Resultados favoráveis e desfavoráveis sobre o 5-Amino-1MQ

12 de novembro de 2026

Estudos pré-clínicos in vitro e em modelos animais referem que o 5-Amino-1MQ, um inibidor de NNMT de pequena molécula fornecido apenas para investigação laboratorial, aumenta o NAD+ e o SAM nos adipócitos, suprime a lipogénese, atenua a obe

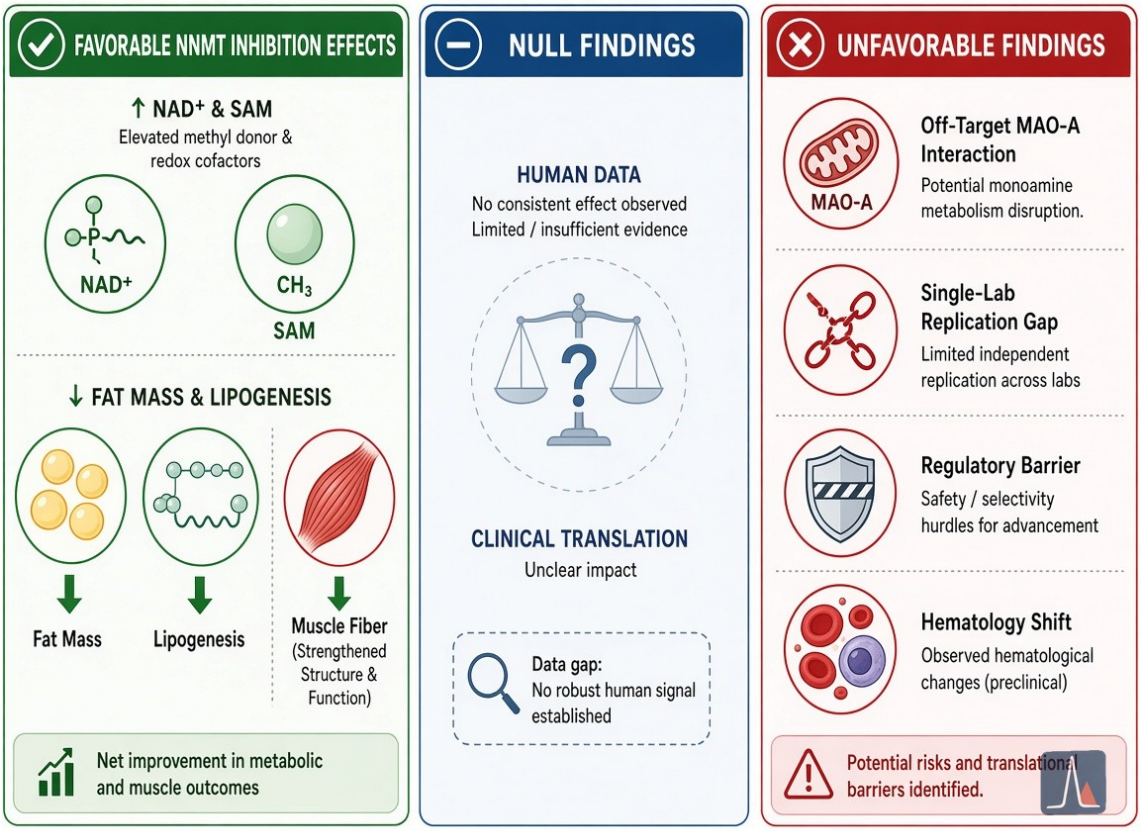
Resultados favoráveis e desfavoráveis sobre o 5-Amino-1MQ

Este briefing pondera os resultados favoráveis e desfavoráveis publicados sobre o 5-Amino-1MQ sem recomendar a sua utilização. O 5-Amino-1MQ é fornecido pela Rierink Compounds apenas para investigação laboratorial. Não é um medicamento. Relatar resultados publicados não constitui orientação para utilizar o material de investigação.

