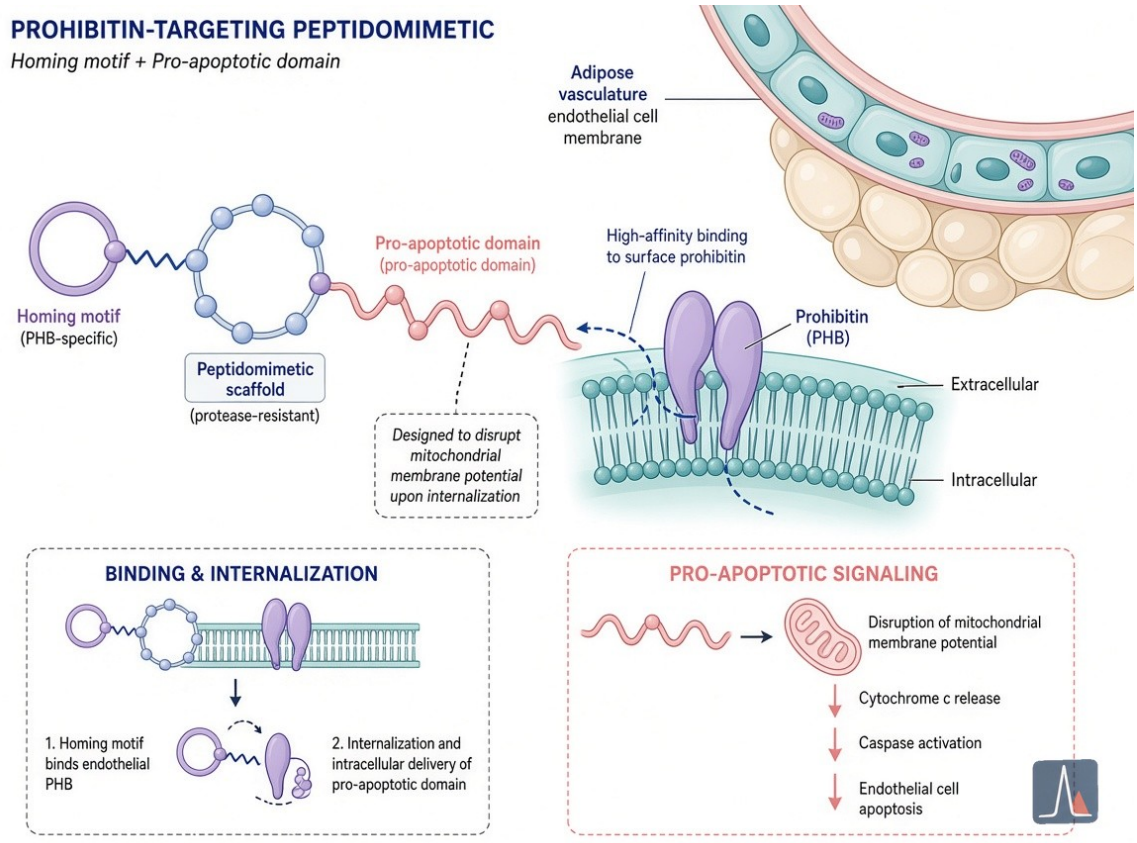
Informes publicados sobre Adipotide

27 de octubre de 2026

Los informes preclínicos publicados sobre Adipotide documentan una pérdida de peso rápida (aproximadamente un 11 % en primates, hasta un 30 % en roedores) y una reducción sustancial del tejido adiposo blanco mediante apoptosis endotelial dirigida en modelos animales obesos, accompanie

Identidad química y contexto del catálogo

Los artículos indexados describen Adipotide como el peptidomimético sintético dirigido por ligando CKGGRAKDC-GG-D(KLAKLAK)$_2$ (también denominado FTPP o Prohibitin-TP01). El motivo nonapéptido cíclico N-terminal se dirige de forma selectiva a la prohibitina (y a la anexina A2) expresada preferentemente en la superficie luminal de las células endoteliales de la vasculatura del tejido adiposo blanco (WAT). Tras la internalización, el dominio helicoidal proapoptótico de aminoácidos totalmente D altera las membranas mitocondriales y desencadena la apoptosis de las células endoteliales. Ello conduce al colapso vascular, a la resorción isquémica de los adipocitos y a la reducción de la masa de WAT sin acción directa sobre los propios adipocitos. Adipotide está catalogado exclusivamente para investigación de laboratorio. Esos registros no establecen el uso de viales de investigación.

