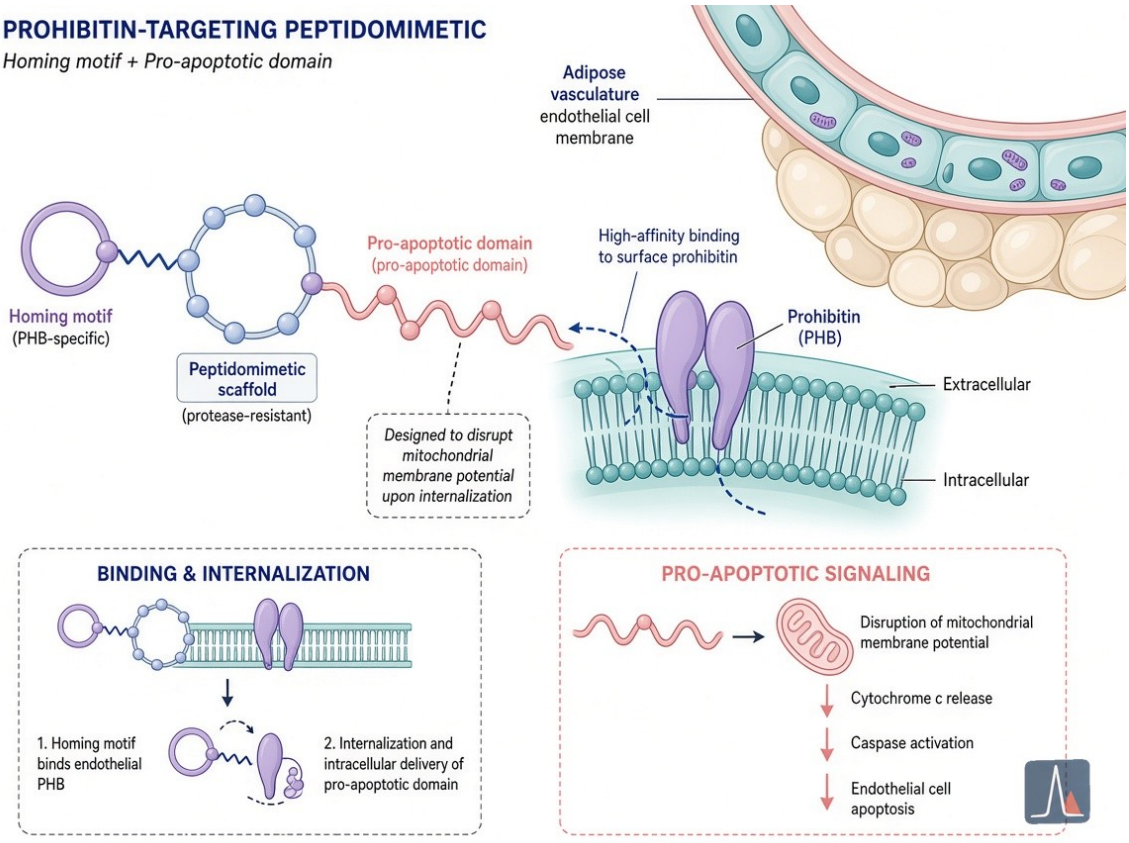
Rapporti pubblicati su Adipotide

27 ottobre 2026

I rapporti preclinici pubblicati su Adipotide documentano una rapida perdita di peso (circa l'11% nei primati, fino al 30% nei roditori) e una sostanziale riduzione del tessuto adiposo bianco mediante apoptosi endoteliale mirata in modelli animali obesi, accompanie

Identità chimica e contesto di catalogo

Gli articoli indicizzati descrivono Adipotide come il peptidomimetico sintetico ligand-directed CKGGRAKDC-GG-D(KLAKLAK)$_2$ (denominato anche FTPP o Prohibitin-TP01). Il motivo nonapeptidico ciclico N-terminale si dirige selettivamente verso la prohibitina (e l'annessina A2) espressa preferenzialmente sulla superficie luminale delle cellule endoteliali della vascolatura del tessuto adiposo bianco (WAT). In seguito all'internalizzazione, il dominio elicoidale pro-apoptotico costituito da soli amminoacidi D altera le membrane mitocondriali, innescando l'apoptosi delle cellule endoteliali. Ciò conduce al collasso vascolare, al riassorbimento ischemico degli adipociti e alla riduzione della massa di WAT senza azione diretta sugli adipociti stessi. Adipotide è catalogato esclusivamente per la ricerca di laboratorio. Tali registrazioni non stabiliscono l'uso della fiala di ricerca.