Identidade química e contexto de catálogo

O 5-Amino-1MQ (5-amino-1-metilquinolínio ou 5A1MQ) é um inibidor de pequena molécula, baseado em quinolínio, da nicotinamida N-metiltransferase (NNMT; EC 2.1.1.1). Está catalogado em /compounds/5-amino-1mq apenas para utilização em investigação laboratorial. Não é um péptido. A NNMT é uma enzima citosólica que metila a nicotinamida utilizando S-adenosilmetionina (SAM), produzindo 1-metilnicotinamida (1-MNA) e desviando a nicotinamida da via de recuperação do NAD+, ao mesmo tempo que consome a capacidade celular de metilação. A expressão da NNMT está aumentada no tecido adiposo branco e no fígado em modelos de obesidade e de diabetes tipo 2 e nos tecidos humanos correspondentes.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

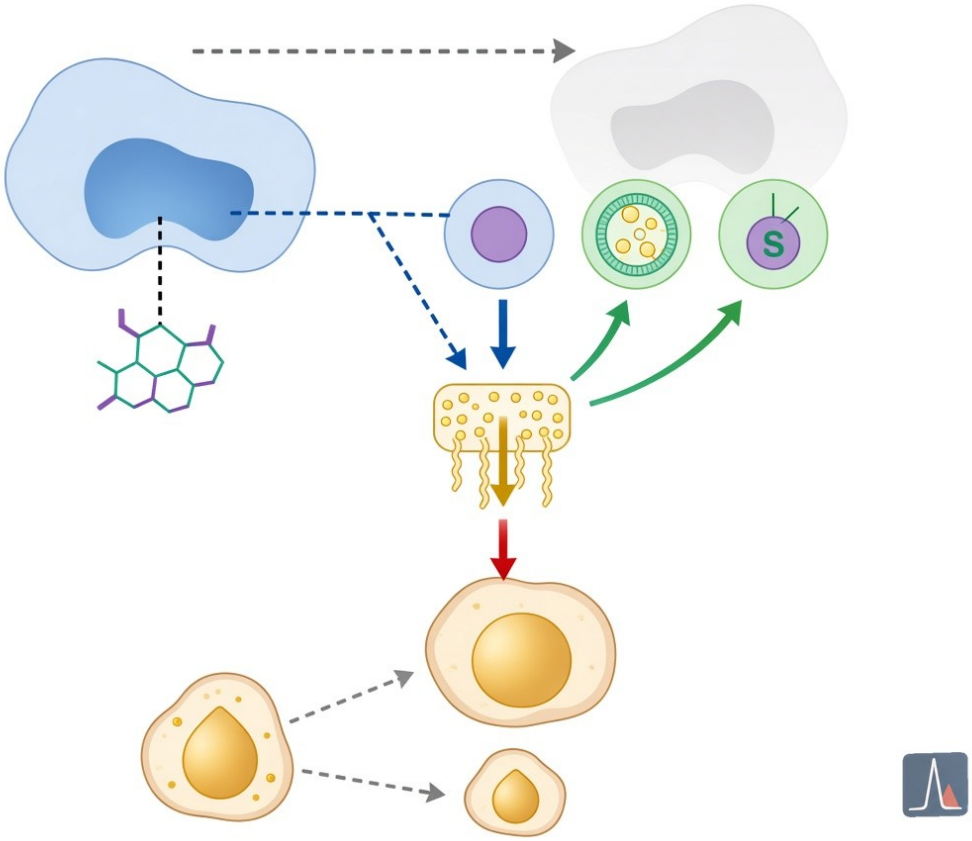


Representação abstrata que separa os aspetos favoráveis pré-clínicos, nulos em seres humanos e desfavoráveis ou limitativos da investigação sobre o 5-Amino-1MQ.

