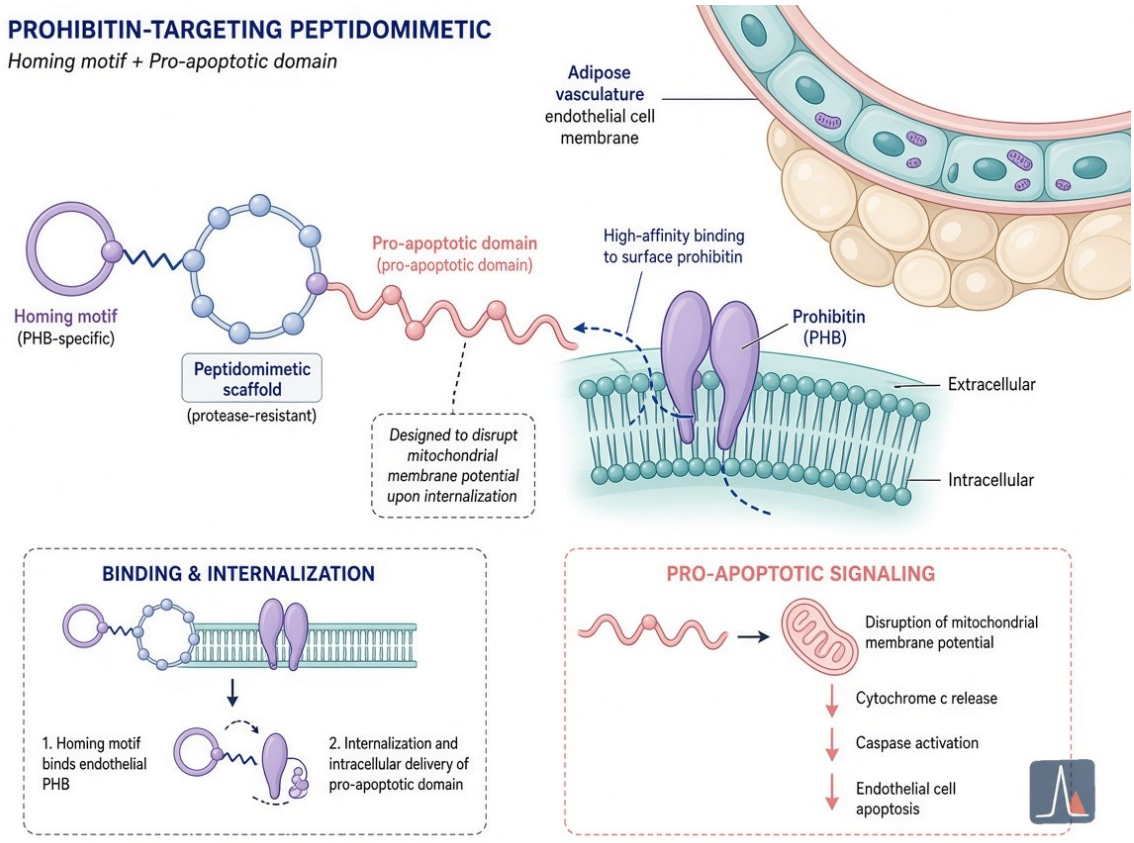
Opublikowane raporty dotyczące Adipotide

27 października 2026

Opublikowane przedkliniczne raporty dotyczące Adipotide dokumentują szybką utratę masy ciała (około 11% u naczelnych, do 30% u gryzoni) oraz istotne zmniejszenie białej tkanki tłuszczowej poprzez ukierunkowaną apoptozę śródbłonka w otyłych modelach zwierzęcych, accompanie

Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

Indeksowane prace opisują Adipotide jako syntetyczny peptydomimetyk ukierunkowany ligandem CKGGRAKDC-GG-D(KLAKLAK)$_2$ (określany również jako FTPP lub Prohibitin-TP01). N-końcowy cykliczny motyw nonapeptydowy wybiórczo naprowadza się na prohibitinę (oraz aneksynę A2) ulegającą preferencyjnej ekspresji na powierzchni luminalnej komórek śródbłonka w unaczynieniu białej tkanki tłuszczowej (WAT). Po internalizacji helikalna domena proapoptotyczna złożona wyłącznie z D-aminokwasów zaburza błony mitochondrialne, wywołując apoptozę komórek śródbłonka. Prowadzi to do zapaści naczyniowej, niedokrwiennej resorpcji adipocytów oraz zmniejszenia masy WAT bez bezpośredniego działania na same adipocyty. Adipotide jest skatalogowany wyłącznie do badań laboratoryjnych. Zapisy te nie ustanawiają użycia fiolki badawczej.

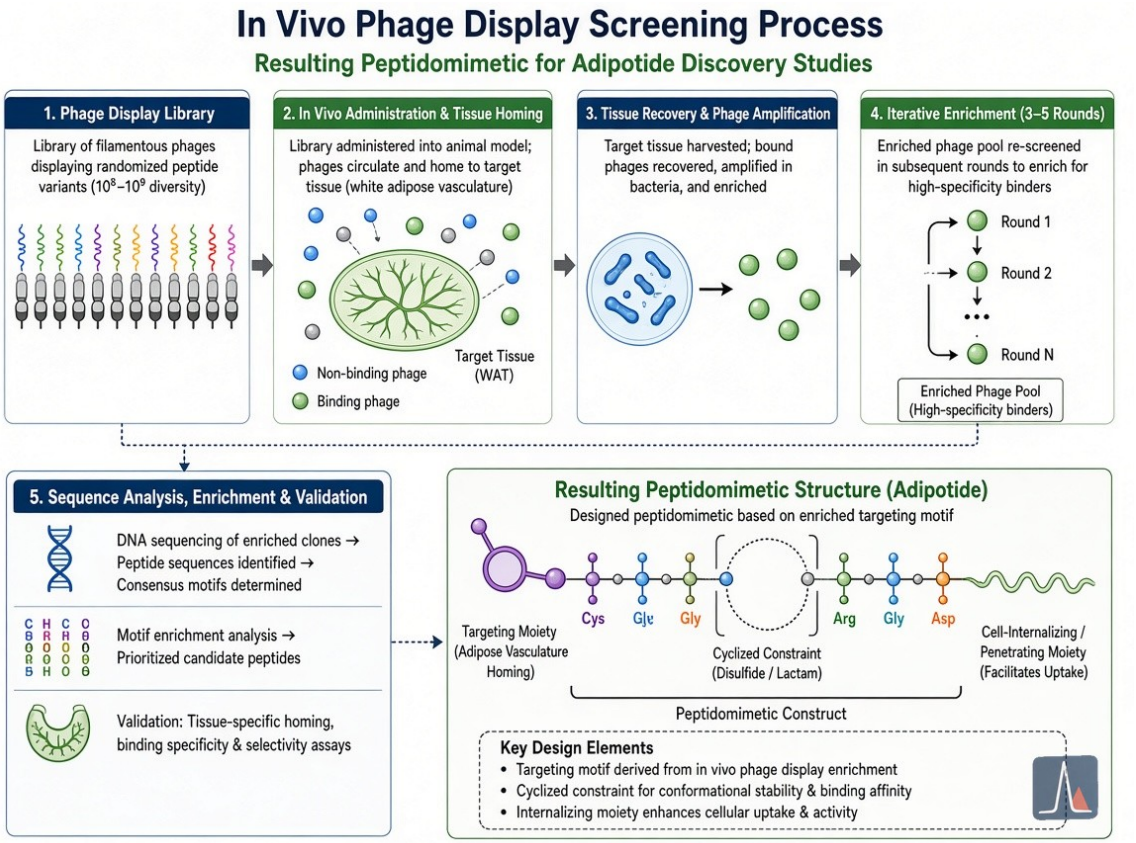


Schematyczne przedstawienie interakcji dwudomenowej Adipotide z prohibitiną na śródbłonku białej tkanki tłuszczowej prowadzącej do apoptozy mitochondrialnej.

