Achados favoráveis e desfavoráveis sobre a Adipotide

12 de novembro de 2026

Estudos pré-clínicos em murganhos e macacos obesos referem que a Adipotide provoca apoptose dirigida da vasculatura do tecido adiposo branco, conduzindo a uma perda substancial de gordura e a uma melhoria da resistência à insulina; no entan

Achados favoráveis e desfavoráveis sobre a Adipotide

Os materiais fornecidos pela Rierink Compounds destinam-se apenas a investigação laboratorial. Não são medicamentos. Relatar um ensaio humano publicado não constitui orientação para utilizar o material de investigação de qualquer forma.

A Adipotide (também conhecida como FTPP ou Prohibitin-TP01) é um peptidomimético dirigido por ligando, desenvolvido a partir de investigação de direcionamento vascular em oncologia. Os registos publicados de 2004–2012 centram-se na sua capacidade de se localizar na prohibitina do endotélio do tecido adiposo branco (TAB), desencadear apoptose endotelial, colapsar o aporte sanguíneo local e produzir reabsorção rápida dos depósitos de gordura em animais obesos. Estes estudos documentam, em simultâneo, sinais sobrepostos de toxicidade renal em espécies superiores e uma ausência completa de dados publicados de eficácia ou segurança em humanos, após a interrupção precoce do único ensaio clínico registado. A evidência apresenta, por isso, um contraste claro entre sinais pré-clínicos de eficácia a curto prazo e barreiras translacionais significativas. !Diagrama abstrato de achados favoráveis versus desfavoráveis sobre a Adipotide Esquema abstrato que separa a via pré-clínica favorável de perda de gordura dos achados desfavoráveis renais e dos dados humanos nulos.

Identidade química e contexto de catálogo

Adipotide é o peptidomimético quimérico sintético CKGGRAKDC-GG-D(KLAKLAK)$_2$. O motivo cíclico N-terminal (CKGGRAKDC) foi isolado por phage display in vivo para ligação seletiva à prohibitina (e à anexina A2) expressa no endotélio angiogénico do tecido adiposo branco obeso. O domínio C-terminal (D)(KLAKLAK)$_2$ é um péptido α-helicoidal anfifílico catiónico que, uma vez internalizado, desorganiza as membranas mitocondriais, libertando citocromo c e iniciando apoptose especificamente nas células endoteliais visadas. Isto conduz à morte isquémica dos adipócitos, à depuração dos resíduos por macrófagos e à redução líquida da massa adiposa, sem citotoxicidade sistémica ampla nos modelos originais em roedores. A molécula é fornecida exclusivamente para investigação laboratorial controlada da biologia vascular do tecido adiposo e não está aprovada nem caracterizada para qualquer aplicação terapêutica humana.

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.



Visão abstrata que separa categorias de achados publicados favoráveis, nulos e desfavoráveis sobre a Adipotide.

Evidência mecanística fundamental e in vitro

Experiências de ligação in vitro e em cultura celular estabeleceram que o motivo CKGGRAKDC interage com a prohibitina de superfície em células endoteliais isoladas da gordura branca. A conjugação com a sequência pró-apoptótica produz apoptose dependente da dose em células que expressam prohibitina, mas poupa células sem o recetor. Ensaios de ligação tecidular confirmaram enriquecimento na vasculatura do TAB obeso, em comparação com vasos de animais magros ou não adiposos. Estes estudos mecanísticos fundamentaram os ensaios animais subsequentes e demonstraram prova de conceito da ablação vascular dirigida por ligando como estratégia antiobesidade. A expressão de prohibitina foi posteriormente referida também no endotélio do TAB humano, suscitando uma relevância translacional teórica e, ao mesmo tempo, assinalando potencial de distribuição fora do alvo (incluindo túbulos renais). ! Mecanismo de direcionamento da Adipotide Diagrama mecanístico fundamental da apoptose endotelial dirigida à prohibitina na vasculatura do tecido adiposo branco.

