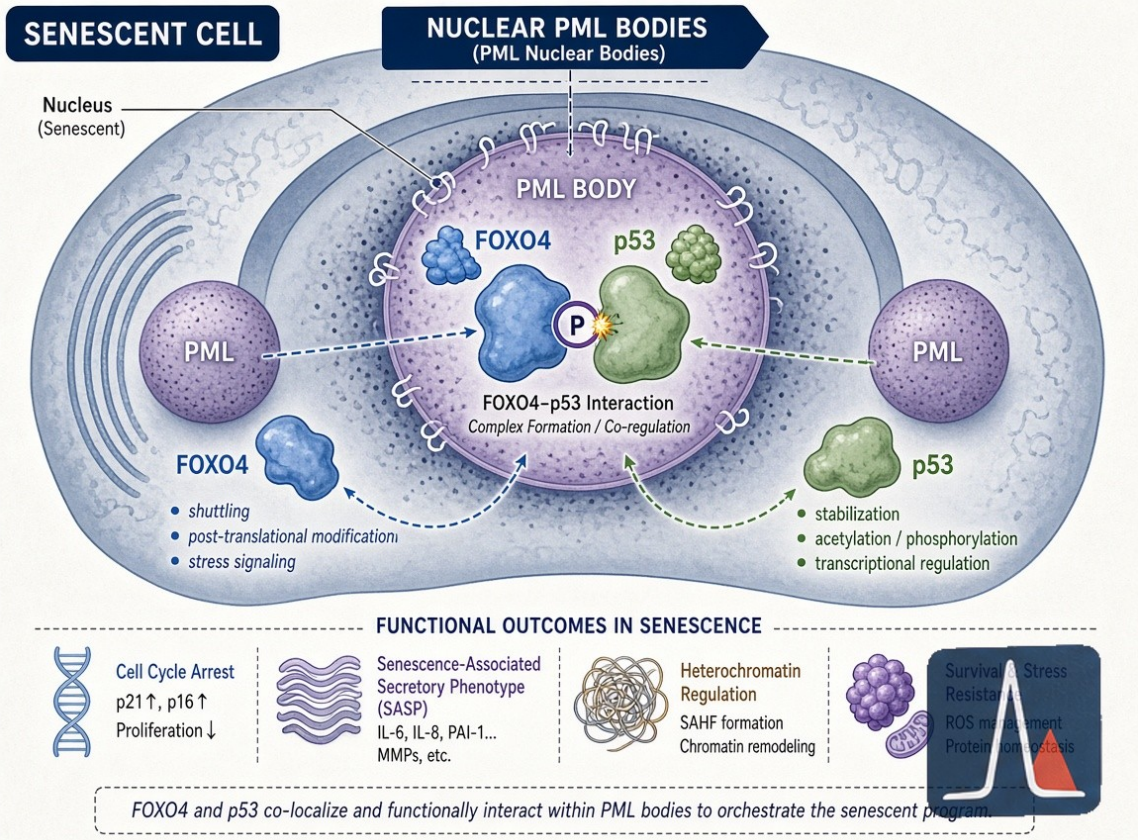
FOXO4-DRI em relatórios publicados sobre células senescentes

22 de outubro de 2026

Artigos indexados em células e em animais descrevem o FOXO4-DRI como um péptido D-retro-inverso concebido que interfere na interação FOXO4–p53, e esses registos não estabelecem a utilização do frasco de investigação.

FOXO4-DRI em relatórios publicados sobre células senescentes

Artigos indexados em células e em animais descrevem o FOXO4-DRI como um péptido D-retro-inverso concebido que interfere na interação FOXO4–p53, promovendo a exclusão nuclear de p53 e a apoptose seletiva em células senescentes. Esses registos não estabelecem a utilização do frasco de investigação. FOXO4-DRI destina-se apenas a investigação laboratorial.



O FOXO4 sequestra p53 no núcleo das células senescentes; a interferência concebida liberta p53 em direção às mitocôndrias.

