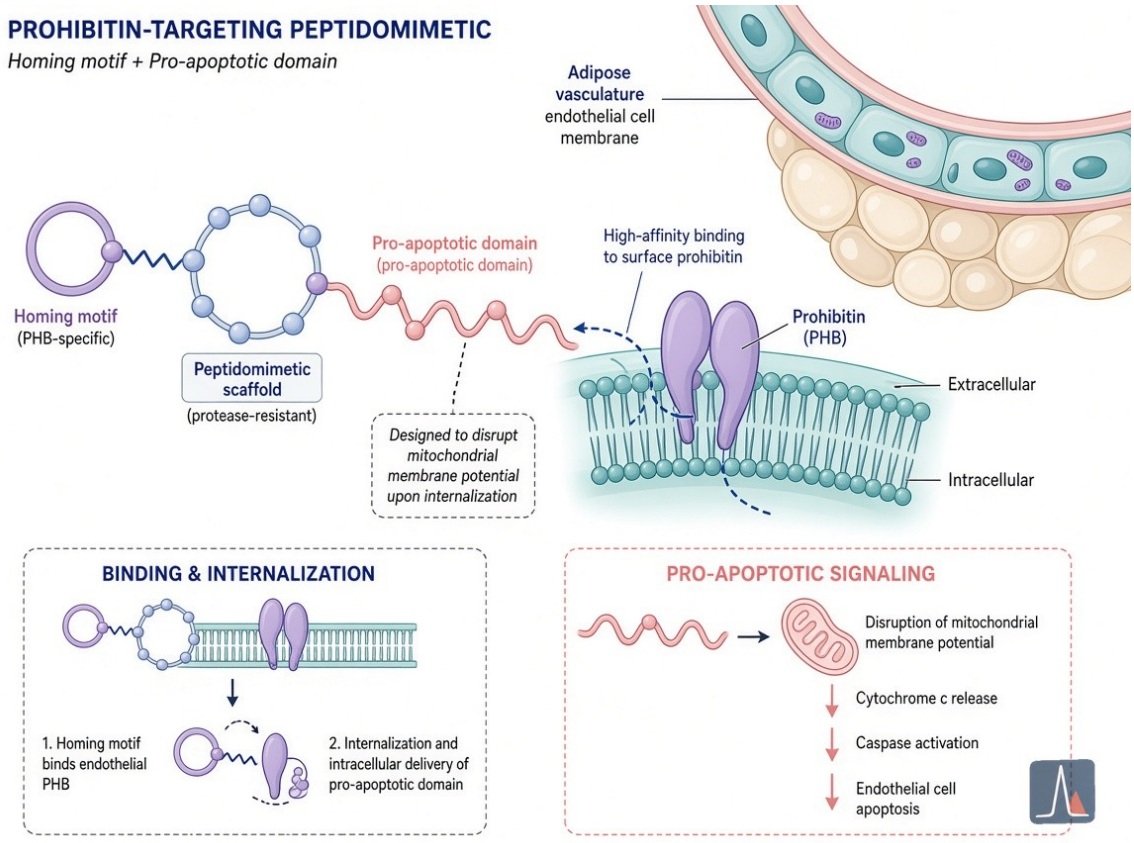
Gepubliceerde rapporten over Adipotide

27 oktober 2026

Gepubliceerde preklinische rapporten over Adipotide documenteren snel gewichtsverlies (ongeveer 11% bij primaten, tot 30% bij knaagdieren) en een substantiële vermindering van wit vetweefsel via gerichte endotheelapoptose in obese diermodel

Chemische identiteit en cataloguscontext

Geïndexeerde artikelen beschrijven Adipotide als het synthetische, ligandgerichte peptidomimeticum CKGGRAKDC-GG-D(KLAKLAK)$_2$ (ook FTPP of Prohibitin-TP01 genoemd). Het N-terminale cyclische nonapeptidemotief zoekt selectief prohibitine (en annexine A2) op, dat bij voorkeur tot expressie komt op het luminale oppervlak van endotheelcellen in de vaatwand van wit vetweefsel (WAT). Na internalisatie verstoort het volledig uit D-aminozuren opgebouwde helixvormige pro-apoptotische domein mitochondriale membranen, wat apoptose van endotheelcellen in gang zet. Dit leidt tot vasculaire collaps, ischemische resorptie van adipocyten en een vermindering van de WAT-massa, zonder directe werking op de adipocyten zelf. Adipotide staat in de catalogus uitsluitend voor laboratoriumonderzoek. Die gegevens stellen gebruik van het onderzoeksflesje niet vast.