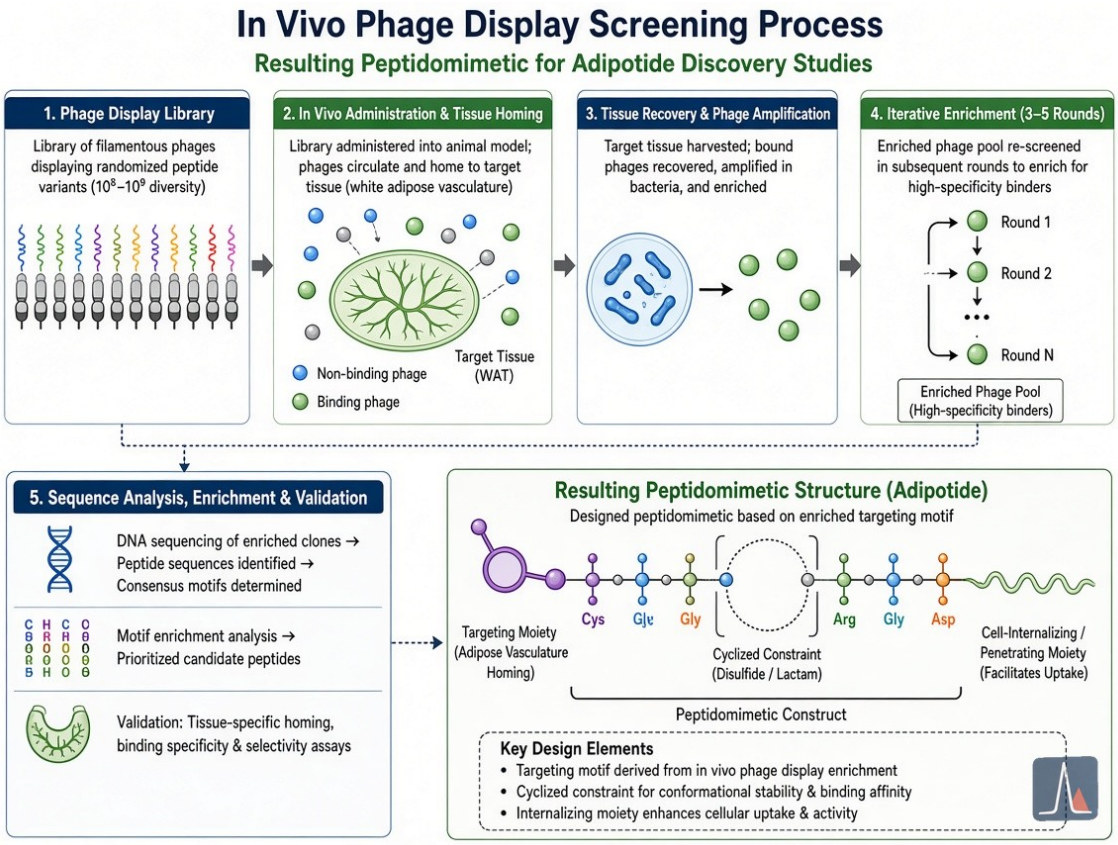
Rappresentazione schematica dell'interazione a doppio dominio di Adipotide con la prohibitina sull'endotelio del tessuto adiposo bianco, che conduce all'apoptosi mitocondriale.

Scoperta fondativa, phage display e studi meccanicistici in vitro

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.