Identidade química e contexto de catálogo

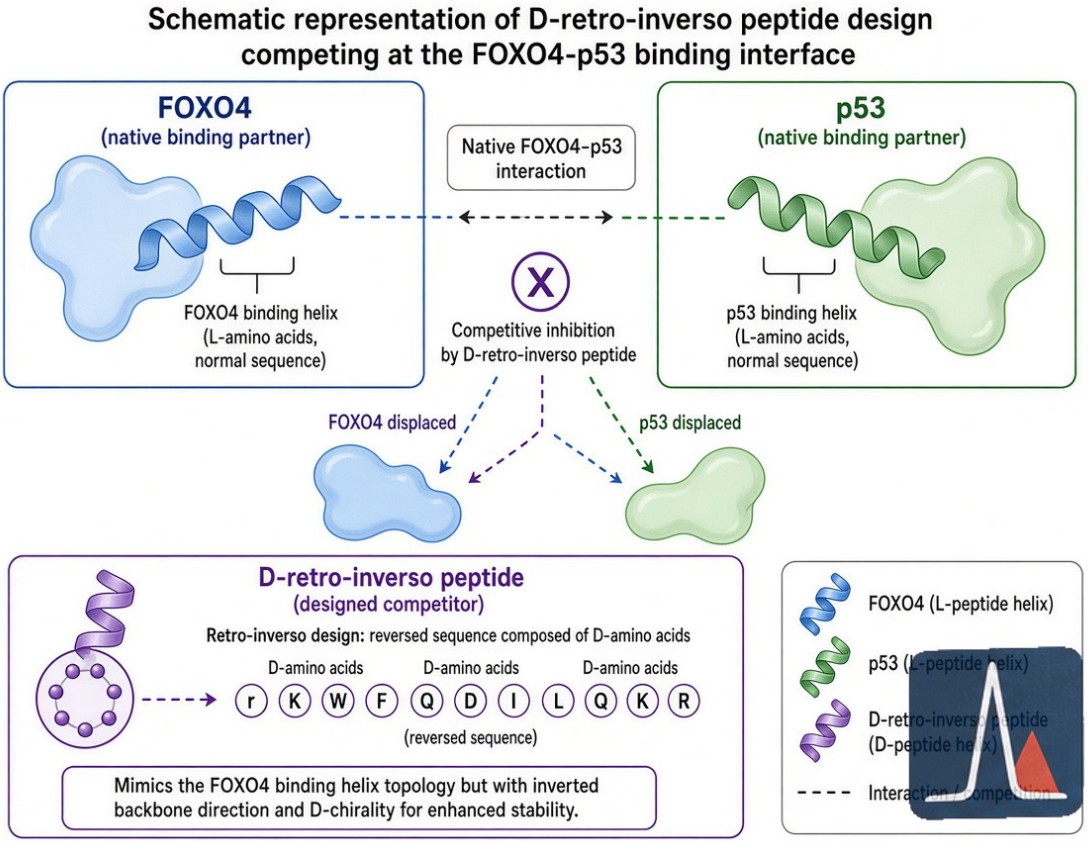
O FOXO4-DRI é um péptido sintético penetrante nas células, baseado num segmento do domínio forkhead do FOXO4 humano, sintetizado na configuração D-retro-inversa para resistência a proteases e fundido a uma sequência derivada de TAT para captação celular. Foi racionalmente concebido como inibidor competitivo da interação nuclear FOXO4–p53 que contribui para sustentar a viabilidade das células senescentes. No catálogo Rierink é fornecido

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.

estritamente como produto químico de investigação para experiências laboratoriais controladas em modelos de senescência em cultura celular e em sistemas pré-clínicos. Os materiais neste sítio destinam-se apenas a investigação laboratorial. Não são medicamentos.

Relatório pré-clínico fundacional de 2017 (in vitro em fibroblastos humanos e modelos animais)

O artigo de referência de 2017 na *Cell* (Baar et al.) identificou o FOXO4 como fator de viabilidade em células senescentes através da sua interação com p53 em corpos PML e DNA-SCARS. Os investigadores conceberam o FOXO4-DRI para romper competitivamente esta ligação. Em fibroblastos pulmonares humanos IMR90 em cultura, tornados senescentes por radiação ionizante, exaustão replicativa, peróxido de hidrogénio ou doxorrubicina, o péptido causou exclusão nuclear de p53, translocação mitocondrial, ativação de caspase-3/7 e apoptose seletiva (seletividade relatada de cerca de 11,7 a 12 vezes face a controlos em proliferação). Em três modelos murinos — quimiotoxicidade por doxorrubicina, envelhecimento acelerado XpdTTD/TTD e animais naturalmente envelhecidos — a administração sistémica intermitente foi associada a menor carga de senescência, atenuação dos efeitos de quimiotoxicidade e melhoria da aptidão, da densidade do pelo e de marcadores da função renal. Limitação: trata-se apenas de observações controladas de viabilidade em cultura celular e em modelos de roedores; os resultados são específicos dos sistemas experimentais, dos métodos de indução, dos regimes de curto prazo e dos parâmetros utilizados. Relatar um ensaio em humanos não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma.