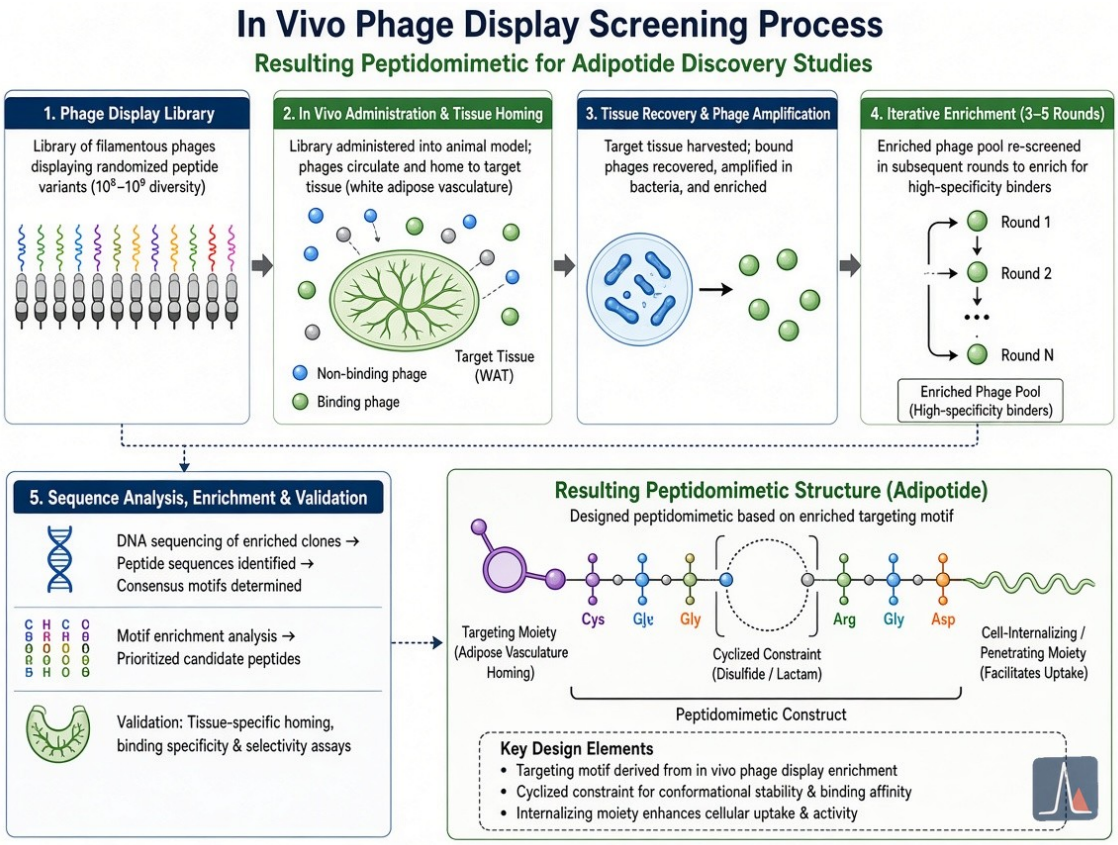
Schematische weergave van de interactie van het dubbele domein van Adipotide met prohibitine op het endotheel van wit vetweefsel, leidend tot mitochondriale apoptose.

Fundamentele ontdekking, faagdisplay en in-vitromechanistische

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.

studies (in_vitro- en methodeartikelen, 2002–2005)

