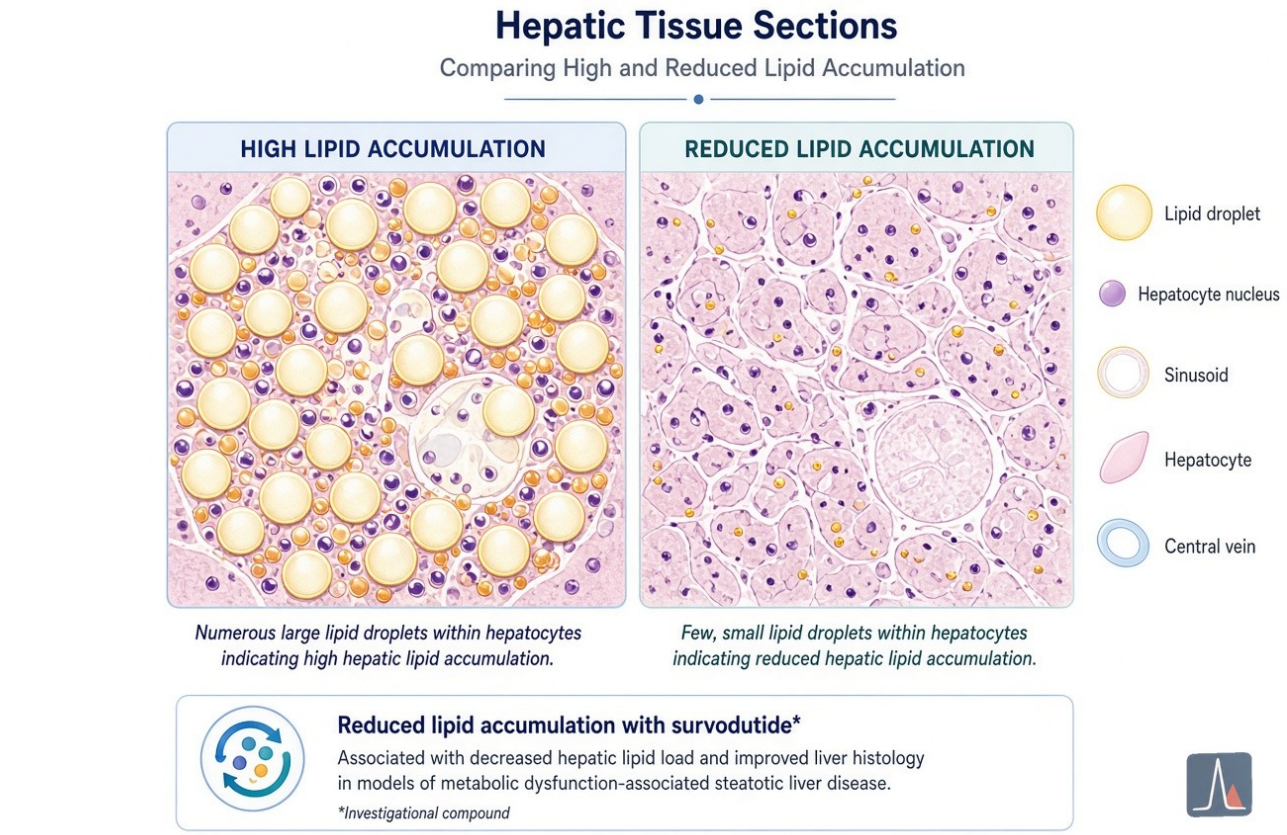
Receptorfarmacologie van survodutide.

Preklinische diermodellen van metabole regulatie, energieverbruik en hepatische effecten (animal papers, 2022–2026)

Preklinische rapporten in dieetgeïnduceerde obese knaagdieren en andere modellen toonden aan dat survodutide de voedselinname vermindert via centrale mechanismen, het

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

energieverbruik verhoogt, het lichaamsgewicht verlaagt, de glucosetolerantie verbetert en het hepatische triglyceridegehalte, steatose en ontstekingsmarkers vermindert. Experimenten in receptorknock-outmodellen hielpen de relatieve bijdragen van elke receptor aan het waargenomen fenotype te ontleden. Leverspecifieke uitlezingen toonden verminderde de-novolipogenese, versterkte bèta-oxidatie van vetzuren, verlaagde plasmalipiden en verlagingen van ALT/AST. Studies in modellen van metabole-disfunctie-geassocieerde steatohepatitis recapituleerden histologische verbeteringen in steatose en ballonvorming. Deze bevindingen waren consistent over dosisbereiken en ondersteunden voortzetting naar klinisch onderzoek. Beperkingen van het preklinische werk zijn soortverschillen in receptorfarmacologie en het kunstmatige karakter van high-fat-dietmodellen ten opzichte van de heterogeniteit van humane ziekte. In de geteste modellen werden geen ongunstige signalen van hepatische toxiciteit gerapporteerd.