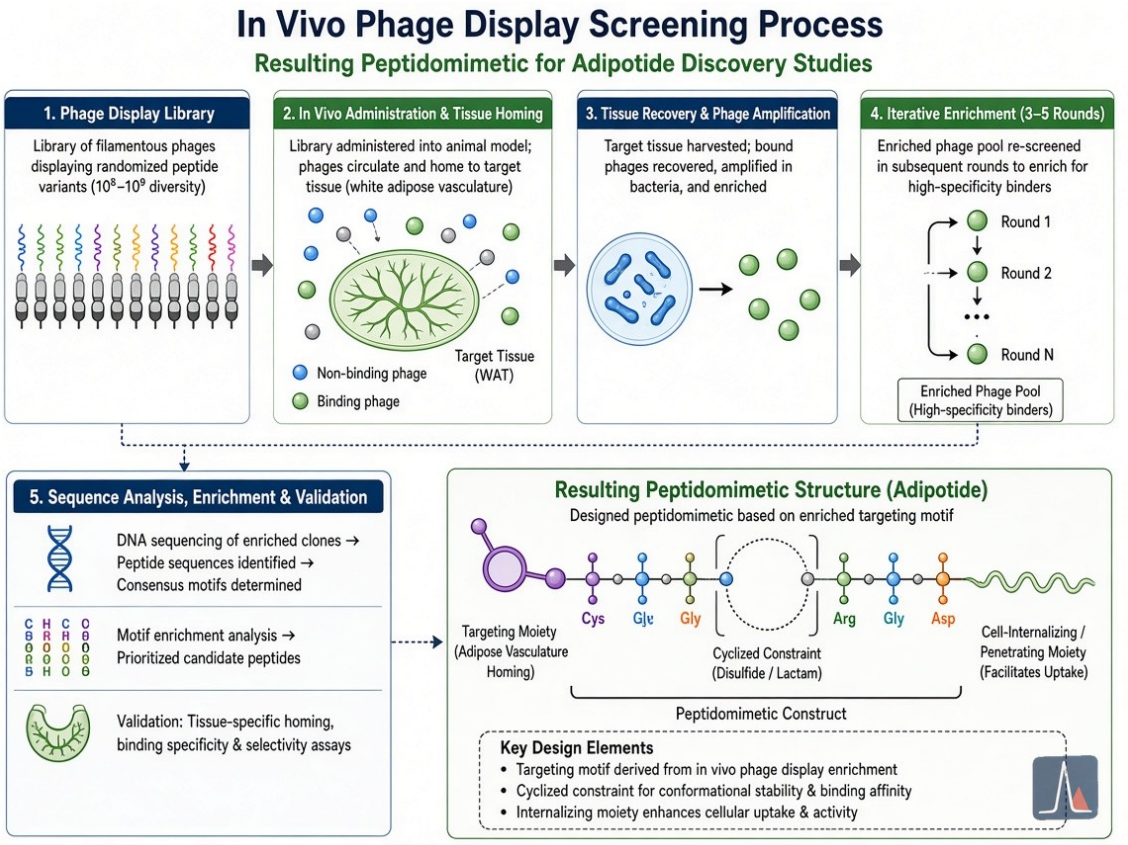


Representación esquemática de la interacción de doble dominio de Adipotide con la prohibitina en el endotelio del tejido adiposo blanco que conduce a la apoptosis mitocondrial.

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.

Descubrimiento fundacional, phage display y estudios mecanísticos in vitro (in_vitro y artículos de métodos, 2002–2005)

Kolonin et al. (2004, *Nature Medicine*) emplearon un cribado mediante phage display in vivo en ratones obesos *ob/ob* para aislar motivos peptídicos que se dirigen de forma selectiva a la vasculatura del WAT y no a otros órganos. El motivo CKGGRAKDC se identificó como ligando de la prohibitina, una proteína multifuncional establecida en aquel trabajo como marcador vascular del tejido adiposo (también expresada en los vasos del WAT humano). Los ensayos de unión y de apoptosis in vitro confirmaron que la construcción quimérica (motivo de direccionamiento unido mediante GG a la secuencia proapoptótica $(KLAKLAK)_2$) inducía muerte celular programada de forma selectiva en células endoteliales que expresan prohibitina. Estudios mecanísticos posteriores validaron la alteración mitocondrial como la principal acción intracelular del dominio efector. Estos experimentos fundacionales proporcionaron el marco conceptual para el direccionamiento vascular adiposo, distinto de los agentes antiangiogénicos o metabólicos clásicos. Las limitaciones incluyen la dependencia de la metodología de phage display, que puede generar ligandos específicos del contexto, y el enfoque inicial en modelos obesos más que en modelos delgados. 1 2