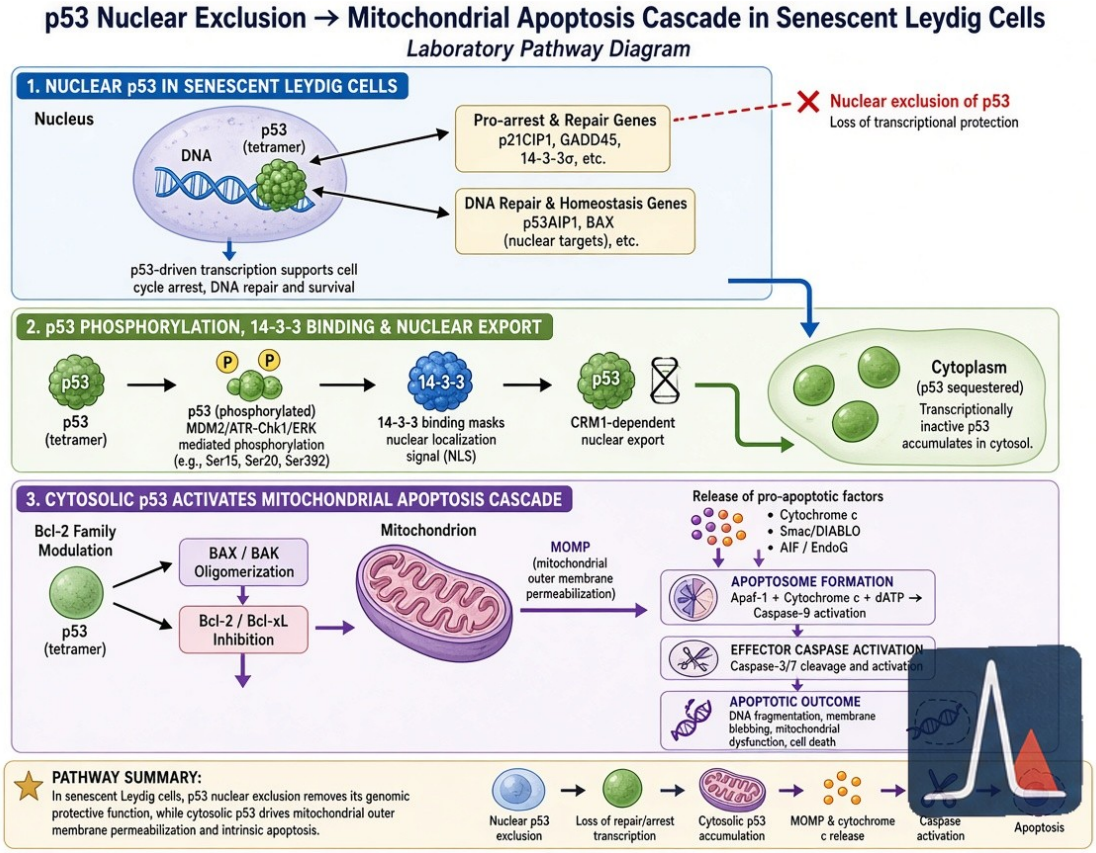


O FOXO4-DRI é engenhado como sequência em imagem de espelho para estabilidade e deslocamento competitivo do FOXO4 nativo.

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.

Modelos de senescência de células de Leydig e de envelhecimento reprodutivo (in vitro e animal, 2020–2024)

Um artigo de 2020 em *Aging (Albany NY)* e um seguimento de 2024 em *Experimental Gerontology* examinaram células de Leydig TM3 de ratinho senescentes, induzidas por peróxido de hidrogénio em cultura, e ratinhos machos naturalmente envelhecidos. Os relatórios afirmaram que a localização nuclear de FOXO4 aumenta com a idade em células de Leydig humanas e que o FOXO4-DRI induziu exclusão nuclear de p53 e apoptose seletivamente em células de Leydig senescentes, reduzindo componentes selecionados do SASP. Em ratinhos envelhecidos, o tratamento foi associado a melhoria do microambiente testicular, elevação da testosterona circulante e melhores medidas de espermatogénese e de qualidade espermática. Limitação: trata-se apenas de relatórios em linha celular e em modelo murino de envelhecimento endócrino; a translação fisiológica humana e os resultados a longo prazo não foram testados.