(articoli in_vitro e di metodo, 2002–2005)

Kolonin et al. (2004, *Nature Medicine*) hanno impiegato uno screening di phage display in vivo in topi obesi *ob/ob* per isolare motivi peptidici che si dirigono selettivamente verso la vascolatura del WAT anziché verso altri organi. Il motivo CKGGRAKDC è stato identificato come legante della prohibitina, una proteina multifunzionale stabilita in quel lavoro, per la prima volta, come marcatore vascolare del tessuto adiposo (espressa anche nei vasi del WAT umano). Saggi in vitro di legame e di apoptosi hanno confermato che il costrutto chimerico (motivo di homing collegato tramite GG alla sequenza pro-apoptotica $(KLAKLAK)_2$) induceva morte cellulare programmata in modo selettivo nelle cellule endoteliali che esprimono la prohibitina. Successivi studi meccanicistici hanno validato l'alterazione mitocondriale come azione intracellulare primaria del dominio effettore. Questi esperimenti fondativi hanno fornito il quadro concettuale per un targeting vascolare del tessuto adiposo distinto dagli agenti antiangiogenici o metabolici classici. Tra i limiti figurano la dipendenza dalla metodologia del phage display, che può produrre leganti dipendenti dal contesto, e l'attenzione iniziale a modelli obesi piuttosto che magri. 1 2



Schema dell’identificazione fondativa mediante phage display del motivo di homing adiposo e dell’assemblaggio del peptidomimetico chimerico.

Modelli preclinici su roditori di inversione dell’obesità mediante ablazione vascolare (articoli su animali, 2004–2015)

Nei modelli murini di obesità indotta dalla dieta (DIO) e genetica (*ob/ob*), la somministrazione giornaliera del peptidomimetico per circa quattro settimane ha prodotto una riduzione del peso

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.

corporeo di circa il 30% attribuibile al riassorbimento del WAT, con normalizzazione dell'iperinsulinemia, dell'iperglicemia e della dislipidemia. L'istologia ha confermato un'apoptosi mirata circoscritta all'endotelio del WAT, seguita da una progressiva riduzione dei depositi adiposi, senza infiammazione evidente né deperimento muscolare. Gli effetti erano in larga misura specifici dell'obesità; i topi magri hanno mostrato una risposta minima. Alcune segnalazioni hanno rilevato riduzioni concomitanti dell'assunzione di cibo, suscitando in seguito un dibattito sul fatto che la perdita di peso fosse determinata esclusivamente dall'ablazione vascolare oppure in parte da effetti anoressizzanti secondari. Studi successivi sui roditori hanno replicato la perdita selettiva del grasso, un miglioramento della tolleranza al glucosio (talvolta precedente a variazioni ponderali rilevanti) e hanno esplorato versioni coniugate a nanoparticelle (ad es., KLA-PTNP) che hanno conseguito riduzioni comparabili o maggiori del peso corporeo, della leptina e del grasso ectopico, con profili off-target potenzialmente modificati. Questi modelli animali hanno stabilito la prova di concetto della strategia di targeting vascolare, ma erano limitati da coorti esigue, durate di trattamento brevi, vascolarizzazione specie-specifica e mancanza di follow-up a lungo termine sulla rigenerazione del grasso o sul rebound metabolico. Nelle segnalazioni iniziali sui topi non sono stati evidenziati eventi avversi maggiori. 1 3