Esquema de la identificación fundacional mediante phage display del motivo de direccionamiento al tejido adiposo y del ensamblaje del peptidomimético quimérico.

Modelos preclínicos en roedores de reversión de la obesidad mediante ablación vascular (artículos en animales, 2004–2015)

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.

En modelos murinos de obesidad inducida por la dieta (DIO) y genéticos (*ob/ob*), la administración diaria del peptidomimético durante aproximadamente cuatro semanas produjo una reducción del peso corporal de aproximadamente el 30% atribuible a la reabsorción del WAT, con normalización de la hiperinsulinemia, la hiperglucemia y la dislipidemia. La histología confirmó una apoptosis dirigida restringida al endotelio del WAT, seguida de una reducción progresiva de los depósitos de grasa sin inflamación manifiesta ni emaciación muscular. Los efectos fueron en gran medida específicos de la obesidad; los ratones delgados mostraron una respuesta mínima. Algunos informes señalaron reducciones concurrentes de la ingesta de alimentos, lo que suscitó un debate posterior sobre si la pérdida de peso obedecía exclusivamente a la ablación vascular o en parte a efectos anorexígenos secundarios. Estudios posteriores en roedores reprodujeron la pérdida selectiva de grasa, una mejora de la tolerancia a la glucosa (en ocasiones previa al cambio ponderal principal) y exploraron versiones conjugadas con nanopartículas (p. ej., KLA-PTNP) que lograron reducciones comparables o mayores del peso corporal, la leptina y la grasa ectópica, con perfiles de efectos fuera de diana potencialmente modificados. Estos modelos animales establecieron la prueba de concepto de la estrategia de direccionamiento vascular, pero estuvieron limitados por cohortes pequeñas, duraciones de tratamiento breves, una vasculatura específica de la especie y la ausencia de seguimiento a largo plazo sobre la regeneración del tejido adiposo o el rebote metabólico. En los informes iniciales en ratón no se destacaron acontecimientos adversos importantes. 1 3