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.

Fundamentalne odkrycie, phage display oraz badania mechanistyczne in vitro (prace in_vitro i metodyczne, 2002–2005)

Kolonin et al. (2004, *Nature Medicine*) zastosowali przesiewową metodę phage display in vivo u otyłych myszy *ob/ob* w celu wyizolowania motywów peptydowych, które wybiórczo naprowadzają się na unaczynienie WAT, a nie na inne narządy. Motyw CKGGRAKDC zidentyfikowano jako wiążący prohibitinę, białko wielofunkcyjne, które w tej pracy nowo ustalono jako marker naczyniowy tkanki tłuszczowej (ulegające ekspresji również w naczyniach ludzkiej WAT). Testy wiązania i apoptozy in vitro potwierdziły, że konstrukt chimeryczny (motyw naprowadzający połączony poprzez GG z sekwencją proapoptotyczną $(KLAKLAK)_2$) indukował programowaną śmierć komórki wybiórczo w komórkach śródbłonka wykazujących ekspresję prohibitiny. Późniejsze badania mechanistyczne potwierdziły zaburzenie mitochondriów jako główne wewnątrzkomórkowe działanie domeny efektorowej. Te fundamentalne doświadczenia dostarczyły ram koncepcyjnych dla ukierunkowania na naczynia tkanki tłuszczowej, odrębnego od klasycznych środków przeciwangiogennych lub metabolicznych. Ograniczenia obejmują oparcie na metodologii phage display, która może dawać ligandy specyficzne dla kontekstu, oraz początkowe skupienie na modelach otyłych, a nie szczupłych. 1 2



Schemat podstawowej identyfikacji metodą phage display motywu naprowadzającego do tkanki tłuszczowej oraz złożenia chimerycznego peptydomimetyku.

Przedkliniczne modele gryzoni odwracania otyłości poprzez ablację naczyniową (publikacje dotyczące zwierząt, 2004–2015)

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.

W modelach myszy z otyłością indukowaną dietą (DIO) oraz genetycznych (*ob/ob*) codzienne podawanie peptydomimetyku przez około cztery tygodnie powodowało około 30% redukcję masy ciała przypisywaną resorpcji WAT, z normalizacją hiperinsulinemii, hiperglikemii i dyslipidemii. Badanie histologiczne potwierdziło ukierunkowaną apoptozę ograniczoną do śródbłonka WAT, po której następowało postępujące zmniejszenie depozytów tłuszczu bez jawnego stanu zapalnego ani zaniku mięśni. Efekty były w dużej mierze swoiste dla otyłości; szczupłe myszy wykazywały minimalną odpowiedź. W niektórych doniesieniach odnotowano jednoczesne zmniejszenie spożycia pokarmu, co później wywołało debatę, czy utrata masy ciała wynikała wyłącznie z ablacji naczyniowej, czy częściowo z wtórnych efektów anorektycznych. Kolejne badania na gryzoniach powtórzyły selektywną utratę tkanki tłuszczowej, poprawę tolerancji glukozy (niekiedy poprzedzającą istotną zmianę masy ciała) oraz badały wersje skoniugowane z nanocząstkami (np. KLA-PTNP), które osiągały porównywalne lub większe redukcje masy ciała, leptyny i tłuszczu ektopowego, przy potencjalnie zmienionych profilach działań poza celem. Te modele zwierzęce ustanowiły dowód koncepcji strategii ukierunkowania naczyniowego, lecz były ograniczone przez małe kohorty, krótkie okresy leczenia, specyfikę gatunkową unaczynienia oraz brak długoterminowej obserwacji regeneracji tkanki tłuszczowej lub odbicia metabolicznego. W początkowych doniesieniach dotyczących myszy nie podkreślono istotnych zdarzeń niepożądanych. 1 3

