Survodutide — podwójny agonista: dowody przedkliniczne i kliniczne

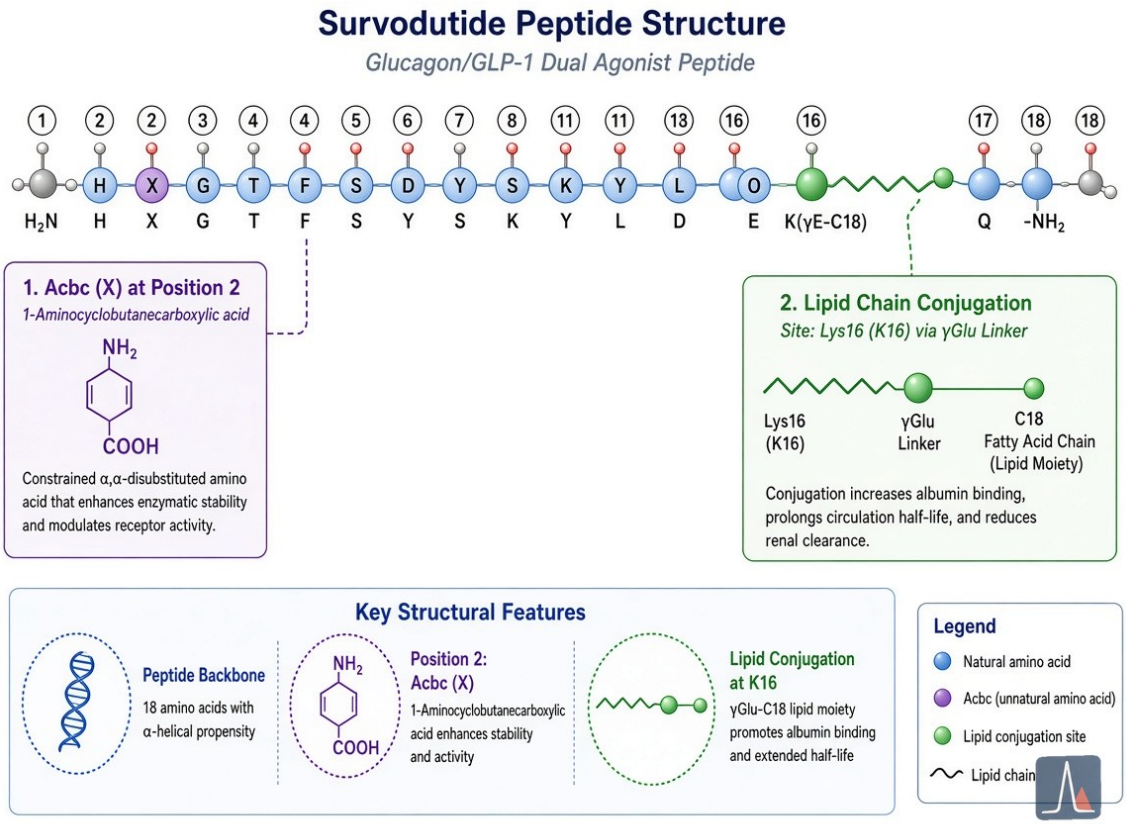
2 listopada 2026

Wpis w otwartym katalogu dotyczący survodutide opisuje syntetyczny acylowany peptyd o 29 aminokwasach, podwójnego agonistę receptorów glukagonu i GLP-1, dostarczany jako liofilizowany proszek o wysokiej czystości do laboratoryjnych badań metabolicznych. Randomizowane badania donoszą