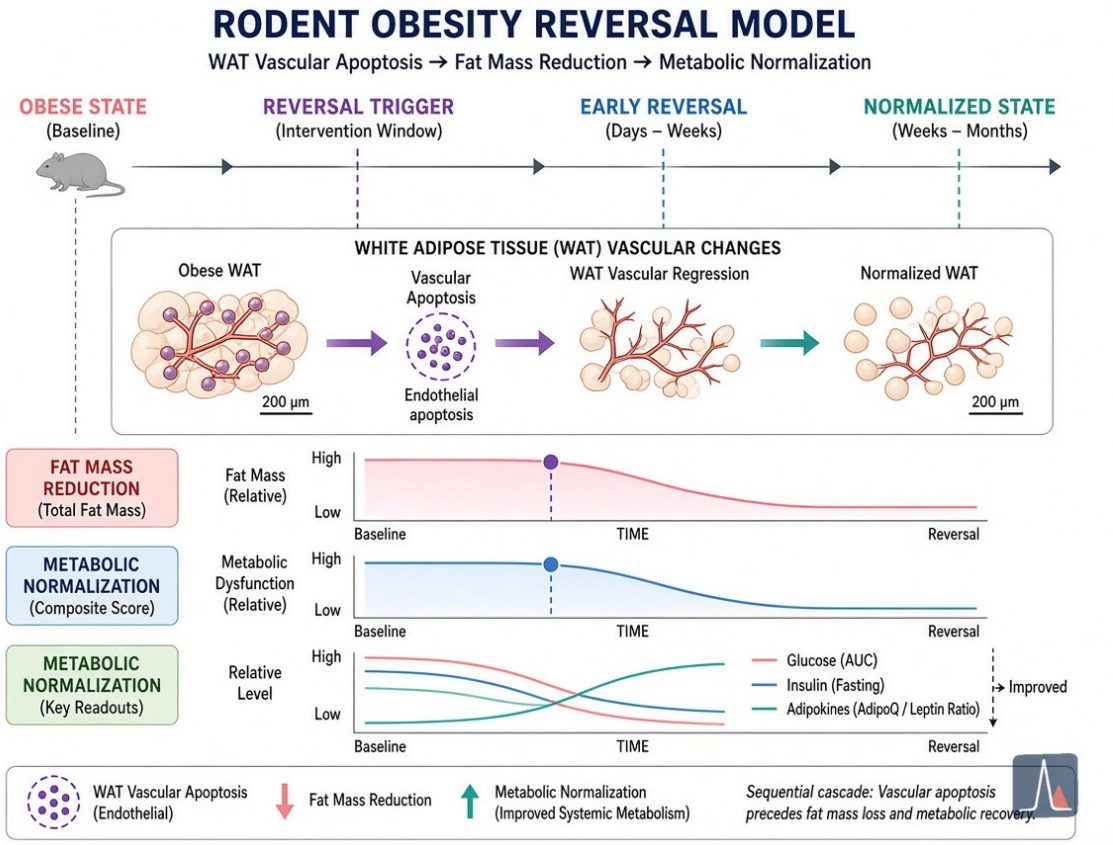


Diagrama que resume los resultados comunicados de los modelos murinos fundacionales de ablación adiposa dirigida.

Estudios de eficacia, imagen, metabolismo y seguridad renal en

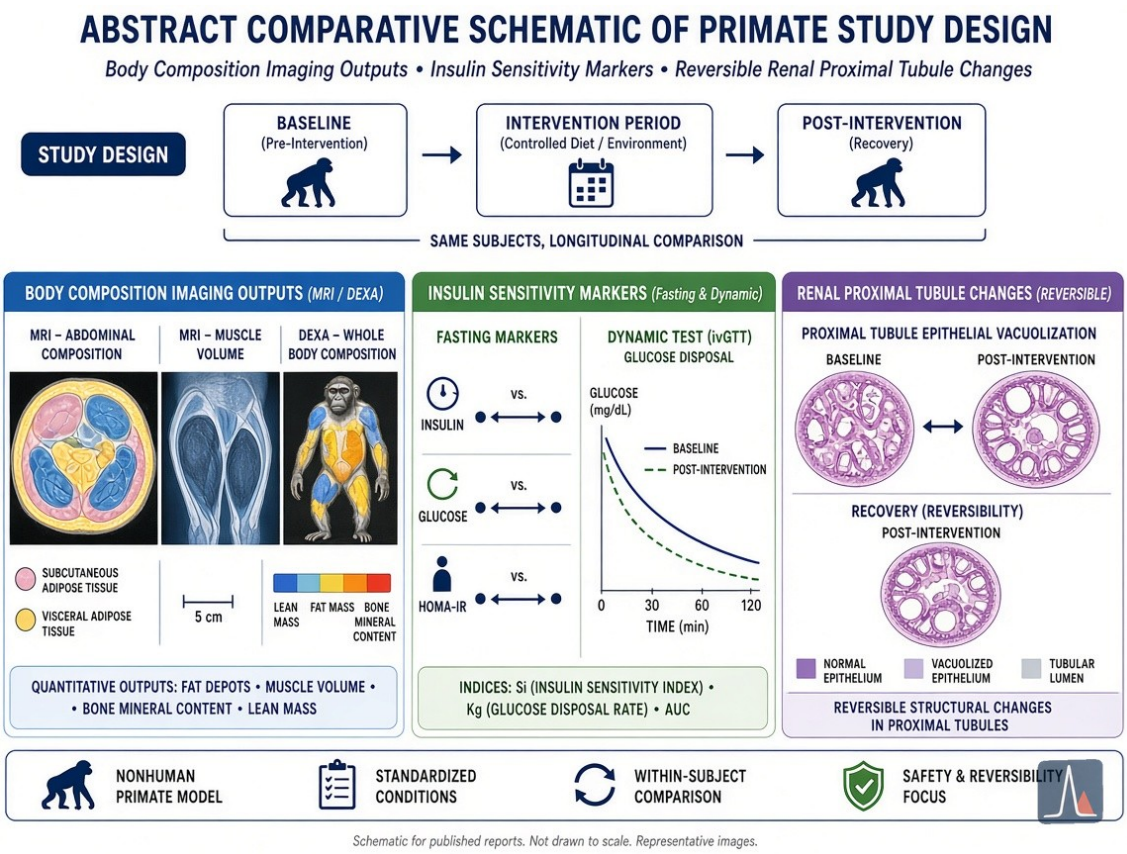
Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

primates no humanos (artículos en animales, 2011)