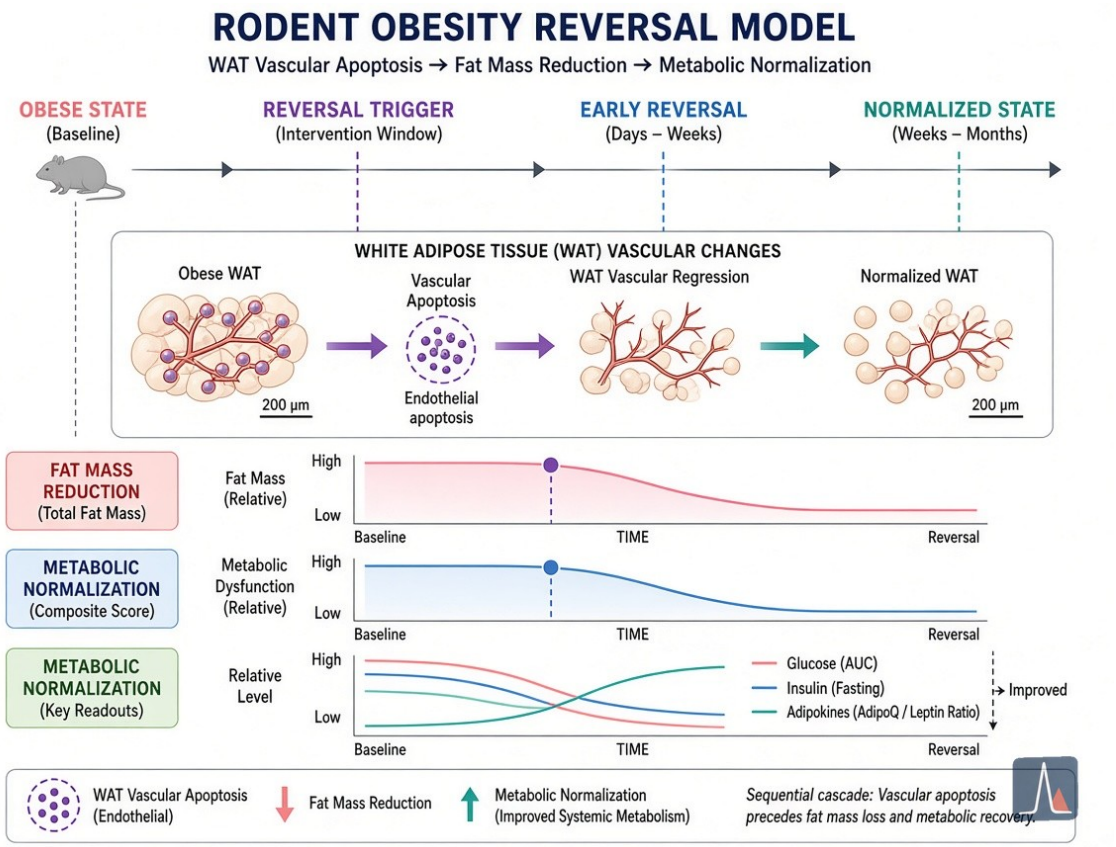


Diagram podsumowujący opisane wyniki z podstawowych modeli mysich ukierunkowanej ablacji tkanki tłuszczowej.