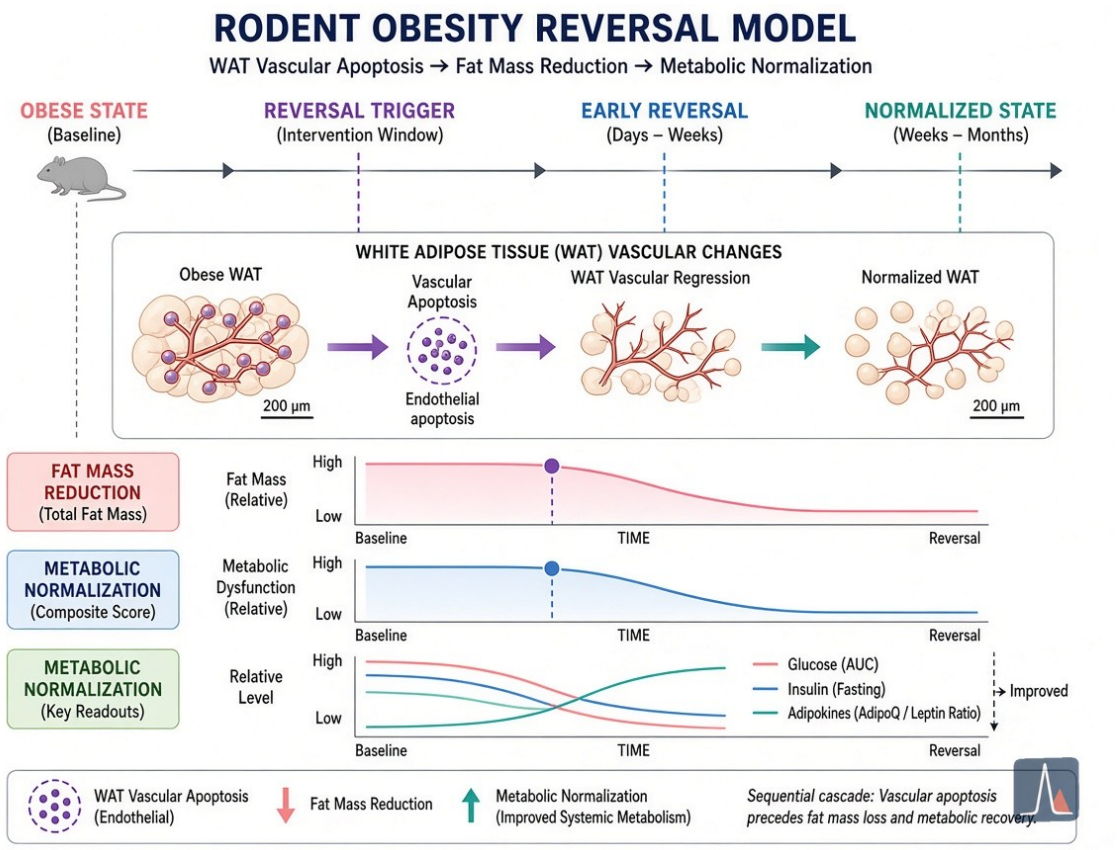


Diagramma che riassume gli esiti riportati dai modelli murini fondativi di ablazione adiposa mirata.

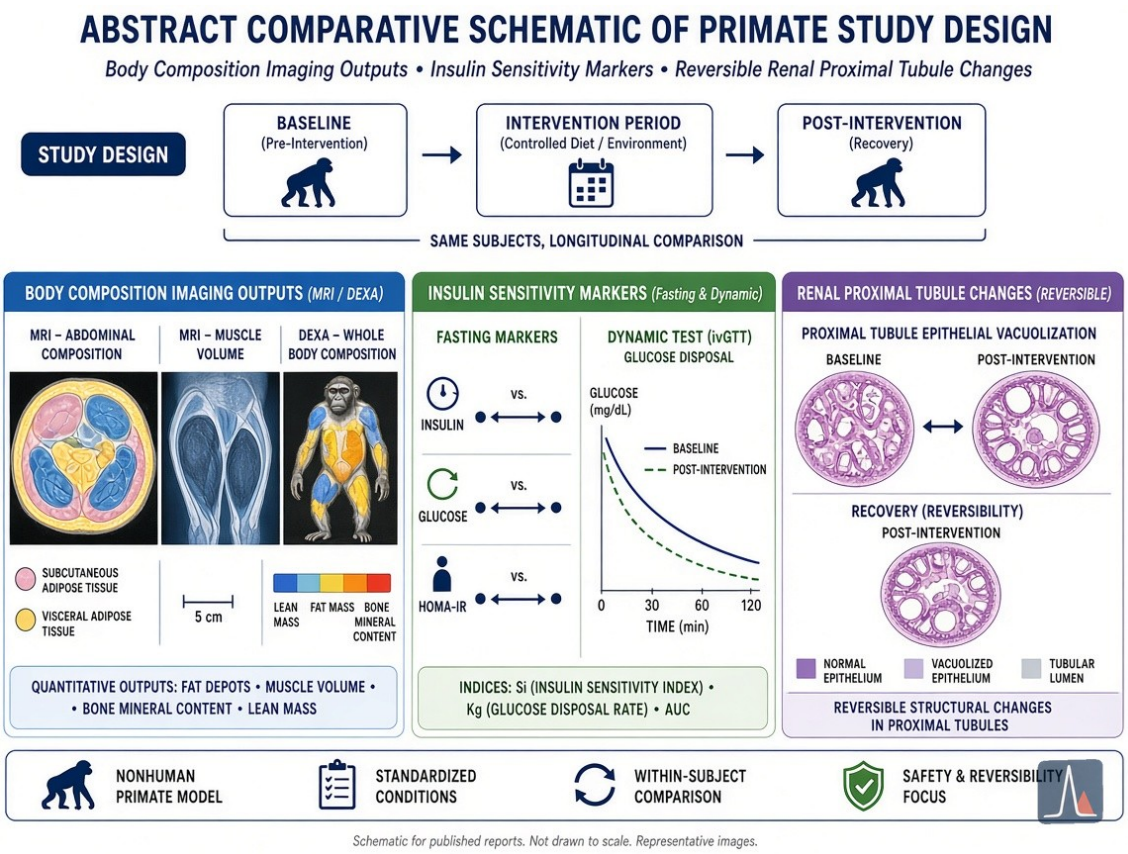
Studi di efficacia, imaging, metabolismo e sicurezza renale nei primati non umani (articoli su animali, 2011)