Survodutide — podwójny agonista: dowody przedkliniczne i kliniczne

Wpis w otwartym katalogu dla Survodutide przedstawia substancję jako syntetyczny acylowany peptyd dostarczany wyłącznie do badań laboratoryjnych nad sygnalizacją metaboliczną, homeostazą energetyczną i wątrobowym metabolizmem lipidów. Jest to analog glukagonu o 29 resztach, z podstawieniem kwasem 1-aminocyklobutanokarboksylowym (Ac4c) w pozycji 2 w celu uzyskania oporności na DPP-4 oraz z dikwasem tłuszczowym C18 sprzężonym poprzez łącznik glicyna–seryna z resztą lizyny w celu promowania wiązania z albuminą i wspierania dawkowania raz na tydzień w warunkach eksperymentalnych. Wzór cząsteczkowy to $C_{192}H_{289}N_{47}O_{61}$, a przybliżona masa cząsteczkowa wynosi 4232 Da. Oferta katalogowa zazwyczaj obejmuje specyficzne dla serii świadectwa analizy potwierdzające czystość >99% metodą HPLC i spektrometrii mas, wraz z zaleceniami przechowywania w postaci liofilizowanego proszku oraz rekonstytucji przy użyciu odpowiednich odczynników laboratoryjnych, takich jak woda bakteriostatyczna lub jałowa woda do wstrzykiwań, w kontrolowanych protokołach eksperymentalnych. Wszystkie materiały są przeznaczone wyłącznie do badań laboratoryjnych i nie są lekami. Opisanie badania z udziałem ludzi nie stanowi wskazówki do stosowania materiału badawczego w ten sposób.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.



Struktura cząsteczkowa survodutide.

Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

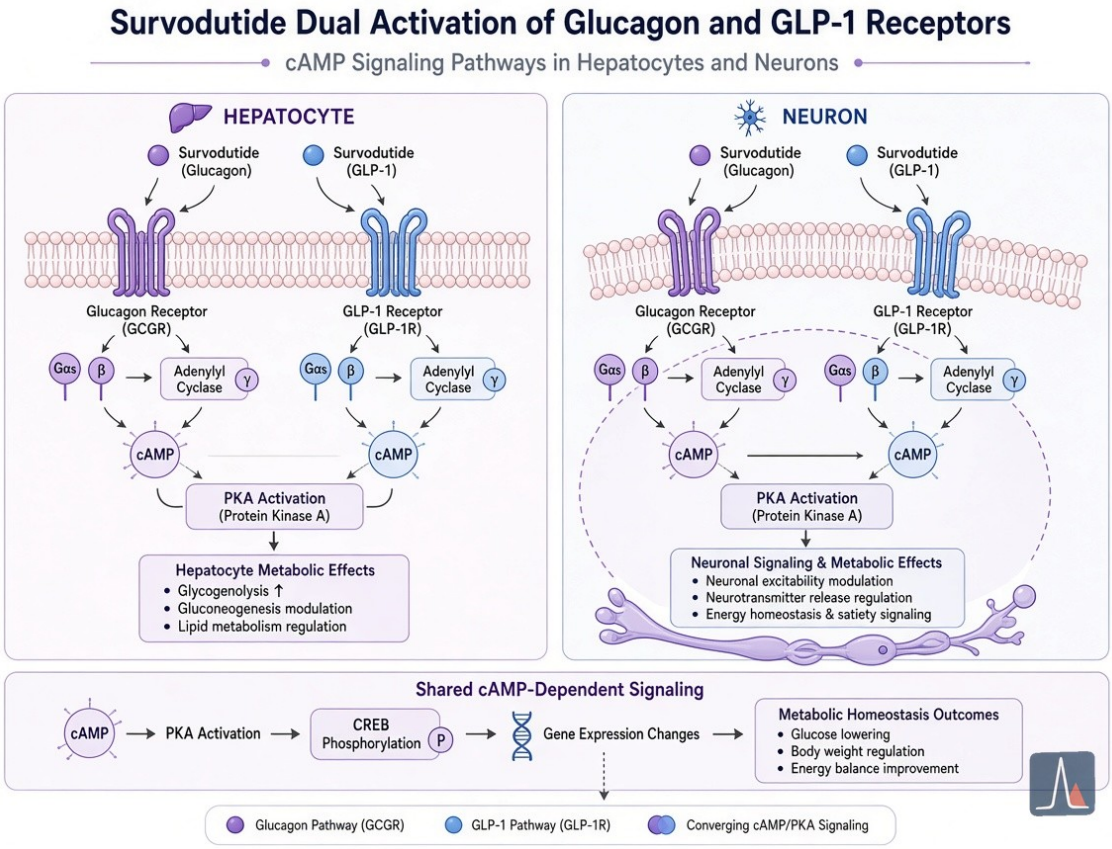
Survodutide odpowiada ścieżce katalogowej /compounds/survodutide i jest przedstawiany jako narzędzie badawcze dla badaczy zajmujących się podwójnymi szlakami receptorowymi w hodowli komórkowej, eksplantatach tkankowych, modelach zwierzęcych otyłości i stłuszczeniowego zapalenia wątroby oraz w powiązanych testach metabolicznych. Opisy dostawcy podkreślają zdefiniowaną sekwencję, wysoką czystość chemiczną oraz przydatność do testów aktywacji receptorów in vitro, badań biomarkerów i przedklinicznych modeli skuteczności. Postać fizyczna to biały do białawego liofilizowany proszek dostarczany w fiolkach, rozpuszczalny w buforach wodnych o obojętnym pH. Charakterystyka analityczna rutynowo obejmuje HPLC w układzie faz odwróconych w celu oznaczenia czystości, spektrometrię mas w celu potwierdzenia masy cząsteczkowej oraz oznaczenie zawartości peptydu. Wpis podkreśla ścisłe przestrzeganie oznaczenia wyłącznie do użytku badawczego, bez domniemanego zastosowania terapeutycznego ani podawania ludziom.