Registos em modelos animais pré-clínicos

O estudo fundamental em roedores (Kolonin et al., Nature Medicine, 2004) administrou o peptidomimético a murganhos com obesidade induzida pela dieta. A apoptose endotelial dirigida nos vasos do TAB produziu reabsorção rápida de tecido adiposo branco estabelecido, normalização de parâmetros metabólicos, aumento do dispêndio energético e reversão da obesidade, com reduções do peso corporal próximas de 30 % ao longo de cerca de quatro semanas nas coortes referidas. Os efeitos estiveram em grande medida ausentes em animais

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.

magros ou mantidos com dietas pobres em gordura, sugerindo seletividade para a vasculatura adiposa expandida e inflamada. Não foram destacados acontecimentos adversos evidentes no relatório principal. Trabalho posterior em murganhos confirmou melhorias rápidas (2–3 dias) da tolerância à glicose que pareceram, em parte, independentes da perda de peso ou da restrição calórica em controlos com ingestão emparelhada, juntamente com alterações favoráveis da função mitocondrial adiposa, da fosforilação oxidativa e do metabolismo de aminoácidos de cadeia ramificada. !Esquema de achados pré-clínicos favoráveis Síntese das melhorias referidas da composição corporal e metabólicas em modelos animais de obesidade.

Estes achados foram alargados a primatas não humanos num estudo de referência de 2011 (Barnhart et al., Science Translational Medicine). Macacos do Velho Mundo espontaneamente obesos (macacos rhesus como coorte principal, com dados confirmatórios em babuínos e macacos cinomolgos) receberam injeções subcutâneas diárias numa dose otimizada (~0,43 mg/kg) durante 28 dias. Os animais tratados apresentaram perda média de peso corporal de aproximadamente 10,6–11 % (intervalo individual 7,4–14,7 %), reduções estatisticamente significativas do IMC e do perímetro abdominal, redução de 38,7 % da gordura corporal total por absorciometria de raios X de dupla energia (face a ~15 % nos controlos com veículo) e evidência corroborativa por RM de diminuição do volume de TAB abdominal. A resistência à insulina melhorou de forma marcada (índice insulinogénico reduzido em ~48 %, p = 0,019), com melhor processamento da glicose observado poucos dias após o início do tratamento. Macacos magros com exposições comparáveis não perderam peso, reforçando uma aparente seletividade para a vasculatura do estado obeso. Estes resultados de eficácia pré-clínica representam os dados favoráveis com maior relevância translacional publicados para o composto.

Achados nulos, mistos, inconsistentes e desfavoráveis referidos

As mesmas experiências em primatas de 2011 que geraram dados metabólicos e de composição corporal favoráveis registaram, em simultâneo, achados renais desfavoráveis consistentes. Em três espécies de macacos do Velho Mundo, surgiram alterações dependentes da dose da função tubular proximal em exposições que se sobrepunham ao intervalo eficaz (>0,25 mg/kg). Estas incluíram elevações da creatinina sérica, glicosúria, proteinúria, aumento de células epiteliais renais na urina, hipofosfatemia ligeira, hipocaliemia e sinais de desidratação com doses mais elevadas. A histopatologia dedicada em coortes de rhesus magros revelou degeneração tubular mínima a moderada, necrose de célula isolada e alterações regenerativas; estas foram em grande medida reversíveis durante um período de recuperação de 28 dias, mas alterações ligeiras residuais persistiram em alguns animais. Os autores descreveram os efeitos renais como «previsíveis e reversíveis», reconhecendo, porém, que acompanhavam as doses que produziam a perda de gordura ótima. Uma carta posterior à revista (Criscione, 2012) questionou se a redução da ingestão alimentar — observada em simultâneo em roedores e macacos — explicava uma fração substancial da perda de peso, sugerindo possíveis efeitos inespecíficos ou centrais, e não uma ablação vascular pura. Os autores originais responderam que o padrão (seletividade para animais obesos, alterações metabólicas rápidas independentes do peso em roedores) apoiava o mecanismo pretendido, mas a troca deixou incerteza persistente quanto à primazia da ação. !Diagrama de achados renais desfavoráveis Representação esquemática dos efeitos referidos, dependentes da dose, no túbulo proximal renal, observados em estudos em primatas.

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.

A evidência humana é nula na literatura com revisão por pares. O único ensaio registado (NCT01262664, fase 1, aberto, de escalonamento de dose, em homens obesos com cancro da próstata metastático, promovido pelo MD Anderson Cancer Center) previa incluir até 39 participantes, mas foi interrompido a pedido do investigador principal depois de apenas quatro sujeitos terem sido doseados. Nenhuns resultados de eficácia, segurança, farmacocinética, biomarcadores ou acontecimentos adversos foram alguma vez publicados no ClinicalTrials.gov ou em artigo. O desenvolvimento não avançou, e não surgem estudos humanos subsequentes em bases indexadas até 2026. A ausência de quaisquer dados humanos controlados e concluídos constitui a lacuna mais significativa do registo.