El estudio traslacional pivotal (Barnhart et al., *Science Translational Medicine*, 2011) evaluó Adipotide en monos del Viejo Mundo espontáneamente obesos (principalmente macacos rhesus, con datos confirmatorios en babuinos y monos cynomolgus). Los diseños del estudio incluyeron un escalado de búsqueda de dosis, cohortes de eficacia a dosis fija (optimizadas experimentalmente en torno a 0.43 mg/kg diarios por vía subcutánea durante 28 días), brazos controlados con placebo, técnicas de imagen (MRI para el volumen de grasa abdominal, DEXA para la composición corporal total), pruebas metabólicas (sensibilidad a la insulina), bioquímica clínica, análisis de orina e histopatología con periodos de recuperación. Los macacos rhesus tratados presentaron una pérdida de peso corporal de aproximadamente el 10.6–11% (intervalo del 7–15% entre animales), una reducción del 10% del IMC, una disminución del 8.4% del perímetro abdominal y una reducción del 38.7% de la masa grasa corporal total confirmada por DEXA (frente a cambios modestos en los controles). La MRI mostró disminuciones marcadas tanto del WAT visceral como del subcutáneo. La resistencia a la insulina mejoró de forma significativa (reducción de la insulina en ayunas y de los requerimientos de glucosa). Los monos delgados a dosis comparables no presentaron pérdida de peso, lo que respalda la especificidad para los estados de obesidad. El mecanismo se confirmó histológicamente mediante apoptosis endotelial dirigida en los vasos del WAT.

Los hallazgos de seguridad fueron coherentes en tres especies de primates: cambios dependientes de la dosis, predecibles y en gran medida reversibles en la función del túbulo renal proximal a dosis eficaces. Estos incluyeron elevaciones de la creatinina sérica (de leves a moderadas por encima de 0.25 mg/kg), proteinuria, glucosuria, células/cilindros epiteliales urinarios y desplazamientos electrolíticos indicativos de una reabsorción tubular alterada. La histopatología en cohortes específicas de toxicología GLP (monos delgados) reveló degeneración tubular de mínima a moderada, necrosis de células individuales y cambios regenerativos que se resolvieron en gran medida durante el periodo de recuperación posterior al tratamiento. No destacaron una elevación importante concurrente del BUN ni otras toxicidades orgánicas a las dosis óptimas; las dosis más altas permanecieron no letales. Un estudio independiente de toxicidad GLP con dosis múltiples reforzó los hallazgos renales como el efecto secundario principal y susceptible de monitorización. Las limitaciones de estos estudios en primates incluyen tamaños de grupo relativamente pequeños (n 10tratados en el brazo principal de eficacia más controles), un tratamiento breve de 28 días, la posible contribución de la reducción de la ingesta de alimentos a la pérdida de peso y la incertidumbre respecto a la dosificación crónica o a la reversibilidad de la ablación de grasa en estudios más prolongados. La señal renal a las dosis que producían una pérdida de grasa significativa estrechó el índice terapéutico aparente. 2 2

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.