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.

Lo studio traslazionale cardine (Barnhart et al., *Science Translational Medicine*, 2011) ha valutato Adipotide in scimmie del Vecchio Mondo spontaneamente obese (principalmente macachi rhesus, con dati di conferma in babbuini e scimmie cynomolgus). I disegni di studio comprendevano un'escalation per la ricerca della dose, coorti di efficacia a dose fissa (ottimizzate sperimentalmente intorno a 0.43 mg/kg al giorno per via sottocutanea per 28 giorni), bracci controllati con placebo, imaging (MRI per il volume del grasso addominale, DEXA per la composizione corporea totale), test metabolici (sensibilità all'insulina), chimica clinica, esame delle urine e istopatologia con periodi di recupero. I macachi rhesus trattati hanno presentato una perdita di peso corporeo di circa il 10.6–11% (intervallo 7–15% tra gli animali), una riduzione del BMI del 10%, una diminuzione dell'8.4% della circonferenza addominale e una riduzione del 38.7% della massa grassa corporea totale confermata mediante DEXA (rispetto a variazioni modeste nei controlli). La MRI ha mostrato marcate diminuzioni sia del WAT viscerale sia di quello sottocutaneo. La resistenza all'insulina è migliorata in modo significativo (riduzione dell'insulina a digiuno e del fabbisogno di glucosio). Le scimmie magre, a dosi comparabili, non hanno mostrato perdita di peso, a sostegno della specificità per gli stati di obesità. Il meccanismo è stato confermato istologicamente mediante apoptosi endoteliale mirata nei vasi del WAT.

I risultati di sicurezza sono risultati coerenti in tre specie di primati: alterazioni dose-dipendenti, prevedibili e in gran parte reversibili della funzione del tubulo renale prossimale a dosi efficaci. Queste includevano aumenti della creatinina sierica (da lievi a moderati oltre 0.25 mg/kg), proteinuria, glicosuria, cellule epiteliali/cilindri urinari e variazioni elettrolitiche suggestive di un alterato riassorbimento tubulare. L'istopatologia in coorti dedicate di tossicologia GLP (scimmie magre) ha evidenziato degenerazione tubulare da minima a moderata, necrosi di singole cellule e alterazioni rigenerative che si sono in gran parte risolte durante il periodo di recupero post-trattamento. Alle dosi ottimali non sono emersi un concomitante aumento importante del BUN né altre tossicità d'organo di rilievo; le dosi più elevate sono rimaste non letali. Uno studio separato di tossicità GLP a dosi multiple ha confermato i reperti renali come effetto indesiderato primario e monitorabile. I limiti di questi studi sui primati includono dimensioni dei gruppi relativamente ridotte (n 10trattati nel braccio principale di efficacia più i controlli), un trattamento breve di 28 giorni, il possibile contributo della ridotta assunzione di cibo alla perdita di peso e l'incertezza riguardo alla somministrazione cronica o alla reversibilità dell'ablazione del grasso in studi più lunghi. Il segnale renale alle dosi che producevano una perdita di grasso significativa ha ristretto l'apparente indice terapeutico. 2 2

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.