Evidência mecanística e in vitro fundamental

Em ensaios bioquímicos e baseados em células, o 5-Amino-1MQ inibe a NNMT humana recombinante com um IC50 na gama micromolar baixa (~1,2 µM). Em pré-adipócitos 3T3-L1 em cultura e em adipócitos diferenciados, o tratamento reduz de forma dependente da concentração a 1-MNA intracelular (EC50 ~2,3 µM), eleva o NAD+ (1,2–1,6 vezes, segundo o relatado) e o SAM, ativa vias associadas à SIRT1, regula negativamente genes lipogénicos e reduz a acumulação de lípidos (coloração com Oil Red O reduzida em ~50% a 30 µM e em ~70% a 60 µM). Estas alterações são compatíveis com a preservação da nicotinamida para a síntese de NAD+ e com o restabelecimento do potencial de metilação, que pode favorecer programas génicos oxidativos e termogénicos (PRDM16, PGC-1α) em detrimento do armazenamento lipídico do adipócito branco. A caracterização inicial demonstrou boa permeabilidade membranar e seletividade face a várias metiltransferases relacionadas e a enzimas da via do NAD. A citotoxicidade foi mínima nas concentrações eficazes, mas foi observada em concentrações superiores a 100 µM em alguns tipos celulares.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.



Esquema dos resultados mecanísticos e in vitro favoráveis sobre a inibição da NNMT.

Registos pré-clínicos em modelos animais

Em ratinhos C57BL/6 com obesidade induzida pela dieta (DIO), o 5-Amino-1MQ subcutâneo (aproximadamente 20 mg/kg, três vezes por dia, durante 11 dias) foi descrito como tendo produzido uma redução de 5,1% do peso corporal, face a um aumento de 1,4% nos controlos com veículo, com uma massa de tecido adiposo branco epididimal cerca de 35% inferior, adipócitos mais pequenos e colesterol plasmático cerca de 30% inferior, apesar de a ingestão alimentar se ter mantido inalterada (Neelakantan et al., 2018). Não foram assinalados efeitos adversos observáveis. Um estudo de 28 dias com administração subcutânea uma vez por dia confirmou uma limitação dependente da dose do ganho de peso e de massa gorda, melhor tolerância à glicose oral e sensibilidade à insulina, supressão da hiperinsulinémia, redução da esteatose hepática, da infiltração por macrófagos e dos triglicéridos hepáticos, e normalização da ALT, da AST e dos corpos cetónicos (Babula et al., 2024). A distribuição tecidular para o tecido adiposo, o músculo e o fígado foi favorável com a administração subcutânea. Quando combinada com a transição para uma dieta pobre em gordura, a inibição da NNMT acelerou a normalização da composição corporal e da patologia hepática e induziu um perfil distinto do microbioma. Em ratinhos idosos (22–24 meses), a inibição da NNMT após lesão muscular ou em modelos de sarcopenia aumentou a proliferação e a fusão de células satélite, aproximadamente duplicou a área de secção transversal das miofibras em regeneração, melhorou o binário máximo (~70% num relato) e aumentou a força de preensão, com efeitos aditivos ao exercício em estudos selecionados.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.



Representação dos registos pré-clínicos favoráveis em animais sobre o 5-Amino-1MQ.

Ausência de relatórios humanos de biomarcadores e de fisiologia

Não foram publicados nem registados no ClinicalTrials.gov, até novembro de 2026, ensaios clínicos, estudos de biomarcadores, investigações farmacocinéticas ou relatórios fisiológicos em seres humanos sobre o 5-Amino-1MQ. Revisões da NNMT como alvo terapêutico na doença metabólica, no envelhecimento e na oncologia afirmam explicitamente que não foram relatados ensaios clínicos de inibidores da NNMT. Consequentemente, a farmacocinética humana, o envolvimento do alvo, os efeitos metabólicos, os resultados musculares, a posologia, a tolerabilidade e quaisquer parâmetros clínicos permanecem inteiramente por caracterizar. Todas as afirmações de benefício em seres humanos representam uma extrapolação não sustentada a partir de modelos de roedores e de células.