Odkrycie fundamentalne, farmakologia receptorowa i badania mechanistyczne in vitro (prace in_vitro i metodyczne, 2022–2026)

Prace dotyczące odkrycia i profilowania farmakologicznego opisują racjonalne projektowanie survodutide na podstawie szkieletów opartych na glukagonie w celu uzyskania zrównoważonej potencji wobec receptora glukagonu (GCGR) oraz receptora GLP-1 (GLP-1R). Testy akumulacji cAMP in vitro w komórkach CHO-K1 stabilnie eksprymujących receptory ludzkie wykazały

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

wartości EC50 w zakresie subnanomolarnym dla obu celów, potwierdzając podwójny agonizm. Dodatkowe układy komórkowe z użyciem pierwotnych hepatocytów potwierdziły efekty zależne od GCGR na ekspresję genów (np. zwiększenie poziomu mRNA NNMT) oraz sekrecję FGF21 jako biomarkery zaangażowania celu. Badania wysepek wykazały nasilenie wydzielania insuliny stymulowanego glukozą, zgodne z aktywnością GLP-1R. Podejścia z zakresu biologii strukturalnej, w tym mikroskopia krioelektronowa, wyjaśniły sposoby wiązania przy każdym receptorze, ukazując, w jaki sposób substytucja Ac4c oraz ugrupowanie lipidowe przyczyniają się do stabilności i farmakokinetyki bez uszczerbku dla potencji. Te badania mechanistyczne ustaliły molekularne podstawy łącznych efektów na obwody apetytu (przede wszystkim zależne od GLP-1R poprzez dostęp do narządów okołokomorowych i aktywację jądra sytości) oraz wątrobowy wydatek energetyczny/utlenianie lipidów (zależne od GCGR). Selekcja kandydatów oparta na biomarkerach zapewniła, że cząsteczka angażowała oba szlaki in vivo, zachowując profil odpowiedni do dalszego rozwoju w modelach metabolicznych. Profile zerowe lub mniej korzystne we wczesnym skriningu analogów pomogły doprecyzować ostateczną konstrukcję.