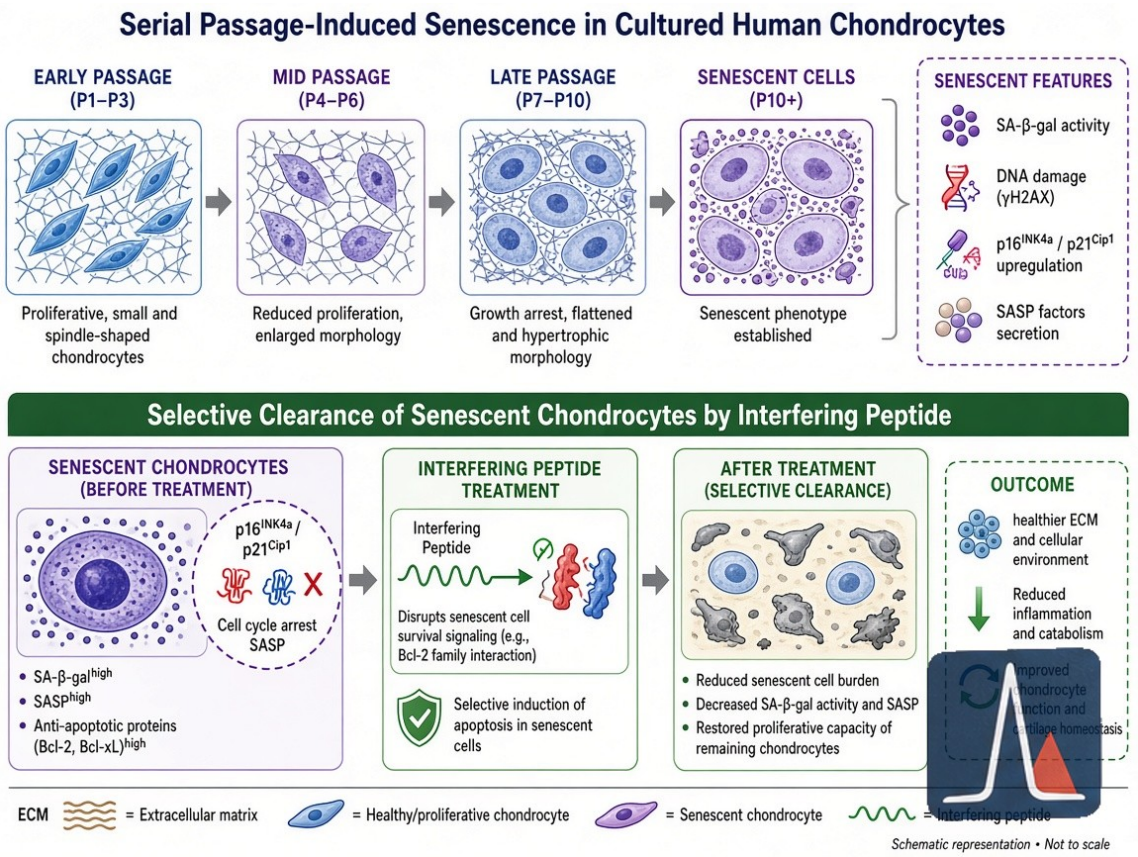
A rutura de FOXO4-p53 permite a translocação de p53 e a ativação de caspases seletivamente em células senescentes.

Modelo in vitro de expansão de condrócitos humanos (in vitro, 2021)

Um artigo de 2021 em *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* testou o FOXO4-DRI em condrócitos articulares humanos primários passados em série. Em culturas de passagem tardia (PDL9, enriquecidas em células senescentes) face a controlos minimamente expandidos (PDL3), o péptido reduziu, segundo o relato, o número de células senescentes em mais de 50 % num

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.

ensaio, e diminuiu a coloração de β-galactosidase associada à senescência, os marcadores p16/p21 e a expressão de fatores do SASP em culturas posteriores em pellet 3D. O potencial de diferenciação condrogénica não foi substancialmente aumentado. Limitação: trata-se de uma experiência laboratorial inteiramente in vitro em células humanas cultivadas, preparadas para investigação de potencial implantação autóloga; não foram relatados resultados animais nem clínicos de reparação da cartilagem.