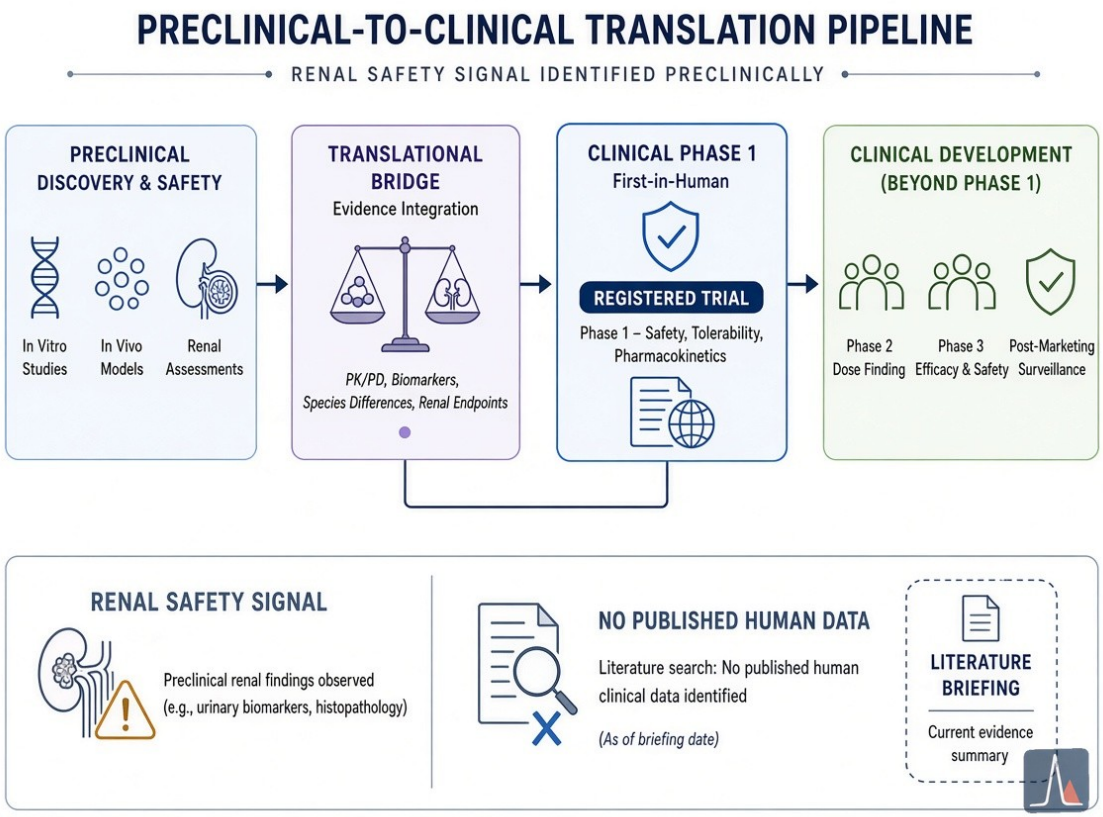
Resumen de los principales resultados del estudio de 2011 en primates no humanos, incluidos la reducción de grasa y los hallazgos de la monitorización renal.

Ensayo de fase 1 registrado, finalización y ausencia de datos humanos publicados (registro clínico e informes relacionados, 2012–2019)

Se registró un único ensayo de fase 1 de primera administración en humanos, abierto y de escalada de dosis (NCT01262664, patrocinado por MD Anderson Cancer Center) para evaluar Prohibitin-TP01 (Adipotide) en hombres con cáncer de próstata metastásico y obesidad. El diseño preveía una escalada de dosis (comenzando en un nivel bajo, p. ej., en torno a 0.03 mg/kg diarios por vía subcutánea durante 28 días), con atención principal a la seguridad, la dosis máxima tolerada, la farmacocinética y los resultados metabólicos exploratorios. La inclusión alcanzó solo a cuatro participantes antes de la finalización en 2019 a petición del investigador principal. Nunca se publicaron resultados, datos de seguridad, parámetros farmacocinéticos, cambios de peso ni desenlaces de eficacia en ClinicalTrials.gov ni en la bibliografía revisada por pares. El desarrollo se interrumpió. Los peptidomiméticos relacionados que contienen prohibitin o $(KLAKLAK)_2$, evaluados en contextos oncológicos, notificaron nefrotoxicidad reversible (proteinuria, creatinina en aumento, cilindros) como toxicidad limitante de la dosis, en consonancia con el perfil observado en primates. A fecha de 2026, no existen datos clínicos, farmacocinéticos ni de seguridad en humanos publicados sobre Adipotide. Esta ausencia de evidencia en humanos representa una laguna crítica; los hallazgos renales en primates no pueden extrapolarse directamente, y la ventana terapéutica en personas

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.

con las comorbilidades habituales relacionadas con la obesidad sigue sin caracterizarse. 4



Representación esquemática del contexto del ensayo de fase 1 finalizado en relación con los hallazgos preclínicos.