Perfil de segurança, acontecimentos adversos e contexto regulamentar

O sinal de segurança publicado dominante é a lesão do túbulo proximal renal observada em primatas não humanos nas exposições associadas ao efeito. Não ocorreram letalidades mesmo com doses únicas marcadamente supraterapêuticas (até ~133 vezes o nível eficaz, em toxicologia limitada). Contudo, o aparente índice terapêutico estreito, a natureza irreversível do mecanismo de ablação vascular e o potencial de envolvimento da prohibitina fora do alvo no rim e noutros tecidos permanecem por abordar em estudos de longa duração ou em humanos. Não existem dados publicados de carcinogenicidade, toxicologia reprodutiva ou administração crónica. A Adipotide nunca obteve autorização de introdução no mercado em qualquer jurisdição, não consta das listas de substâncias a granel da FDA que permitem a preparação para uso humano, e o desenvolvimento clínico parece ter sido descontinuado após o estudo de fase 1 interrompido. Permanece estritamente um instrumento de investigação laboratorial.

Contexto da evidência, limitações recorrentes e implicações de catálogo

Os achados favoráveis confinaram-se a modelos pré-clínicos de curta duração (28dias), gerados sobretudo por um consórcio de investigação. Embora a magnitude da perda de gordura (~11 % do peso corporal, ~39 % da gordura total em macacos obesos) e as melhorias metabólicas acompanhantes sejam marcantes para um protótipo antiobesidade, estes benefícios foram obtidos em exposições que também produziram stress tubular renal na espécie mais relevante para o ser humano que foi testada. O debate sobre o mecanismo (ablação vascular versus possível contribuição da redução da ingestão alimentar), a destruição irreversível da vasculatura adiposa, a ausência de dados de durabilidade ou segurança a longo prazo, as coortes de pequena dimensão e a ausência completa de resultados humanos publicados representam limitações recorrentes e substanciais. O único ensaio humano de fase inicial não produziu dados públicos, deixando por caracterizar a margem de segurança humana, o perfil farmacocinético e a eficácia clínica. Para efeitos de catálogo, a Adipotide permanece um protótipo de investigação instrutivo, mas de risco elevado, que ilustra tanto a promessa do direcionamento vascular adiposo como os obstáculos translacionais colocados por efeitos fora do alvo e por janelas terapêuticas estreitas. Os investigadores de laboratório devem interpretar todas as afirmações face a esta base de evidência estreita e predominantemente pré-clínica e incorporar controlos adequados ao estudar o seu mecanismo in vitro ou em modelos animais. Nenhuma aplicação humana é sustentada pelo registo publicado.

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.

Fontes

• Kolonin MG, Saha PK, Chan L, Pasqualini R, Arap W. Reversal of obesity by targeted ablation of adipose tissue. *Nat Med*. 2004;10(6):625-632. doi:10.1038/nm1048. PMID: 15133506. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15133506/
• Barnhart KF, Christianson DR, Hanley PW, et al. A peptidomimetic targeting white fat causes weight loss and improved insulin resistance in obese monkeys. *Sci Transl Med*. 2011;3(108):108ra112. doi:10.1126/scitranslmed.3002621. PMID: 22072637. PMCID: PMC3666164. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3666164/
• ClinicalTrials.gov. NCT01262664: A First-in-Man, Phase I Evaluation of a Single Cycle of Prohibitin Targeting Peptide 1 in Patients With Metastatic Prostate Cancer and Obesity. Terminated, 4 participants enrolled, no results posted. https://clinicaltrials.gov/study/NCT01262664
• Criscione L. Comment on the Barnhart et al. primate study (published exchange). *Sci Transl Med*. 2012. (letter addressing food-intake contribution).

Revisões indexadas e sínteses de evidência adicionais até 2026 reiteram de forma consistente a mesma literatura primária limitada, sem novos dados humanos nem reversão dos achados renais. Todas as interpretações permanecem teóricas no que respeita à fisiologia humana.

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.