Schematische weergave van vermindering van hepatische lipiden.

Gerandomiseerde fase-2-trials bij obesitas en MASH (clinical papers, 2024)

Een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde dosisbepalende trial van 46 weken bij volwassenen met overgewicht of obesitas zonder diabetes toonde dosisafhankelijke gemiddelde verminderingen van het lichaamsgewicht met survodutide versus placebo, waarbij de meerderheid van de deelnemers 5%en hogere drempels van gewichtsverlies bereikte. Gastro-intestinale bijwerkingen waren het meest voorkomend en bleven grotendeels beperkt tot de dosis-escalatieperiode. Een afzonderlijke gerandomiseerde fase-2-trial van 48 weken bij deelnemers met biopsiebevestigde MASH en leverfibrosestadia F1–F3 toonde aan dat

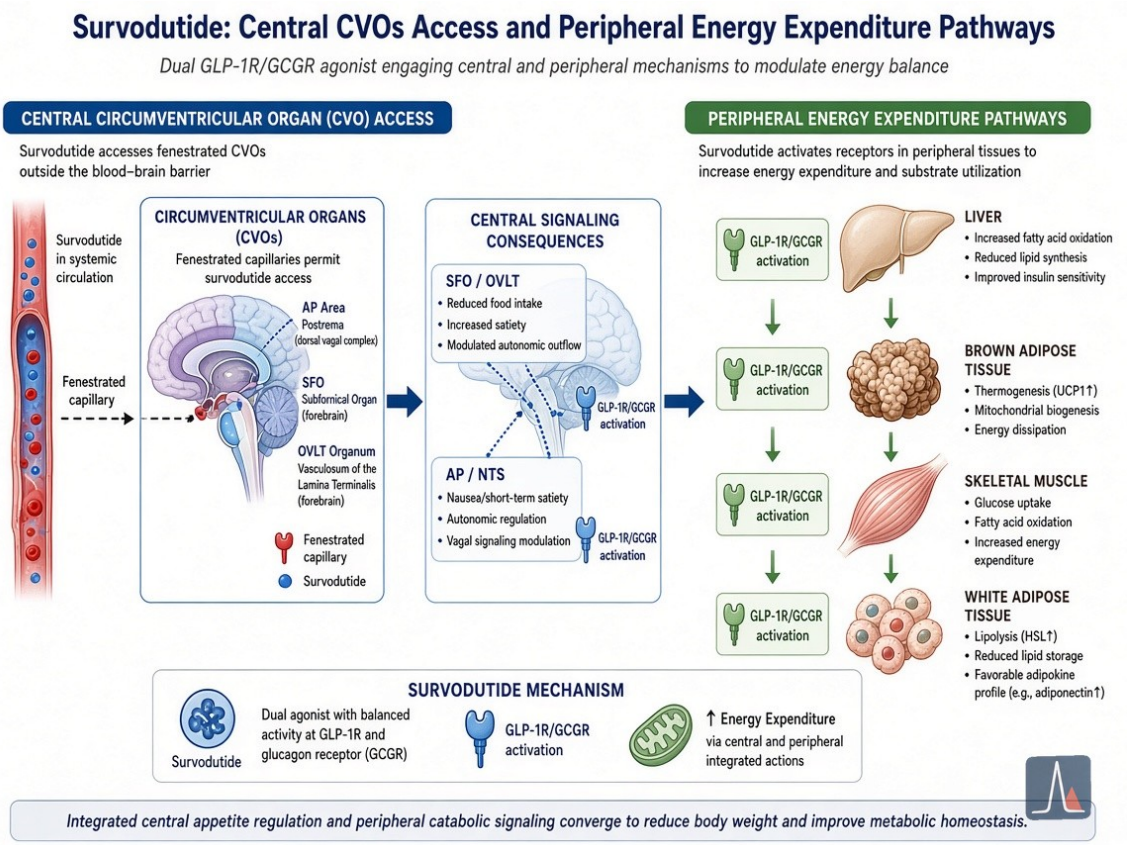
Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

survodutide een statistisch significante verbetering van MASH zonder verslechtering van fibrose produceerde bij 43–62% van de behandelde deelnemers, vergeleken met 14% onder placebo (best passende kwadratische dosis-responsmodel, P<0,001). Meer dan de helft van de deelnemers bereikte een relatieve vermindering van ≥ 30% in levervetgehalte volgens MRI-proton-density-fat-fraction, waarbij ongeveer een derde ten minste één stadium verbetering in fibrose liet zien. Leverstijfheid, enzymen en andere niet-invasieve markers verbeterden eveneens. Een post-hoc-mediatieanalyse van deze trial schatte dat 36–72% van het effect op histologische en levereindpunten onafhankelijk was van gewichtsverlies, consistent met directe GCGR-bijdragen aan het hepatische lipidenmetabolisme. Bijwerkingen waren voornamelijk gastro-intestinaal en vergelijkbaar in patroon met de obesitastrial.