Kolonin et al. (2004, *Nature Medicine*) gebruikten in-vivofaagdisplayscreening bij obese *ob/ob*-muizen om peptidemotieven te isoleren die selectief naar de vaatwand van WAT zoeken in plaats van naar andere organen. Het motief CKGGRAKDC werd geïdentificeerd als binder van prohibitine, een multifunctioneel eiwit dat in dat werk nieuw werd vastgesteld als vasculaire merker van vetweefsel (ook tot expressie komend in humane WAT-vaten). In-vitrobindings- en apoptosebepalingen bevestigden dat het chimere construct (zoekmotief via GG gekoppeld aan de pro-apoptotische sequentie $(KLAKLAK)_2$) geprogrammeerde celdood induceerde, selectief in endotheelcellen die prohibitine tot expressie brengen. Latere mechanistische studies bevestigden mitochondriale verstoring als de primaire intracellulaire werking van het effectordomein. Deze fundamentele experimenten leverden het conceptuele kader voor vasculaire targeting van vetweefsel, onderscheiden van klassieke anti-angiogene of metabole middelen. Beperkingen zijn de afhankelijkheid van faagdisplaymethodologie, die contextspecifieke binders kan opleveren, en de aanvankelijke focus op obese in plaats van magere modellen. 1 2



Schema van de fundamentele identificatie van het vetweefselzoekende motief via faagdisplay en van de assemblage van het chimere peptidomimeticum.

Preklinische knaagdiermodellen van obesitasomkering via vasculaire ablatie (dierstudies, 2004–2015)

In door dieet geïnduceerde obese (DIO) en genetische (*ob/ob*) muismodellen gaf dagelijkse toediening van het peptidomimeticum gedurende ongeveer vier weken een vermindering van

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.

het lichaamsgewicht van ongeveer 30%, toe te schrijven aan resorptie van WAT, met normalisatie van hyperinsulinemie, hyperglykemie en dyslipidemie. Histologie bevestigde gerichte apoptose beperkt tot het WAT-endotheel, gevolgd door geleidelijke krimp van vetdepots zonder duidelijke ontsteking of spierverlies. De effecten waren grotendeels specifiek voor obesitas; magere muizen vertoonden een minimale respons. Sommige rapporten vermeldden gelijktijdige vermindering van de voedselinname, wat later discussie opriep over de vraag of het gewichtsverlies puur door vasculaire ablatie werd gedreven of deels door secundaire anorectische effecten. Vervolgstudies bij knaagdieren repliceerden vetselectief verlies, verbeterde glucosetolerantie (soms voorafgaand aan een grote gewichtsverandering) en onderzochten nanodeeltjesgeconjugeerde versies (bijvoorbeeld KLA-PTNP) die vergelijkbare of sterkere verminderingen van lichaamsgewicht, leptine en ectopisch vet bereikten, met mogelijk gewijzigde off-targetprofielen. Deze diermodellen leverden een proof-of-concept voor de vasculaire targetingstrategie, maar werden beperkt door kleine cohorten, korte behandelduur, soortspecifieke vaatstructuur en het ontbreken van langetermijnfollow-up over vetregeneratie of metabole rebound. In de eerste muisrapporten werden geen belangrijke bijwerkingen benadrukt. 1 3