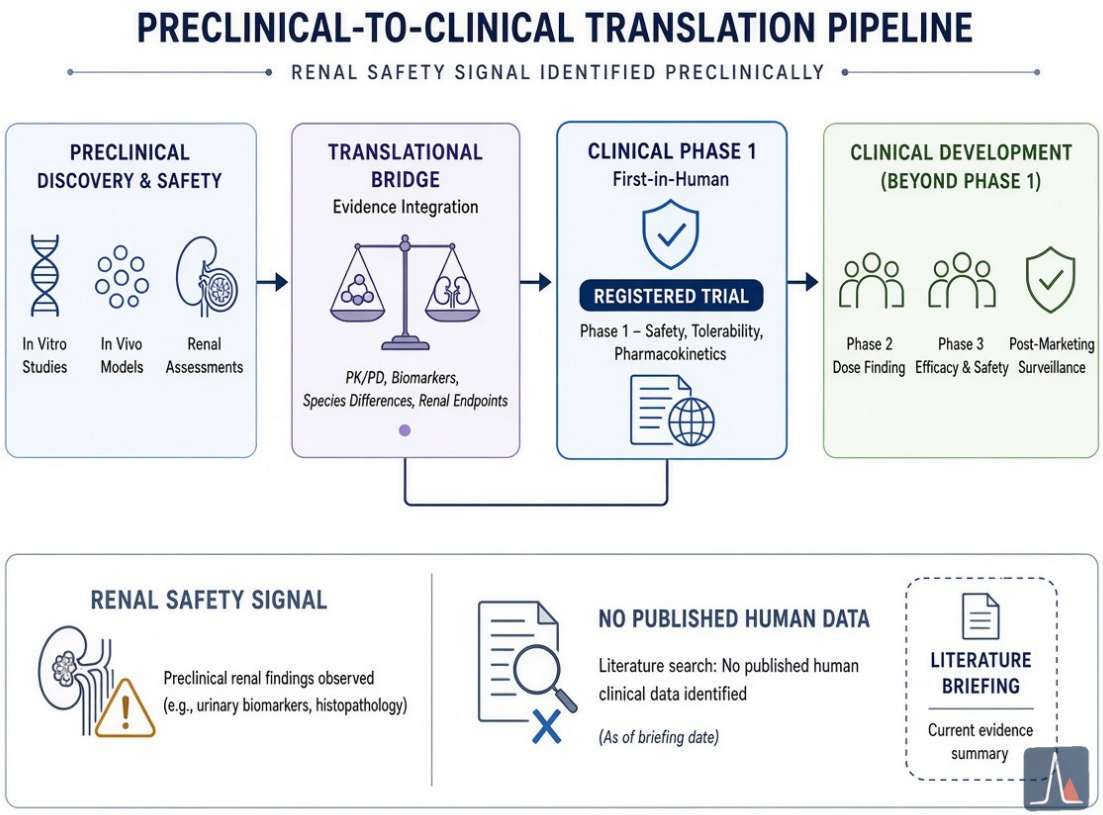


Panoramica dei principali risultati dello studio del 2011 sui primati non umani, inclusi la riduzione del grasso e i reperti del monitoraggio renale.

Studio di Fase 1 registrato, interruzione e assenza di dati umani pubblicati (registro clinico e relazioni correlate, 2012–2019)

Un unico studio di Fase 1 first-in-human in aperto con incremento della dose (NCT01262664, sponsorizzato dal MD Anderson Cancer Center) è stato registrato per valutare Prohibitin-TP01 (Adipotide) in uomini con carcinoma prostatico metastatico e obesità. Il disegno prevedeva un incremento della dose (partendo da valori bassi, ad es. circa 0.03 mg/kg al giorno per via sottocutanea per 28 giorni), con focus primario su sicurezza, dose massima tollerata, farmacocinetica e letture metaboliche esplorative. L'arruolamento ha raggiunto solo quattro partecipanti prima dell'interruzione nel 2019 su richiesta dello sperimentatore principale. Nessun risultato, dato di sicurezza, parametro farmacocinetico, variazione di peso o esito di efficacia è mai stato pubblicato su ClinicalTrials.gov o nella letteratura peer-reviewed. Lo sviluppo è stato interrotto. Peptidomimetici correlati contenenti prohibitina o $(KLAKLAK)_2$, testati in contesti oncologici, hanno riportato nefrotossicità reversibile (proteinuria, aumento della creatinina, cilindri) come tossicità dose-limitante, in linea con il profilo nei primati. Al 2026 non esistono dati clinici, farmacocinetici o di sicurezza umani pubblicati per Adipotide. Questa assenza di evidenze umane rappresenta una lacuna critica; i reperti renali nei primati non possono essere estrapolati direttamente e la finestra terapeutica nelle persone con comorbidità tipiche correlate all'obesità rimane non caratterizzata. 4

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.