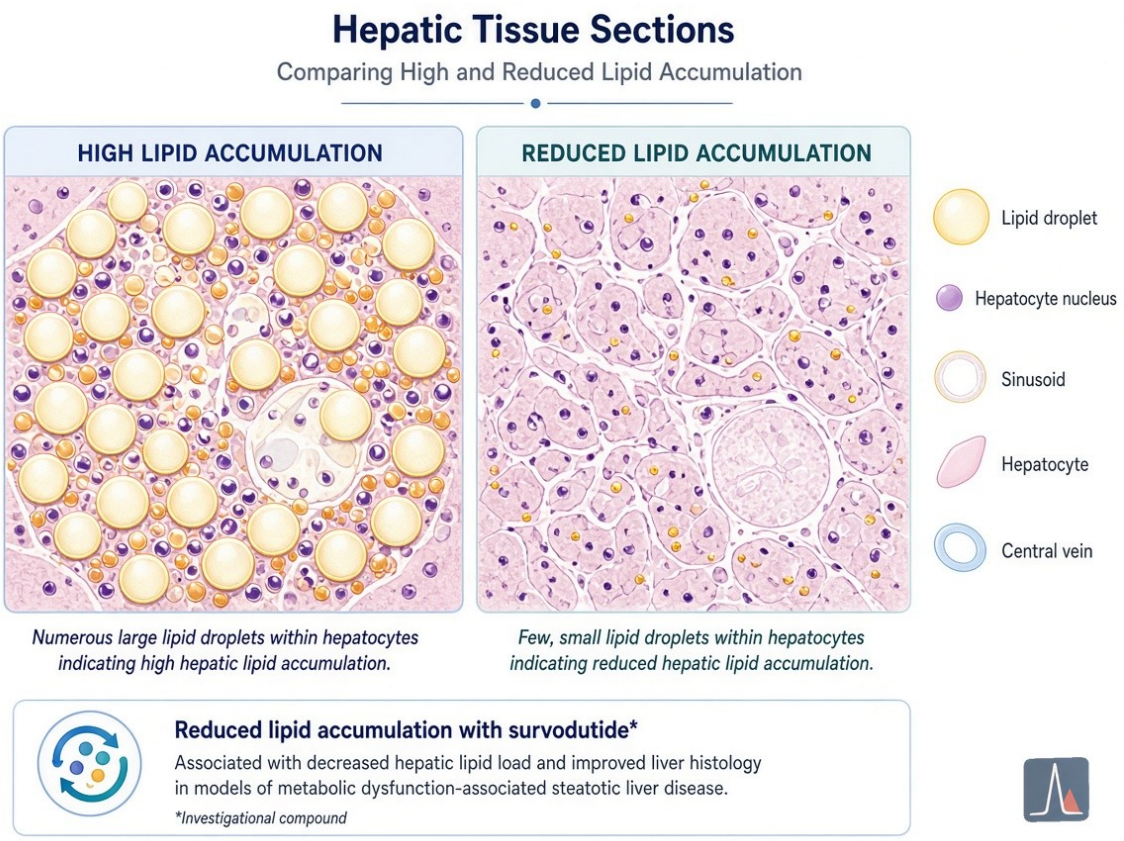
Farmakologia receptorowa survodutide.

Przedkliniczne modele zwierzęce regulacji metabolicznej, wydatku energetycznego i efektów wątrobowych (prace na zwierzętach, 2022–2026)

Raporty przedkliniczne dotyczące gryzoni z otyłością indukowaną dietą oraz innych modeli wykazały, że survodutide zmniejsza spożycie pokarmu poprzez mechanizmy ośrodkowe, zwiększa wydatek energetyczny, obniża masę ciała, poprawia tolerancję glukozy oraz zmniejsza