Gerandomiseerde fase-3-trials bij obesitas, diabetes type 2 en MASLD (clinical papers, 2026)

Het SYNCHRONIZE-programma genereerde fase-3-gegevens die in 2026 werden gepubliceerd. Bij volwassenen met obesitas zonder diabetes type 2 (SYNCHRONIZE-1, 76 weken) produceerde survodutide een gemiddeld gewichtsverlies van ongeveer 12–13% (treatment-regimen-estimand) of hoger onder de efficacy-estimand versus ~5% met placebo, waarbij >70% van de deelnemers ≥ 5% gewichtsverlies bereikte (P<0,001). MRI-substudies toonden preferentiële verminderingen van visceraal vetweefsel (tot ~34%) en levervet (tot ~63%), waarbij vetvrije massa een klein deel van het totale weefselverlies uitmaakte. Bij deelnemers met obesitas en diabetes type 2 (SYNCHRONIZE-2) werden de co-primaire eindpunten van gewichtsverlies en ≥ 5%-responders gehaald, met gemiddelde gewichtsverminderingen van ~8–10% (treatment-regimen) of tot 13% (efficacy-estimand), naast HbA1c-verminderingen van ~0,8–1,2 procentpunten vanaf een baseline van 7,4%. In de specifieke SYNCHRONIZE-MASLD-trial (48 weken) bij volwassenen met obesitas en at-risk MASLD haalde de dosis van 6,0 mg de co-primaire eindpunten van ≥ 30% vermindering van levervet (84% versus 24% onder placebo) en procentuele verandering in lichaamsgewicht (~12% versus ~1%), met normalisatie van levervet bij ~61% van de behandelde deelnemers. Verbeteringen werden waargenomen in leverenzymen, stijfheid, tailleomtrek en cardiometabole markers. Een studie bij deelnemers met cirrose bevestigde farmacokinetische gelijkenis over Child-Pugh-klassen en algemene verdraagbaarheid, met verminderingen van levervolume, vetgehalte en metabole markers na 28 weken behandeling. Deze trials gebruikten consequent leefstijlbegeleiding als achtergrondtherapie.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.



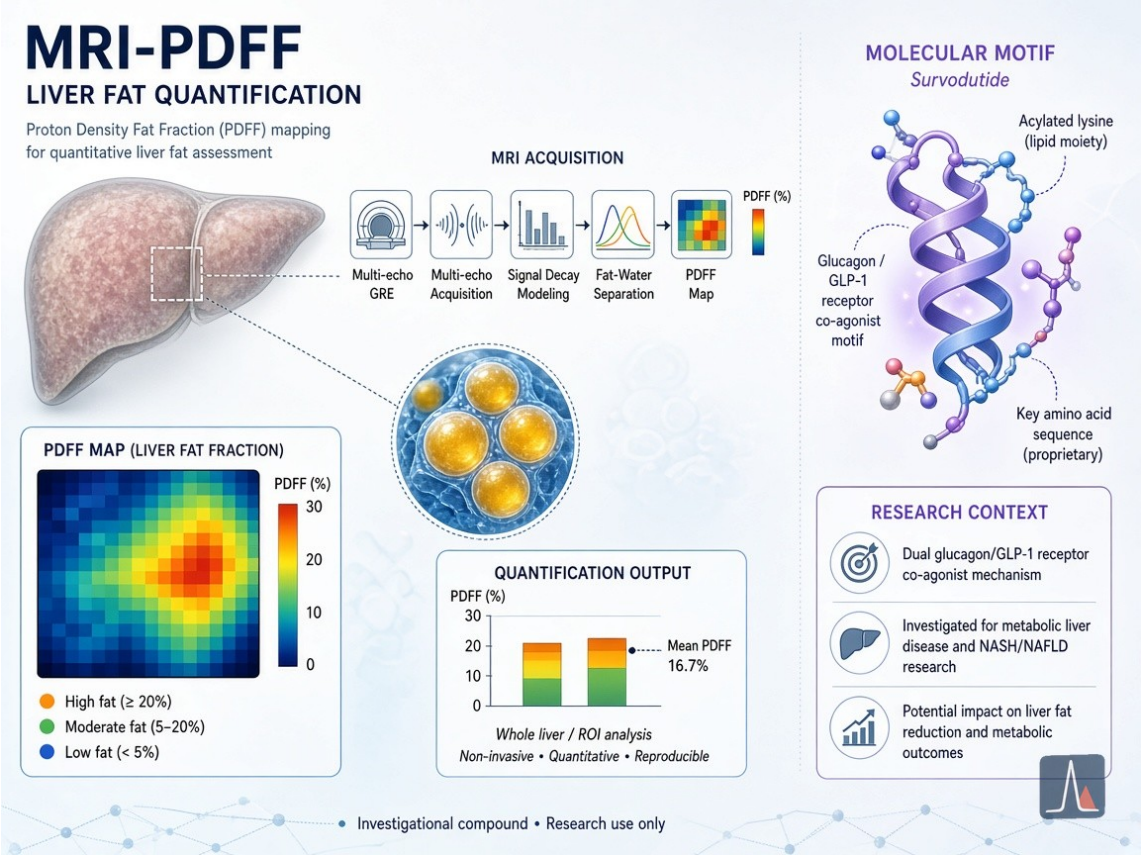
Mechanismen van metabole regulatie.