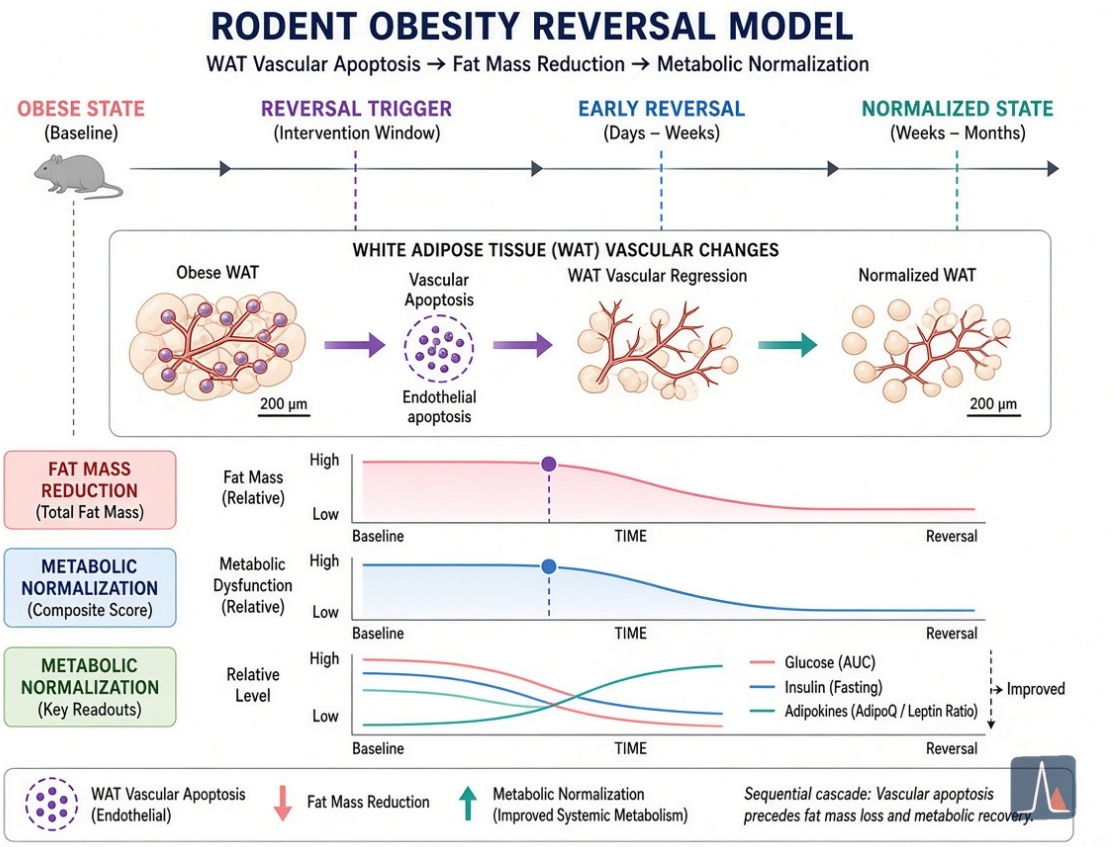


Diagram dat gerapporteerde uitkomsten samenvat uit fundamentele muismodellen van gerichte vetablatie.

Werkzaamheid, beeldvorming, metabolisme en renale veiligheid bij niet-humane primaten (dierstudies, 2011)

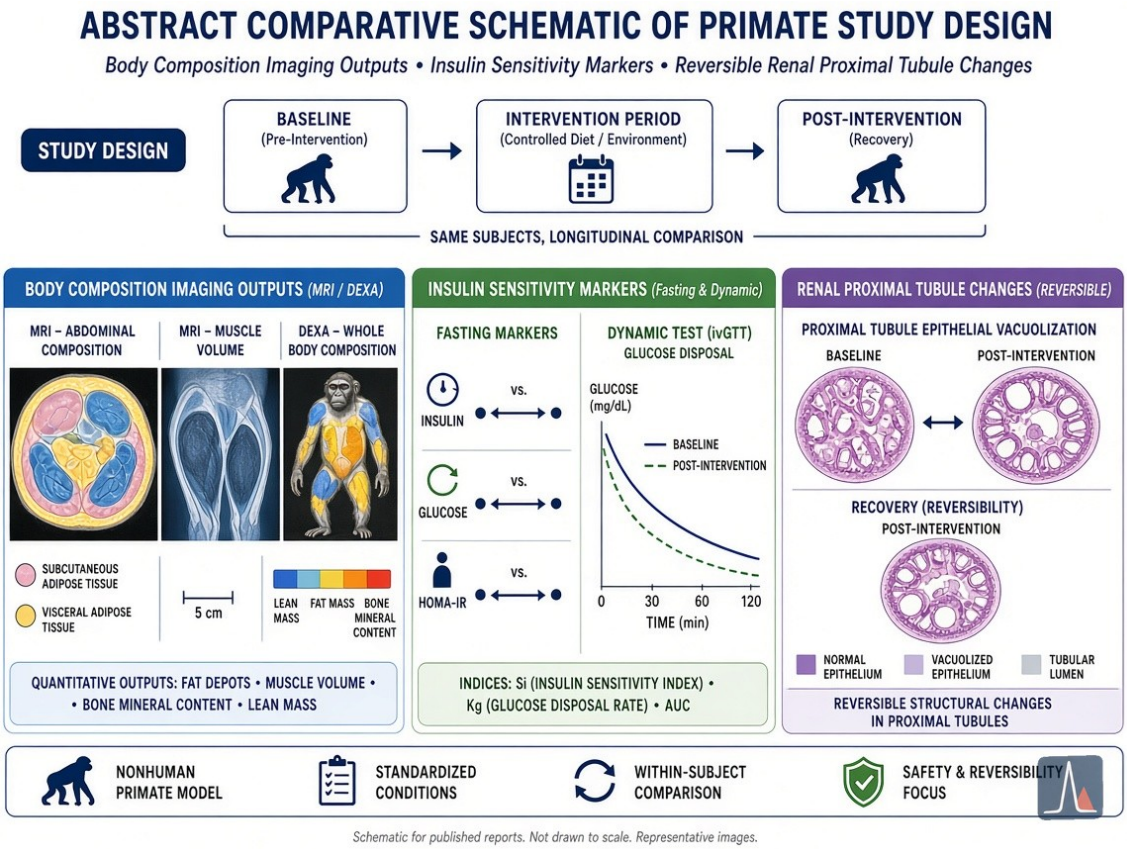
De centrale translationele studie (Barnhart et al., *Science Translational Medicine*, 2011) evalueerde Adipotide bij spontaan obese apen van de Oude Wereld (voornamelijk resusapen, met bevestigende gegevens bij bavianen en cynomolgusapen). De studieopzetten omvatten