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

zawartość triglicerydów wątrobowych, stłuszczenie i markery zapalenia. Doświadczenia w modelach z knockoutem receptora pomogły rozdzielić względny udział każdego receptora w obserwowanym fenotypie. Odczyty swoiste dla wątroby wykazały zmniejszoną lipogenezę de novo, nasilone β-utlenianie kwasów tłuszczowych, obniżone stężenia lipidów w osoczu oraz redukcję ALT/AST. Badania w modelach stłuszczeniowego zapalenia wątroby związanego z dysfunkcją metaboliczną odtworzyły poprawę histologiczną w zakresie stłuszczenia i balonowacenia. Wyniki te były spójne w różnych zakresach dawek i wspierały przejście do badań klinicznych. Ograniczenia prac przedklinicznych obejmują różnice międzygatunkowe w farmakologii receptorowej oraz sztuczny charakter modeli diety wysokotłuszczowej względem heterogeniczności choroby u człowieka. W badanych modelach nie zgłoszono niekorzystnych sygnałów toksyczności wątrobowej.



Schematyczne przedstawienie redukcji lipidów wątrobowych.

Randomizowane badania fazy 2 w otyłości i MASH (publikacje kliniczne, 2024)

46-tygodniowe randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo badanie ustalające dawkę u dorosłych z nadwagą lub otyłością bez cukrzycy wykazało zależne od dawki średnie zmniejszenie masy ciała przy zastosowaniu survodutide w porównaniu z placebo, przy czym większość uczestników osiągnęła 5%oraz wyższe progi utraty masy ciała. Zdarzenia niepożądane ze strony przewodu pokarmowego były najczęstsze i w dużej mierze ograniczały się do okresu eskalacji dawki. Odrębne 48-tygodniowe randomizowane badanie fazy 2 u uczestników z potwierdzonym biopsyjnie MASH oraz włóknieniem wątroby w stadiach F1–F3

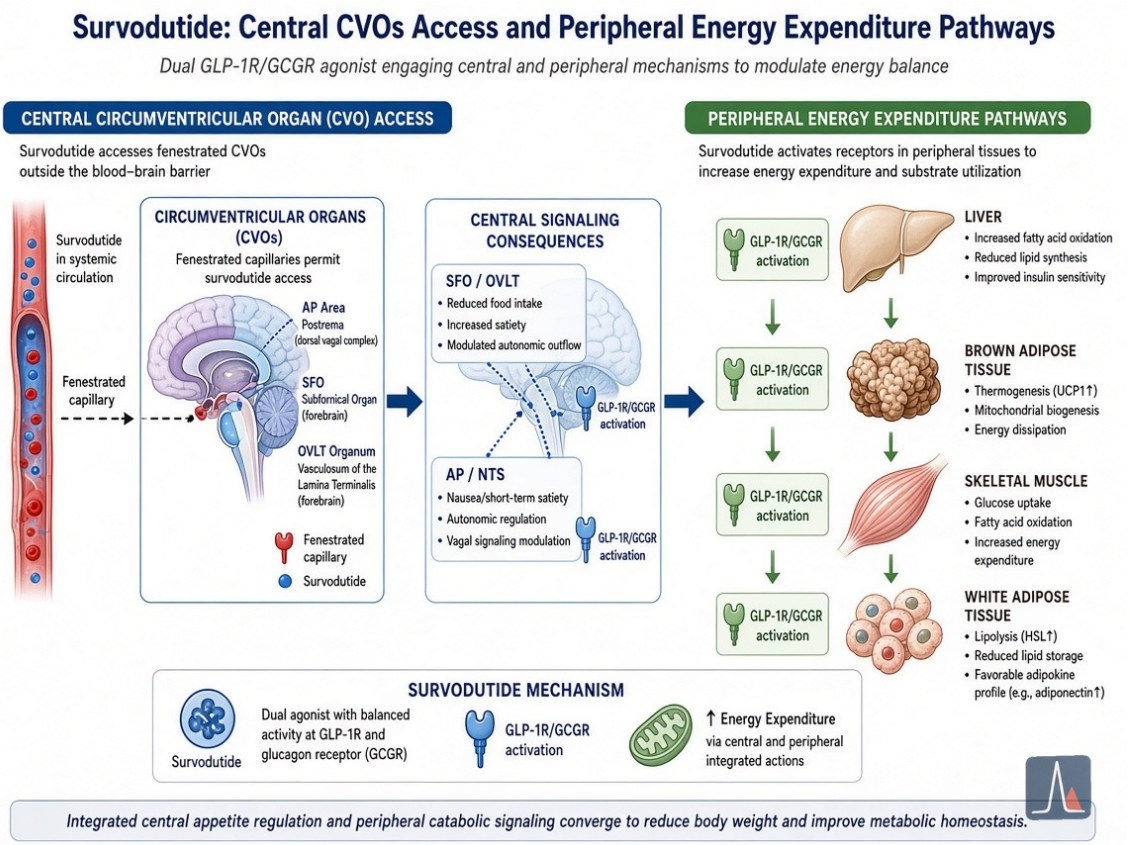
Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