Veiligheidsprofiel, verdraagbaarheid en bewijscontext (safety-, pooled- en review papers, 2024–2026)

Over fase-2- en fase-3-trials waren bijwerkingen overwegend gastro-intestinaal (misselijkheid 40–66%, diarree ~49%, braken ~41% in actieve armen versus lagere percentages onder placebo). De voorvallen waren doorgaans mild tot matig, piekten tijdens dosis-escalatie en namen in de loop van de tijd af. Stopzetting wegens bijwerkingen was hoger met survodutide (ongeveer 10–20%) dan met placebo, maar de percentages ernstige bijwerkingen waren vergelijkbaar. Er kwamen geen nieuwe veiligheidssignalen voor pancreatitis, galblaasziekte of acute leverbeschadiging naar voren. Verbeteringen in bloeddruk en gunstige veranderingen in lichaamssamenstelling (preferentieel verlies van visceraal vet en levervet) werden opgemerkt in post-hoc-analyses. Mediatieanalyses ondersteunden zowel van gewichtsverlies afhankelijke als onafhankelijke effecten op leverhistologie en niet-invasieve tests. Systematische reviews en gepoolde veiligheidsgegevens tot en met 2026 bevestigen de consistentie van de werkzaamheid op gewichts-, glykemische en hepatische surrogaten, en benadrukken tegelijk het belang van geleidelijke titratie voor de verdraagbaarheid. Terugkerende beperkingen zijn relatief korte trialduur voor chronische aandoeningen, geselecteerde populaties die de heterogeniteit in de praktijk mogelijk niet volledig weergeven, mogelijke ontblinding door gastro-intestinale effecten, en de behoefte aan langetermijngegevens over harde klinische uitkomsten (cardiovasculaire voorvallen, decompensatie van cirrose, mortaliteit). Histologische-eindpunttrials in fase 3 (LIVERAGE-programma) en cardiovasculaire-uitkomstenstudies (SYNCHRONIZE-CVOT) lopen of zijn voltooid om deze hiaten

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

aan te pakken. Eind 2026 blijft survodutide onderzoeksmateriaal in onderzoek.



Beeldweergave van vermindering van levervet.

Bewijssyntheses onderstrepen dat surrogaateindpunten (gewicht, levervet volgens MRI-PDFF, MASH-resolutie volgens biopsie) robuuste effecten laten zien, terwijl vertaling naar klinisch voordeel op lange termijn voortgezette follow-up vereist. De catalogusvermelding dient daarom als een goed gekarakteriseerd instrument voor onderzoekers die duale receptorfarmacologie in gecontroleerde laboratoriumsettings verkennen, waarbij de zich opstapelende klinische dataset context biedt voor experimenteel ontwerp en interpretatie van mechanistische bevindingen. Toekomstig werk kan directe hepatische versus indirecte, door gewicht gemedieerde bijdragen verder verhelderen met weefselspecifieke benaderingen.

Bronnen

• 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)
• Zimmermann T et al. BI 456906: discovery and preclinical pharmacology of a novel

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

GCGR/GLP-1R dual agonist with robust anti-obesity efficacy. Mol Metab. 2022;66:101633. (in_vitro/animal)
• Additional phase 3 baseline characteristics, mediation, cirrhosis PK/tolerability, beta-cell function, and blood pressure post-hoc papers (Diabetes Obes Metab, J Hepatol, 2024–2026).

Alle geciteerde werken zijn primaire literatuur uit tijdschriften geïndexeerd in PubMed/Europe PMC. Er worden geen doses, toedieningsinstructies of therapeutische claims gegeven. Materialen zijn uitsluitend voor laboratoriumonderzoek.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.