Análogos de nueva generación, administración mediante nanopartículas, revisiones y limitaciones recurrentes (artículos preclínicos, de revisión y de métodos, 2013–2026)

Trabajos posteriores exploraron la encapsulación en nanopartículas (p. ej., KLA-PTNP, 2013) para mejorar la eficiencia de direccionamiento, reducir la exposición sistémica y mitigar potencialmente los efectos renales, conservando o potenciando al mismo tiempo las respuestas del peso corporal, la leptina y la adiponectina en ratones DIO. Un estudio de 2025 sobre péptidos de prohibitina sustituidos con D-aminoácidos de quiralidad mixta notificó una estabilidad proteolítica mejorada, una actividad adicional de desacoplamiento mitocondrial en adipocitos y una pérdida de peso robusta en ratones con dieta rica en grasas, con perfiles preclínicos aparentemente favorables. Las revisiones sistemáticas y de alcance (2020–2026) reconocen el concepto innovador de direccionamiento vascular y unas señales de eficacia preclínica consistentes entre especies, pero destacan de forma unánime las barreras traslacionales: el estrecho índice terapéutico debido a los efectos renales en primates, el carácter irreversible de la ablación de la vasculatura del WAT, las posibles diferencias entre especies en la expresión o el aclaramiento de la prohibitina, los tamaños de muestra reducidos en estudios clave, las duraciones cortas del tratamiento y la ausencia total de datos humanos publicados. Los artículos analíticos se han centrado en métodos de detección para contextos de

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.

dopaje o de investigación. No existe autorización regulatoria de ninguna agencia importante.

Contexto de la evidencia y limitaciones recurrentes

La bibliografía publicada sobre Adipotide está dominada por informes preclínicos de un conjunto limitado de investigadores, centrada en un artículo fundacional en ratón y un estudio pivotal en primates de varias especies. Estos demuestran un mecanismo novedoso —la ablación isquémica selectiva del WAT mediante direccionamiento endotelial—, que produce una pérdida de peso rápida, sustancial y en gran medida específica de la grasa, con beneficios metabólicos en animales obesos. No obstante, la observación constante de una lesión renal tubular proximal reversible dependiente de la dosis, a dosis eficaces en primates no humanos, constituye un hallazgo desfavorable recurrente que probablemente contribuyó a la interrupción clínica. Persiste el debate mecanístico acerca de las contribuciones relativas de la ablación vascular frente a la reducción de la ingesta calórica observada en algunos experimentos en roedores y primates. El ensayo de fase 1 interrumpido, con solo cuatro participantes y ningún resultado publicado, deja la eficacia, la seguridad, la farmacocinética y el índice terapéutico en humanos completamente sin caracterizar. Entre otras limitaciones recurrentes figuran la ausencia de estudios a largo plazo (>28–60 días), la incertidumbre en torno a la regeneración del WAT o a mecanismos compensatorios, los posibles efectos fuera de diana sobre células que expresan prohibitina fuera del tejido adiposo y el carácter irreversible de la destrucción vascular. Análogos y sistemas de administración posteriores intentan abordar la señal renal, pero continúan siendo preclínicos. En conjunto, aunque el concepto representa un prototipo interesante de una nueva clase de herramientas de investigación en obesidad, el registro existente pone de relieve lagunas sustanciales entre la eficacia en animales y una traslación segura al ser humano. Todos los materiales permanecen estrictamente destinados a la investigación de laboratorio.

Fuentes

• Kolonin MG et al. Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue. *Nature Medicine*. 2004. DOI: 10.1038/nm1048. PMID: 15133506.
• Barnhart KF et al. A peptidomimetic targeting white fat causes weight loss and improved insulin resistance in obese monkeys. *Science Translational Medicine*. 2011. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002621. PMID: 22072637. PMC: PMC3666164.
• ClinicalTrials.gov. NCT01262664: A First-in-Man, Phase I Evaluation of Prohibitin Targeting Peptide 1 in Patients With Metastatic Prostate Cancer and Obesity. Terminated 2019.
• Hossen N et al. (nanoparticle comparison). *Journal of Controlled Release*. 2013.
• Artículos posteriores sobre análogos y revisiones (2025 JACS y revisiones de alcance, 2020–2026).

Todos los informes subrayan que estos registros no establecen el uso de viales de investigación para ninguna especie. Adipotide se suministra exclusivamente para investigación de laboratorio y no es un medicamento.

Toda la información y los productos mencionados son exclusivamente para uso en 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.