Resultados nulos, mistos, inconsistentes e desfavoráveis relatados

Os resultados metabólicos e regenerativos provêm predominantemente de um único grupo de investigação da Universidade do Texas, com ligações declaradas ou históricas à Ridgeline Therapeutics, uma empresa que desenvolve inibidores da NNMT. A replicação independente dos fenótipos centrais de reversão da obesidade e de regeneração muscular por laboratórios não relacionados está ausente da literatura indexada. Os estudos envolvem, em regra, grupos de pequena dimensão, durações curtas de tratamento (11 dias a 8 semanas) e, em alguns casos, associam o inibidor a uma intervenção dietética. Os dados de biodisponibilidade oral são inconsistentes: um estudo em ratos refere cerca de 38% e certas avaliações em ratinhos indicam uma absorção inferior; a maior parte dos dados de eficácia utilizou administração subcutânea. O

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

contra-rastreio identificou uma inibição substancial fora do alvo da monoamina oxidase A (MAO-A, ~67% a 10 µM), que os autores referem poder contribuir para as melhorias da tolerância à glicose, mas que também suscita riscos teóricos de interações serotoninérgicas ou de sensibilidade à tiramina. Um estudo em ratinhos com dose mais elevada referiu reduções dos linfócitos circulantes (~31%) e dos monócitos (~50%). A biologia da NNMT é pleiotrópica; embora os benefícios metabólicos sejam enfatizados, papéis dependentes do contexto em fibroblastos associados ao cancro (por exemplo, associação com resistência à imunoterapia em modelos de cancro da bexiga) e a potencial perda de efeitos protetores mediados pela 1-MNA na vasculatura, no fígado ou no cérebro introduzem implicações mistas. A segurança a longo prazo, as consequências epigenéticas da perturbação sustentada de SAM/NAD+, a carcinogenicidade e a toxicidade reprodutiva não foram relatadas. A ausência completa de dados em seres humanos constitui o principal contexto desfavorável e impede qualquer inferência translacional.

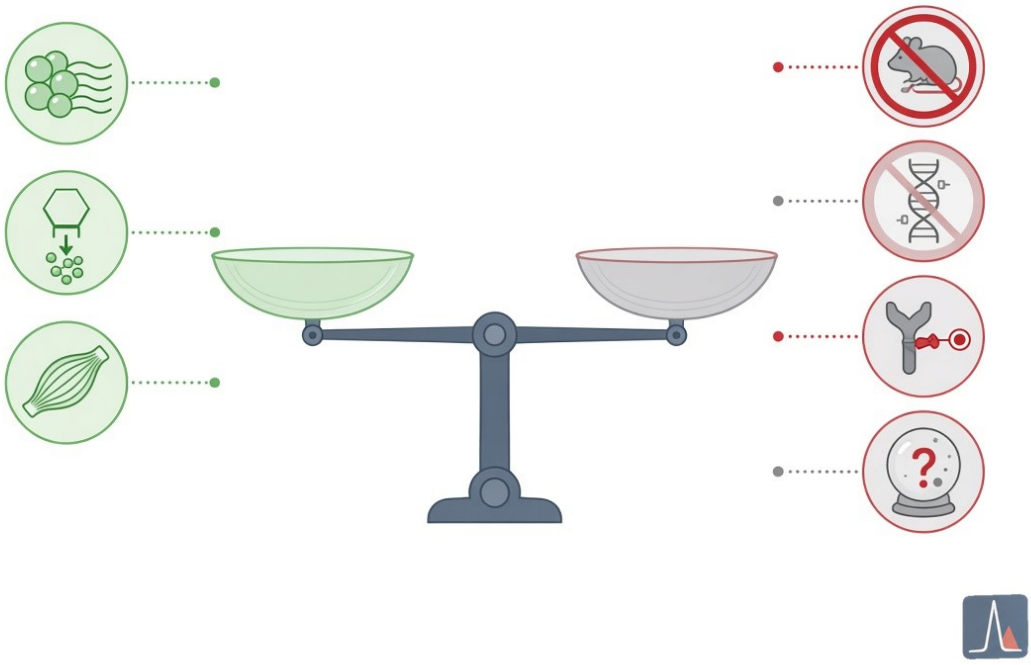


Diagrama abstrato do balanço entre resultados pré-clínicos favoráveis e resultados desfavoráveis ou nulos.