wykazało, że survodutide powodowało statystycznie istotną poprawę w zakresie MASH bez pogorszenia włóknienia u 43–62% leczonych uczestników w porównaniu z 14% otrzymujących placebo (najlepiej dopasowany kwadratowy model dawka–odpowiedź, P<0.001). Ponad połowa uczestników osiągnęła ≥ 30%względne zmniejszenie zawartości tłuszczu w wątrobie w badaniu MRI metodą frakcji tłuszczu gęstości protonowej, a około jedna trzecia wykazała poprawę włóknienia o co najmniej jedno stadium. Sztywność wątroby, enzymy oraz inne nieinwazyjne markery również uległy poprawie. Analiza mediacji post hoc tego badania oszacowała, że 36–72% efektu w zakresie punktów końcowych histologicznych i wątrobowych było niezależne od utraty masy ciała, co jest zgodne z bezpośrednim udziałem GCGR w wątrobowym metabolizmie lipidów. Zdarzenia niepożądane miały przede wszystkim charakter żołądkowo-jelitowy i były podobne pod względem wzorca do badania dotyczącego otyłości.

Randomizowane badania fazy 3 w otyłości, cukrzycy typu 2 i MASLD (publikacje kliniczne, 2026)

Program SYNCHRONIZE dostarczył danych fazy 3 opublikowanych w 2026 r. U dorosłych z otyłością bez cukrzycy typu 2 (SYNCHRONIZE-1, 76 tygodni) survodutide powodowało średnią utratę masy ciała wynoszącą około 12–13% (estymand schematu leczenia) lub wyższą według estymandu skuteczności w porównaniu z ~5% przy placebo, przy czym >70% uczestników osiągnęło ≥ 5%utratę masy ciała (P<0.001). Badania podrzędne MRI wykazały preferencyjne zmniejszenie trzewnej tkanki tłuszczowej (do ~34%) oraz tłuszczu wątrobowego (do ~63%), przy czym masa beztłuszczowa stanowiła niewielką część całkowitej utraty tkanki. U uczestników z otyłością i cukrzycą typu 2 (SYNCHRONIZE-2) spełniono współpierwotne punkty końcowe dotyczące utraty masy ciała oraz odsetka osób odpowiadających z ≥ 5%ze średnim zmniejszeniem masy ciała o ~8–10% (schemat leczenia) lub do 13% (estymand skuteczności), wraz ze zmniejszeniem HbA1c o ~0.8–1.2 punktu procentowego względem wartości wyjściowej 7.4%. W dedykowanym badaniu SYNCHRONIZE-MASLD (48 tygodni) u dorosłych z otyłością i MASLD z grupy ryzyka dawka 6.0 mg spełniła współpierwotne punkty końcowe: ≥ 30% zmniejszenie tłuszczu wątrobowego (84% vs 24% przy placebo) oraz procentową zmianę masy ciała (~12% vs ~1%), z normalizacją tłuszczu wątrobowego u ~61% leczonych uczestników. Poprawę obserwowano w zakresie enzymów wątrobowych, sztywności, obwodu talii oraz markerów kardiometabolicznych. Badanie u uczestników z marskością potwierdziło podobieństwo farmakokinetyczne w klasach Child-Pugh oraz ogólną tolerancję, ze zmniejszeniem objętości wątroby, zawartości tłuszczu i markerów metabolicznych po 28 tygodniach leczenia. W tych badaniach konsekwentnie stosowano poradnictwo dotyczące stylu życia jako terapię tła.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.