Badania skuteczności, obrazowania, parametrów metabolicznych i

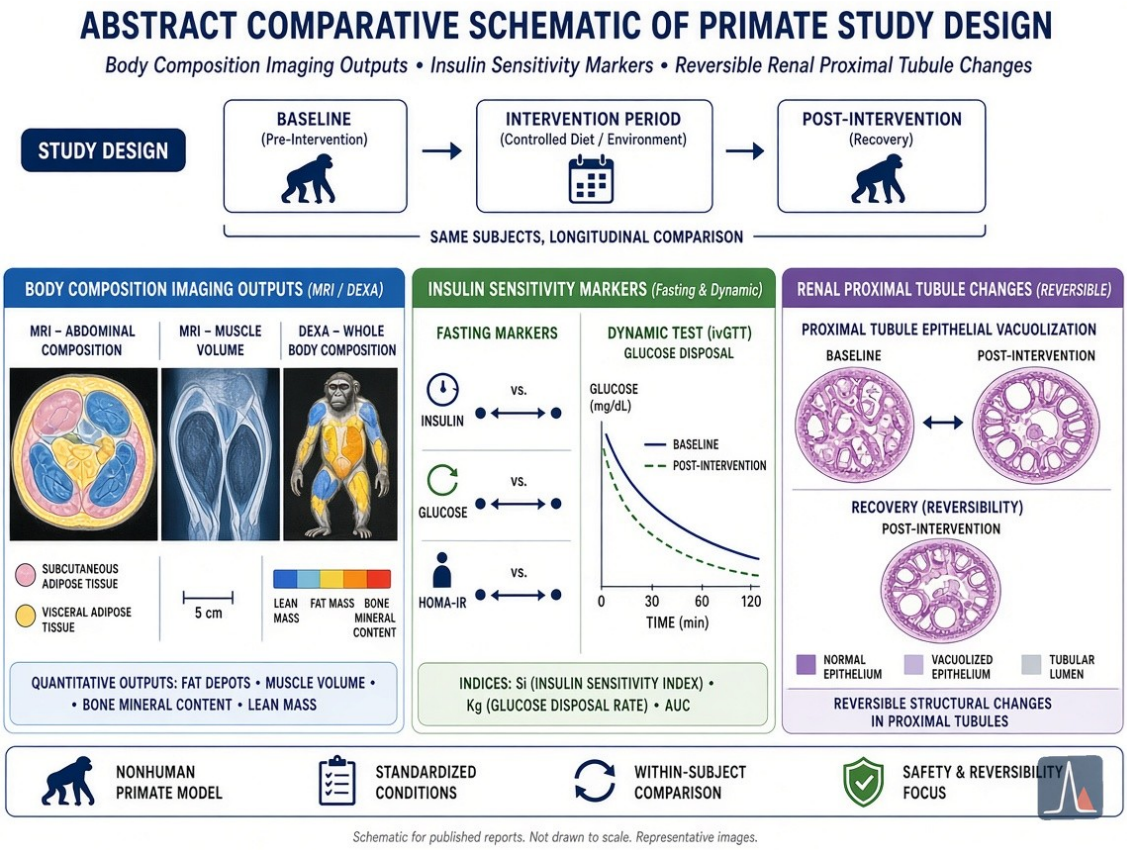
Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

bezpieczeństwa nerkowego u naczelnych innych niż człowiek (publikacje dotyczące zwierząt, 2011)