Rappresentazione schematica del contesto dello studio di Fase 1 interrotto rispetto ai reperti preclinici.

Analoghi di nuova generazione, veicolazione mediante nanoparticelle, revisioni e limiti ricorrenti (lavori preclinici, di revisione e metodologici, 2013–2026)

Lavori successivi hanno esplorato l'incapsulamento in nanoparticelle (ad es. KLA-PTNP, 2013) per migliorare l'efficienza di targeting, ridurre l'esposizione sistemica e potenzialmente attenuare gli effetti renali, mantenendo o potenziando le risposte relative al peso corporeo, alla leptina e all'adiponectina nei topi DIO. Uno studio del 2025 sui peptidi della prohibitina sostituiti con amminoacidi D a chiralità mista ha riportato una migliore stabilità proteolitica, un'ulteriore attività di disaccoppiamento mitocondriale negli adipociti e una robusta perdita di peso nei topi alimentati con dieta ricca di grassi, con profili preclinici apparentemente favorevoli. Le revisioni sistematiche e di scoping (2020–2026) riconoscono il concetto innovativo di targeting vascolare e segnali coerenti di efficacia preclinica tra le specie, ma evidenziano in modo uniforme le barriere traslazionali: l'indice terapeutico ristretto dovuto agli effetti renali nei primati, la natura irreversibile dell'ablazione della vascolarizzazione del WAT, potenziali differenze di specie nell'espressione o nella clearance della prohibitina, dimensioni campionarie ridotte negli studi chiave, brevi durate di trattamento e la totale assenza di dati umani pubblicati. Gli articoli analitici si sono concentrati sui metodi di rilevazione per contesti di doping o di ricerca. Non esiste alcuna approvazione regolatoria da parte di alcuna agenzia principale.

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.

Contesto delle evidenze e limitazioni ricorrenti

La letteratura pubblicata su Adipotide è dominata da rapporti preclinici di un insieme limitato di ricercatori, incentrati su un articolo fondativo nel topo e su uno studio cardine multi-specie nei primati. Questi dimostrano un meccanismo innovativo — l'ablazione ischemica selettiva del WAT mediante targeting endoteliale — che produce una perdita di peso rapida, sostanziale e in larga misura specifica del tessuto adiposo, con benefici metabolici negli animali obesi. Tuttavia, l'osservazione costante di un danno renale tubulare prossimale reversibile e dose-dipendente alle dosi efficaci nei primati non umani costituisce un riscontro sfavorevole ricorrente che ha verosimilmente contribuito all'interruzione clinica. Persiste un dibattito meccanicistico circa i contributi relativi dell'ablazione vascolare rispetto alla ridotta assunzione calorica osservata in alcuni esperimenti su roditori e primati. Lo studio di Fase 1 interrotto, con soli quattro partecipanti e nessun esito pubblicato, lascia del tutto non caratterizzati efficacia, sicurezza, farmacocinetica e indice terapeutico nell'essere umano. Ulteriori limitazioni ricorrenti comprendono l'assenza di studi a lungo termine (>28–60 giorni), l'incertezza circa la rigenerazione del WAT o i meccanismi compensatori, potenziali effetti off-target su cellule che esprimono la prohibitina al di fuori del tessuto adiposo e il carattere irreversibile della distruzione vascolare. Analoghi successivi e sistemi di rilascio tentano di affrontare il segnale renale, ma restano a livello preclinico. Nel complesso, sebbene il concetto rappresenti un prototipo interessante per una nuova classe di strumenti di ricerca sull'obesità, la documentazione esistente sottolinea sostanziali lacune tra l'efficacia negli animali e una traduzione sicura nell'essere umano. Tutti i materiali restano rigorosamente destinati alla ricerca di laboratorio.

Fonti

• 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.
• Articoli successivi su analoghi e di revisione (JACS 2025 e scoping review, 2020–2026).

Tutti i rapporti sottolineano che tali registrazioni non stabiliscono l'uso delle fiale da ricerca per alcuna specie. Adipotide è fornito esclusivamente per la ricerca di laboratorio e non è un medicinale.

Tutte le informazioni e i prodotti di cui si tratta 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.