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.

dosiszoekende escalatie, cohorten met vaste dosis voor werkzaamheid (experimenteel geoptimaliseerd rond 0,43 mg/kg dagelijks subcutaan gedurende 28 dagen), placebogecontroleerde armen, beeldvorming (MRI voor abdominaal vetvolume, DEXA voor totale lichaamssamenstelling), metabool onderzoek (insulinegevoeligheid), klinische chemie, urineonderzoek en histopathologie met herstelperioden. Behandelde resusapen vertoonden ongeveer 10,6–11% verlies van lichaamsgewicht (spreiding 7–15% tussen dieren), 10% BMI-daling, 8,4% afname van de buikomtrek en 38,7% vermindering van de totale vetmassa, bevestigd met DEXA (tegenover bescheiden veranderingen bij controles). MRI toonde duidelijke afnames van zowel visceraal als subcutaan WAT. De insulineresistentie verbeterde significant (lagere nuchtere insuline en lagere glucosebehoefte). Magere apen bij vergelijkbare doses vertoonden geen gewichtsverlies, wat specificiteit voor obese toestanden ondersteunt. Het mechanisme werd histologisch bevestigd door gerichte endotheelapoptose in WAT-vaten.

De veiligheidsbevindingen waren consistent bij drie primatensoorten: dosisafhankelijke, voorspelbare en grotendeels reversibele veranderingen in de functie van de proximale niertubulus bij werkzame doses. Deze omvatten stijgingen van serumcreatinine (licht tot matig boven 0,25 mg/kg), proteïnurie, glucosurie, epitheelcellen/cilinders in de urine en elektrolytverschuivingen die wijzen op veranderde tubulaire reabsorptie. Histopathologie in afzonderlijke GLP-toxicologiecohorten (magere apen) toonde minimale tot matige tubulaire degeneratie, eencellige necrose en regeneratieve veranderingen die tijdens de herstelperiode na de behandeling grotendeels verdwenen. Bij optimale doses waren geen gelijktijdige belangrijke BUN-stijging of andere orgaantoxiciteiten prominent; hogere doses bleven niet-letaal. Een afzonderlijke GLP-toxiciteitsstudie met meerdere doses bevestigde de renale bevindingen als het primaire, te monitoren neveneffect. Beperkingen van deze primatenstudies zijn relatief kleine groepen (n 10 behandeld in de belangrijkste werkzaamheidsarm plus controles), een korte behandeling van 28 dagen, een mogelijke bijdrage van verminderde voedselinname aan het gewichtsverlies, en onzekerheid over chronische dosering of reversibiliteit van vetablatie in langere studies. Het renale signaal bij doses die zinvol vetverlies gaven, vernauwde de schijnbare therapeutische index. 2 2

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.