Kluczowe badanie translacyjne (Barnhart et al., *Science Translational Medicine*, 2011) oceniało Adipotide u spontanicznie otyłych małp Starego Świata (głównie makaków rezus, z danymi potwierdzającymi u pawianów i makaków krabożernych). Projekty badań obejmowały eskalację w celu ustalenia dawki, kohorty skuteczności ze stałą dawką (eksperymentalnie zoptymalizowaną wokół 0.43 mg/kg podskórnie codziennie przez 28 dni), ramiona kontrolowane placebo, obrazowanie (MRI objętości tłuszczu brzusznego, DEXA całkowitego składu ciała), badania metaboliczne (wrażliwość na insulinę), chemię kliniczną, badanie moczu oraz histopatologię z okresami zdrowienia. Leczonym makakom rezus obserwowano około 10.6–11% utraty masy ciała (zakres 7–15% między zwierzętami), 10% redukcję BMI, 8.4% zmniejszenie obwodu brzucha oraz 38.7% redukcję całkowitej masy tkanki tłuszczowej potwierdzoną metodą DEXA (wobec niewielkich zmian w grupach kontrolnych). MRI wykazało wyraźne zmniejszenie zarówno trzewnej, jak i podskórnej WAT. Oporność na insulinę uległa istotnej poprawie (zmniejszone zapotrzebowanie na insulinę i glukozę na czczo). Szczupłe małpy przy porównywalnych dawkach nie wykazywały utraty masy ciała, co wspiera swoistość wobec stanów otyłości. Mechanizm potwierdzono histologicznie poprzez ukierunkowaną apoptozę śródbłonka w naczyniach WAT.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa były spójne u trzech gatunków naczelnych: zależne od dawki, przewidywalne i w dużej mierze odwracalne zmiany czynności kanalika proksymalnego nerki przy dawkach skutecznych. Obejmowały one wzrost stężenia kreatyniny w surowicy (nieznaczny do umiarkowanego powyżej 0.25 mg/kg), białkomocz, glukozurię, komórki nabłonkowe/wałeczki w moczu oraz przesunięcia elektrolitowe sugerujące zmienione wchłanianie zwrotne w kanalikach. Badanie histopatologiczne w dedykowanych kohortach toksykologii GLP (szczupłe małpy) ujawniło minimalną do umiarkowanej degenerację kanalików, martwicę pojedynczych komórek oraz zmiany regeneracyjne, które w dużej mierze ustępowały w okresie obserwacji po zakończeniu leczenia. Nie stwierdzono jednocześnie istotnego wzrostu BUN ani innych wyraźnych toksyczności narządowych przy dawkach optymalnych; wyższe dawki pozostawały nieletalne. Odrębne wielodawkowe badanie toksyczności GLP potwierdziło, że zmiany nerkowe stanowią główne, możliwe do monitorowania działanie niepożądane. Ograniczenia tych badań na naczelnych obejmują stosunkowo niewielkie liczebności grup (n 10osobników leczonych w głównym ramieniu skuteczności plus grupy kontrolne), krótki 28-dniowy okres leczenia, możliwy udział zmniejszonego spożycia pokarmu w utracie masy ciała oraz niepewność dotyczącą dawkowania przewlekłego lub odwracalności ablacji tkanki tłuszczowej w dłuższych badaniach. Sygnał nerkowy przy dawkach powodujących istotną utratę tkanki tłuszczowej zawężał pozorny indeks terapeutyczny. 2 2

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.



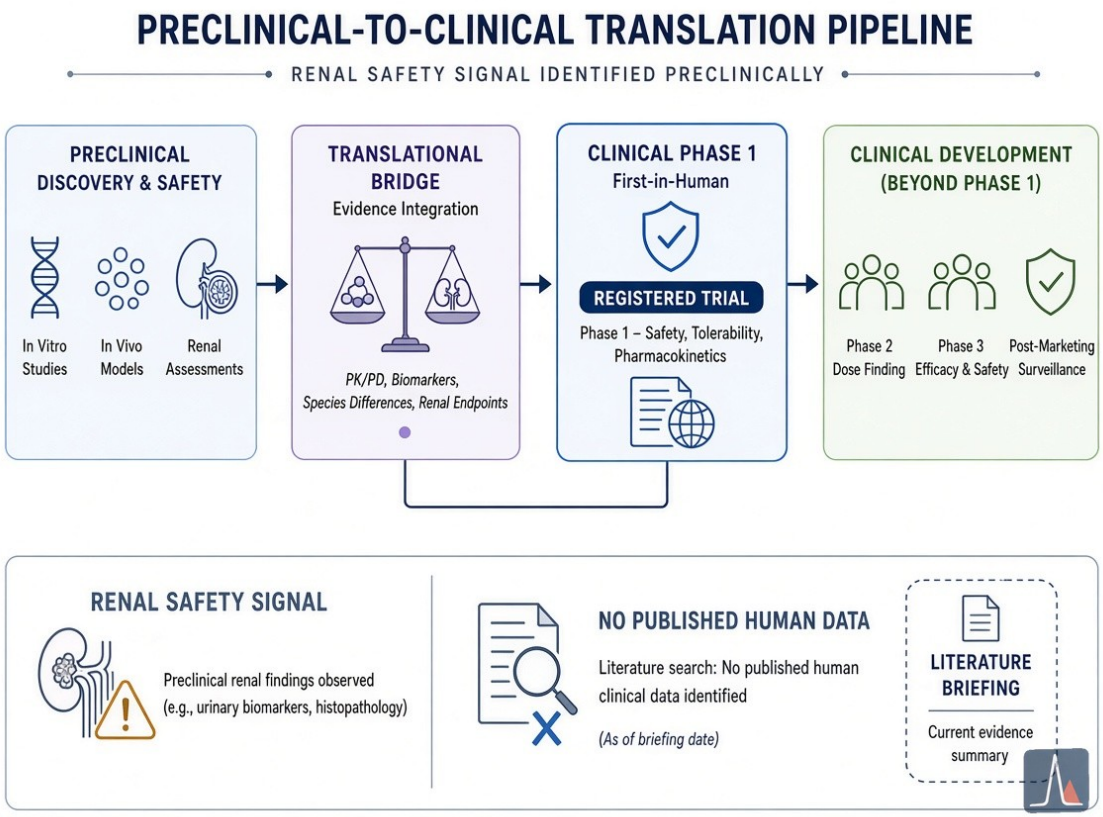
Przegląd kluczowych odczytów badania z 2011 r. u naczelnych innych niż człowiek, obejmujący redukcję tkanki tłuszczowej oraz wyniki monitorowania nerek.