Perfil de segurança, acontecimentos adversos e contexto regulamentar

Os estudos publicados de curta duração em ratinhos (11–28 dias ou até 8 semanas), nas doses eficazes, referiram em geral «ausência de efeitos adversos observáveis», ingestão alimentar inalterada e, em modelos de obesidade, enzimas e histologia hepáticas melhoradas e não agravadas. Não estão publicamente disponíveis estudos dedicados de toxicologia conformes com as BPL, de administração crónica, de genotoxicidade, reprodutivos ou de carcinogenicidade. Como não ocorreu exposição humana controlada, a segurança, a

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

tolerabilidade, as toxicidades limitantes da dose e as potenciais interações medicamentosas em pessoas são desconhecidas. O 5-Amino-1MQ não é um medicamento aprovado em qualquer jurisdição. Uma carta de advertência da FDA emitida em janeiro de 2026 identificou o iodeto de 5-amino-1-metilquinolínio como inelegível para utilização em preparação magistral 503B, por não constar da lista de substâncias medicamentosas a granel e não ser utilizado para preparar um medicamento aprovado que figure na lista de rutura. É fornecido estritamente para investigação laboratorial e, para atletas, enquadra-se na categoria S0 da WADA (substâncias não aprovadas).

Contexto da evidência, limitações recorrentes e implicações para o catálogo

Os registos publicados sobre o 5-Amino-1MQ demonstram um apoio pré-clínico coerente à inibição da NNMT em modelos de obesidade induzida pela dieta, esteatose hepática, resistência à insulina e declínio muscular associado à idade. Os resultados mecanísticos favoráveis (NAD+/SAM elevados, lipogénese suprimida) e os resultados em animais (redução da massa gorda sem supressão do apetite, melhor processamento da glicose, histologia hepática normalizada, regeneração muscular aumentada) são internamente consistentes nos sistemas relatados. Estes constituem os resultados favoráveis. São contrabalançados por limitações recorrentes que dominam o registo desfavorável e nulo: ausência completa de dados em seres humanos, predominância de uma única linhagem de investigação com ligações comerciais, escala e duração modestas dos estudos, biodisponibilidade oral variável, atividade identificada fora do alvo (MAO-A), alterações hematológicas relatadas com exposições mais elevadas e consequências a longo prazo por caracterizar da inibição sistémica da NNMT sobre a biologia da metilação, a homeostasia do NAD+ e os papéis pleiotrópicos da NNMT. Os alvos enzimáticos metabólicos falham frequentemente a translação de ratinhos DIO para seres humanos. No contexto de catálogo, a par de agentes com programas extensos de ensaios aleatorizados (por exemplo, semaglutide, tirzepatide, liraglutide) ou com dados humanos de biomarcadores mais extensos (por exemplo, L-carnitine, glutathione, NAD), o 5-Amino-1MQ permanece uma ferramenta química em fase inicial cuja utilidade em seres humanos não está demonstrada. A colocação no catálogo assinala corretamente o estatuto de investigação laboratorial. Seriam necessários futuros ensaios humanos indexados, conduzidos sob supervisão regulamentar e com controlos adequados, antes de se poderem extrair quaisquer inferências clínicas.

Fontes

• Neelakantan H, et al. Selective and membrane-permeable small molecule inhibitors of nicotinamide N-methyltransferase reverse high fat diet-induced obesity in mice. *Biochem Pharmacol*. 2018. PMID: 29155147. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.11.007. PMC5826726.
• Babula JJ, et al. Nicotinamide N-methyltransferase inhibition mitigates obesity-related metabolic dysfunction. *Diabetes Obes Metab*. 2024. PMID: 39161060.
• Dimet-Wiley AL, et al. Nicotinamide N-methyltransferase inhibition mimics and boosts exercise-mediated improvements in muscle function in aged mice. *Sci Rep*. 2022/2024 updates.
• Awosemo O, et al. Development & validation of LC-MS/MS assay for 5-amino-1-methyl quinolinium in rat plasma. *J Pharm Biomed Anal*. 2021. PMID: 34304009. DOI: 10.1016/j.jpba.2021.114255.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

• Additional reviews and evidence atlases (2024–2026) confirming zero registered or published human trials of NNMT inhibitors.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.