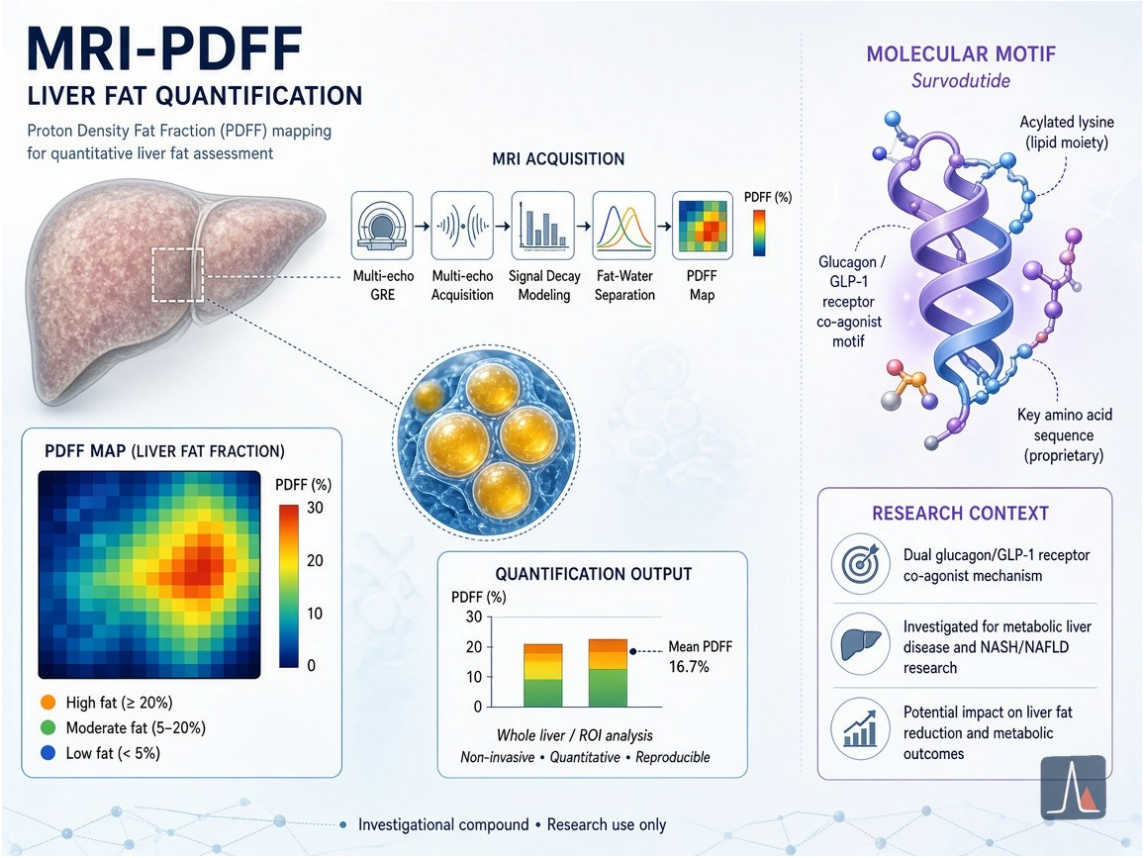
Mechanizmy regulacji metabolicznej.