Zarejestrowane badanie Phase 1, przerwanie oraz brak opublikowanych danych u ludzi (rejestr kliniczny i powiązane raporty, 2012–2019)

Pojedyncze pierwsze badanie u ludzi, otwarte badanie eskalacji dawki Phase 1 (NCT01262664, sponsorowane przez MD Anderson Cancer Center), zostało zarejestrowane w celu oceny Prohibitin-TP01 (Adipotide) u mężczyzn z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego i otyłością. Projekt przewidywał eskalację dawki (począwszy od niskiej, np. około 0.03 mg/kg podskórnie codziennie przez 28 dni), z głównym naciskiem na bezpieczeństwo, maksymalną dawkę tolerowaną, farmakokinetykę oraz eksploracyjne odczyty metaboliczne. Do badania włączono jedynie czterech uczestników przed przerwaniem w 2019 r. na wniosek głównego badacza. Żadne wyniki, dane dotyczące bezpieczeństwa, parametry farmakokinetyczne, zmiany masy ciała ani wyniki skuteczności nie zostały nigdy opublikowane w ClinicalTrials.gov ani w recenzowanej literaturze. Rozwój przerwano. Powiązane peptydomimetyki zawierające prohibitin lub $(KLAKLAK)_2$, badane w warunkach onkologicznych, wykazywały odwracalną nefrotoksyczność (białkomocz, wzrost kreatyniny, wałeczki) jako toksyczność ograniczającą dawkę, zgodnie z profilem u naczelnych. Według stanu na 2026 r. nie istnieją opublikowane dane kliniczne, farmakokinetyczne ani dotyczące bezpieczeństwa Adipotide u ludzi. Ten brak dowodów u ludzi stanowi krytyczną lukę; wyników nerkowych u naczelnych nie można bezpośrednio ekstrapolować, a okno terapeutyczne u osób z typowymi chorobami współistniejącymi

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.

związanymi z otyłością pozostaje niescharakteryzowane. 4



Schematyczne przedstawienie kontekstu przerwanego badania Phase 1 względem wyników przedklinicznych.