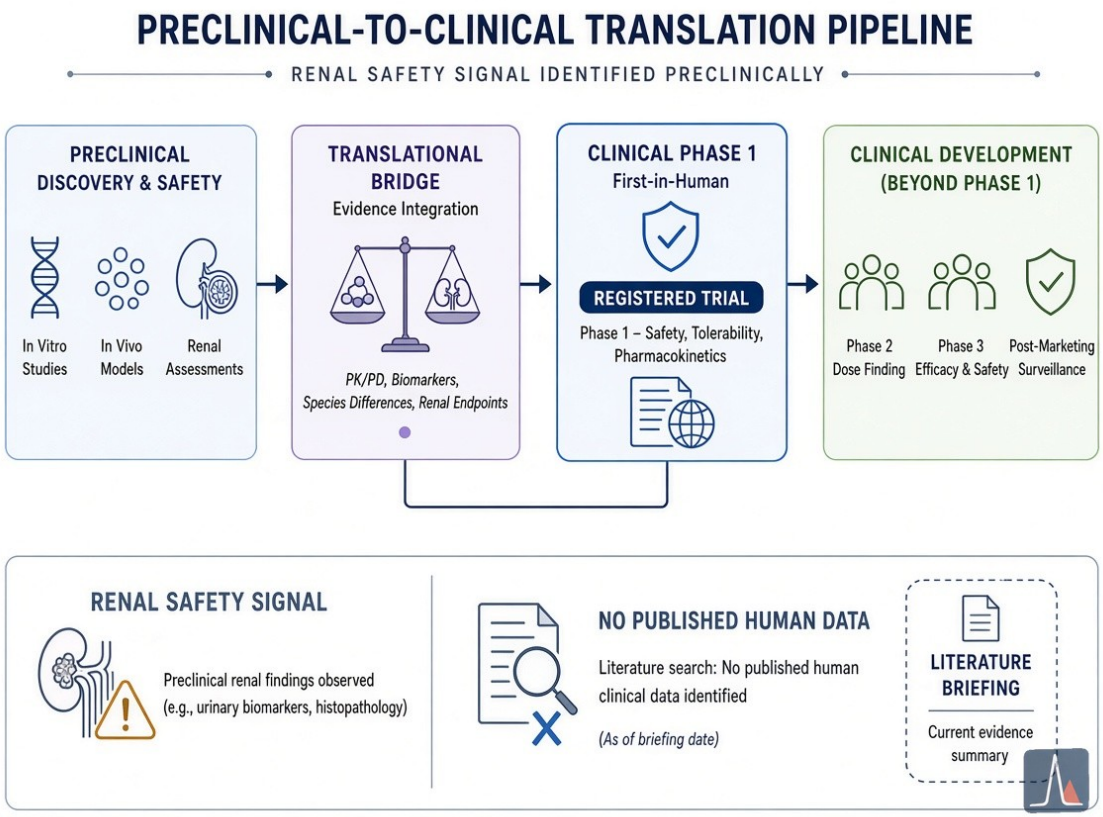
Overzicht van belangrijke uitkomsten uit de studie bij niet-humane primaten uit 2011, waaronder vetvermindering en renale monitoringbevindingen.

Geregistreerde fase 1-studie, beëindiging en afwezigheid van gepubliceerde humane gegevens (klinisch register en gerelateerde rapporten, 2012–2019)

Eén first-in-human fase 1 open-label dosisescalatiestudie (NCT01262664, gesponsord door het MD Anderson Cancer Center) werd geregistreerd om Prohibitin-TP01 (Adipotide) te evalueren bij mannen met gemetastaseerde prostaatkanker en obesitas. Het ontwerp voorzag dosisescalatie (beginnend laag, bijvoorbeeld rond 0,03 mg/kg dagelijks subcutaan gedurende 28 dagen) met primaire focus op veiligheid, maximaal verdraagbare dosis, farmacokinetiek en verkennende metabole uitkomsten. De inclusie bereikte slechts vier deelnemers voordat de studie in 2019 werd beëindigd op verzoek van de hoofdonderzoeker. Er zijn nooit resultaten, veiligheidsgegevens, farmacokinetische parameters, gewichtsveranderingen of werkzaamheidsuitkomsten geplaatst op ClinicalTrials.gov of gepubliceerd in de peer-reviewed literatuur. De ontwikkeling werd stopgezet. Verwante peptidomimetica met prohibitine of $(KLAKLAK)_2$ die in oncologische settings zijn getest, rapporteerden reversibele nefrotoxiciteit (proteïnurie, stijgend creatinine, cilinders) als dosisbeperkende toxiciteit, in lijn met het primatenprofiel. Per 2026 bestaan er geen gepubliceerde humane klinische, farmacokinetische of veiligheidsgegevens over Adipotide. Deze afwezigheid van humaan bewijs is een kritieke leemte; renale bevindingen bij primaten kunnen niet rechtstreeks worden geëxtrapoleerd, en het therapeutische venster bij mensen met gebruikelijke obesitasgerelateerde comorbiditeit blijft ongekarakteriseerd. Het rapporteren van een humane studie is geen aanwijzing om 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.

onderzoeksmateriaal op die manier te gebruiken. 4



Schematische weergave van de context van de beëindigde fase 1-studie ten opzichte van preklinische bevindingen.