Profil bezpieczeństwa, tolerancja i kontekst dowodowy (publikacje dotyczące bezpieczeństwa, dane zbiorcze i prace przeglądowe, 2024–2026)

W badaniach fazy 2 i 3 zdarzenia niepożądane miały przeważnie charakter żołądkowo-jelitowy (nudności 40–66%, biegunka ~49%, wymioty ~41% w ramionach aktywnych wobec niższych odsetków przy placebo). Zdarzenia były na ogół łagodne do umiarkowanych, osiągały szczyt podczas eskalacji dawki i zmniejszały się z czasem. Przerwanie udziału z powodu zdarzeń niepożądanych było częstsze przy survodutide (około 10–20%) niż przy placebo, natomiast częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna. Nie pojawiły się nowe sygnały bezpieczeństwa dotyczące zapalenia trzustki, chorób pęcherzyka żółciowego ani ostrego uszkodzenia wątroby. W analizach post hoc odnotowano poprawę ciśnienia tętniczego oraz korzystne zmiany składu ciała (preferencyjna utrata tłuszczu trzewnego i wątrobowego). Analizy mediacji potwierdzały zarówno zależne od utraty masy ciała, jak i od niej niezależne efekty w zakresie histologii wątroby i badań nieinwazyjnych. Przeglądy systematyczne i zbiorcze dane dotyczące bezpieczeństwa według stanu na 2026 r. potwierdzają spójność skuteczności w odniesieniu do masy ciała, surogatów glikemicznych i wątrobowych, podkreślając jednocześnie znaczenie stopniowej titracji dla tolerancji. Powtarzające się ograniczenia obejmują stosunkowo krótki czas trwania badań w przypadku chorób przewlekłych, wybrane populacje, które mogą nie w pełni odzwierciedlać heterogeniczność rzeczywistej praktyki, możliwość odślepienia z powodu działań żołądkowo-jelitowych oraz potrzebę danych długoterminowych dotyczących twardych

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

klinicznych punktów końcowych (zdarzenia sercowo-naczyniowe, dekompensacja marskości, śmiertelność). Badania fazy 3 z histologicznymi punktami końcowymi (program LIVERAGE) oraz badania wyników sercowo-naczyniowych (SYNCHRONIZE-CVOT) są w toku lub zakończone w celu uzupełnienia tych luk. Według stanu na koniec 2026 r. survodutide pozostaje substancją badaną.



Przedstawienie obrazowe redukcji tłuszczu wątrobowego.

Syntezy dowodów podkreślają, że choć zastępcze punkty końcowe (masa ciała, tłuszcz wątrobowy w MRI-PDFF, ustąpienie MASH w biopsji) wykazują wyraźne efekty, przełożenie na długoterminową korzyść kliniczną wymaga dalszej obserwacji. Wpis katalogowy służy zatem jako dobrze scharakteryzowane narzędzie dla badaczy zgłębiających farmakologię podwójnego receptora w kontrolowanych warunkach laboratoryjnych, a narastający zbiór danych klinicznych dostarcza kontekstu do projektowania doświadczeń i interpretacji ustaleń mechanistycznych. Przyszłe prace mogą dodatkowo wyjaśnić bezpośredni udział wątrobowy względem pośredniego udziału mediowanego masą ciała przy zastosowaniu podejść swoistych tkankowo.

Źródła

• 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)

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

• 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)
• Dodatkowe publikacje post hoc dotyczące charakterystyki wyjściowej fazy 3, mediacji, PK/tolerancji w marskości, funkcji komórek beta oraz ciśnienia tętniczego (Diabetes Obes Metab, J Hepatol, 2024–2026).

Wszystkie cytowane prace stanowią literaturę pierwotną z czasopism indeksowanych w PubMed/Europe PMC. Nie podano dawkowania, instrukcji podawania ani twierdzeń terapeutycznych. Materiały są przeznaczone wyłącznie do badań laboratoryjnych.

Wszystkie omówione informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani zwierząt. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.