Analogi nowej generacji, dostarczanie z użyciem nanocząstek, przeglądy i powtarzające się ograniczenia (prace przedkliniczne, przeglądowe i metodyczne, 2013–2026)

Późniejsze prace badały enkapsulację w nanocząstkach (np. KLA-PTNP, 2013) w celu poprawy skuteczności ukierunkowania, ograniczenia ekspozycji ogólnoustrojowej oraz potencjalnego złagodzenia działań nerkowych przy zachowaniu lub nasileniu odpowiedzi dotyczących masy ciała, leptyny i adiponektyny u myszy DIO. Badanie z 2025 r. dotyczące peptydów prohibityny z podstawieniem D-aminokwasami o mieszanej chiralności wykazało poprawę stabilności proteolitycznej, dodatkową aktywność rozprzęgania mitochondriów w adipocytach oraz wyraźną utratę masy ciała u myszy na diecie wysokotłuszczowej, z pozornie korzystnymi profilami przedklinicznymi. Przeglądy systematyczne i przeglądy zakresu (2020–2026) uznają innowacyjną koncepcję ukierunkowania naczyniowego oraz spójne sygnały skuteczności przedklinicznej u różnych gatunków, lecz jednolicie wskazują bariery translacyjne: wąski indeks terapeutyczny wynikający z działań nerkowych u naczelnych, nieodwracalny charakter ablacji unaczynienia WAT, potencjalne różnice międzygatunkowe w ekspresji lub klirensie prohibityny, małe liczebności prób w kluczowych badaniach, krótkie okresy leczenia oraz całkowity brak opublikowanych danych dotyczących ludzi. Prace analityczne koncentrowały się na metodach wykrywania w kontekście dopingu lub badań. Nie istnieje zatwierdzenie regulacyjne ze strony

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.

żadnej głównej agencji.

Kontekst dowodów i powracające ograniczenia

Opublikowana literatura dotycząca Adipotide jest zdominowana przez doniesienia przedkliniczne pochodzące od ograniczonej grupy badaczy, skupione wokół jednej fundamentalnej publikacji na myszach oraz jednego kluczowego wielogatunkowego badania na naczelnych. Wykazują one nowy mechanizm — selektywną ischemiczną ablację WAT poprzez ukierunkowanie na śródbłonek — prowadzący do szybkiej, istotnej i w dużej mierze swoistej dla tkanki tłuszczowej utraty masy ciała wraz z korzyściami metabolicznymi u otyłych zwierząt. Jednakże konsekwentna obserwacja zależnego od dawki, odwracalnego uszkodzenia cewek proksymalnych nerek przy dawkach skutecznych u naczelnych innych niż człowiek stanowi powracające niekorzystne ustalenie, które prawdopodobnie przyczyniło się do przerwania badań klinicznych. Utrzymuje się debata mechanistyczna dotycząca względnego udziału ablacji naczyniowej wobec zmniejszonego spożycia kalorii obserwowanego w części doświadczeń na gryzoniach i naczelnych. Przerwane badanie fazy 1 z udziałem jedynie czterech uczestników i przy braku jakichkolwiek opublikowanych wyników pozostawia skuteczność, bezpieczeństwo, farmakokinetykę oraz indeks terapeutyczny u ludzi całkowicie niescharakteryzowanymi. Dodatkowe powracające ograniczenia obejmują brak badań długoterminowych (>28–60 dni), niepewność co do regeneracji WAT lub mechanizmów kompensacyjnych, potencjalne działania poza celem na komórki wykazujące ekspresję prohibityny poza tkanką tłuszczową oraz nieodwracalny charakter zniszczenia naczyń. Późniejsze analogi i systemy dostarczania próbują odnieść się do sygnału nerkowego, lecz pozostają na etapie przedklinicznym. Ogółem, choć koncepcja stanowi intrygujący prototyp nowej klasy narzędzi badawczych dotyczących otyłości, istniejący zapis podkreśla istotne luki między skutecznością u zwierząt a bezpiecznym przełożeniem na ludzi. Wszystkie materiały pozostają ściśle przeznaczone do badań laboratoryjnych.

Źródła

• 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.
• Kolejne prace dotyczące analogów i artykuły przeglądowe (2025 JACS oraz przeglądy zakresowe, 2020–2026).

Wszystkie doniesienia podkreślają, że zapisy te nie stanowią podstawy do stosowania fiolki badawczej u żadnego gatunku. Adipotide jest dostarczany wyłącznie do badań laboratoryjnych i nie jest lekiem.

Wszystkie 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, uzdrawiania ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.