Analogen van de volgende generatie, afgifte via nanodeeltjes, reviews en terugkerende beperkingen (preklinische, review- en methodeartikelen, 2013–2026)

Later werk onderzocht inkapseling in nanodeeltjes (bijvoorbeeld KLA-PTNP, 2013) om de targetingefficiëntie te verbeteren, systemische blootstelling te verminderen en renale effecten mogelijk te beperken, met behoud of versterking van de respons van lichaamsgewicht, leptine en adiponectine bij DIO-muizen. Een studie uit 2025 naar prohibitinepeptiden met gemengde chiraliteit en D-aminozuursubstitutie rapporteerde verbeterde proteolytische stabiliteit, extra mitochondriale ontkoppelingsactiviteit in adipocyten en fors gewichtsverlies bij muizen op een vetrijk dieet, met ogenschijnlijk gunstige preklinische profielen. Systematische en scoping reviews (2020–2026) erkennen het innovatieve concept van vasculaire targeting en consistente preklinische werkzaamheidssignalen over soorten heen, maar wijzen eensgezind op translationele barrières: de nauwe therapeutische index door renale effecten bij primaten, het irreversibele karakter van ablatie van de WAT-vaatwand, mogelijke soortverschillen in prohibitine-expressie of klaring, kleine steekproeven in sleutelstudies, korte behandelduur en het volledige ontbreken van gepubliceerde humane gegevens. Analytische artikelen richtten zich op detectiemethoden voor doping- of onderzoekscontexten. Er bestaat geen goedkeuring van een grote toezichthouder.

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.

Bewijscontext en terugkerende beperkingen

De gepubliceerde literatuur over Adipotide wordt gedomineerd door preklinische rapporten van een beperkte groep onderzoekers, gecentreerd op één fundamenteel muisartikel en één centrale studie bij meerdere primatensoorten. Deze tonen een nieuw mechanisme—selectieve ischemische ablatie van WAT via endotheelgerichte targeting—dat snel, substantieel en grotendeels vetspecifiek gewichtsverlies met metabole voordelen bij obese dieren oplevert. De consistente waarneming van dosisafhankelijk, reversibel proximaal tubulair nierletsel bij werkzame doses bij niet-humane primaten is echter een terugkerende ongunstige bevinding die waarschijnlijk heeft bijgedragen aan het staken van de klinische ontwikkeling. Er blijft mechanistische discussie over de relatieve bijdrage van vasculaire ablatie versus verminderde calorie-inname, waargenomen in sommige experimenten bij knaagdieren en primaten. De beëindigde fase 1-studie met slechts vier deelnemers en nul gepubliceerde uitkomsten laat werkzaamheid, veiligheid, farmacokinetiek en therapeutische index bij mensen volledig ongekarakteriseerd. Andere terugkerende beperkingen zijn het ontbreken van langetermijnstudies (>28–60 dagen), onzekerheid over WAT-regeneratie of compensatiemechanismen, mogelijke off-targeteffecten op cellen buiten vetweefsel die prohibitine tot expressie brengen, en het irreversibele karakter van de vasculaire destructie. Latere analogen en afgiftesystemen proberen het renale signaal aan te pakken, maar blijven preklinisch. Al met al is het concept een intrigerend prototype voor een nieuwe klasse onderzoeksinstrumenten voor obesitas, maar het bestaande dossier onderstreept substantiële kloven tussen werkzaamheid bij dieren en veilige vertaling naar de mens. Alle materialen blijven strikt voor laboratoriumonderzoek.

Bronnen

• 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.
• Subsequent analog and review papers (2025 JACS and scoping reviews, 2020–2026).

Alle rapporten benadrukken dat deze gegevens gebruik van het onderzoeksflesje voor geen enkele soort vaststellen. Adipotide wordt geleverd uitsluitend voor laboratoriumonderzoek en is geen geneesmiddel.

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.