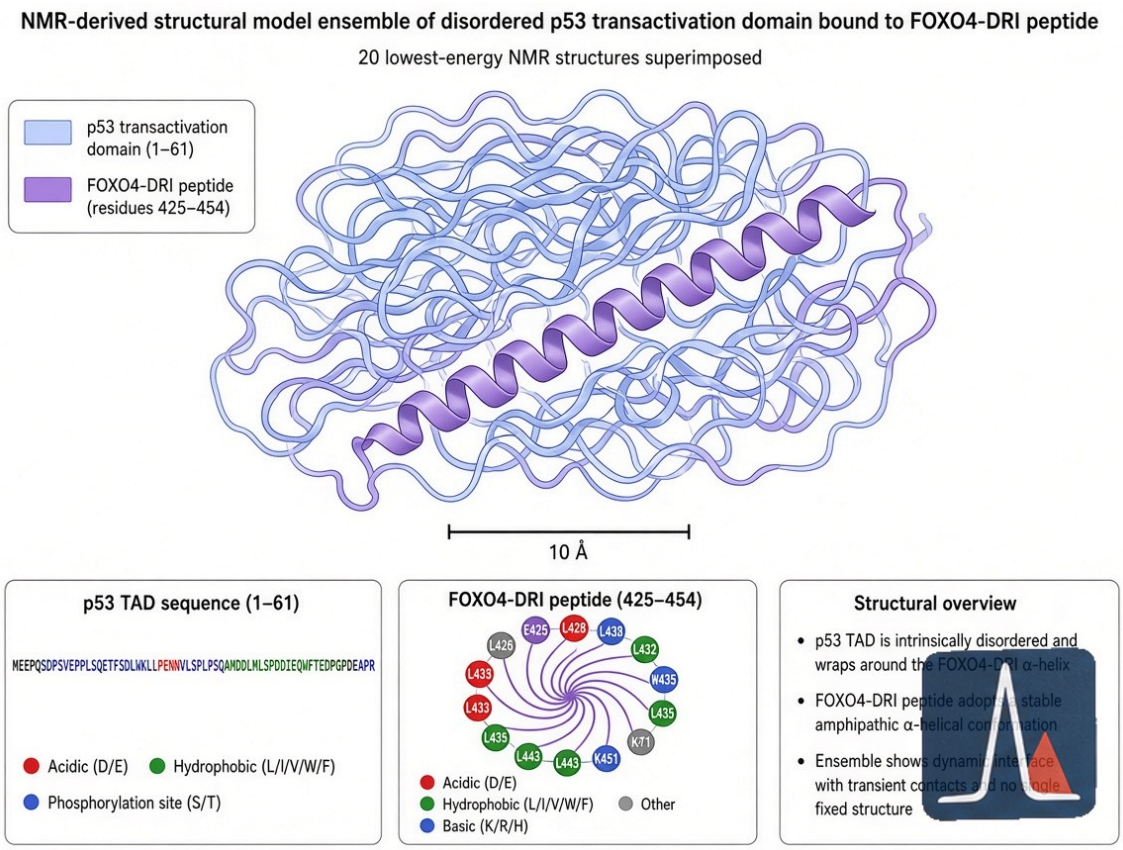


A expansão in vitro de condrócitos acumula células senescentes que podem ser visadas em cultura laboratorial.

Caracterização estrutural e mecanística (método/biofísica, 2025)

Um artigo de 2025 em *Nature Communications* utilizou espetroscopia de RMN em solução para resolver estruturas do domínio de transativação desordenado de p53 (sobretudo TAD2) em complexo com o domínio forkhead de FOXO4 e com FOXO4-DRI. O relatório afirmou que o péptido D-retro-inverso se liga à mesma região de p53 que o FOXO4 nativo, forma um complexo transitoriamente enovelado no qual tanto a sequência derivada de FOXO4 como a porção catiónica penetrante nas células contribuem, e que a fosforilação de p53 aumenta a afinidade para ambos os parceiros. Este artigo biofísico/de métodos clarifica a base molecular da observação original de 2017, mas não apresenta novos dados funcionais de senescência celular nem in vivo. Limitação: biologia estrutural de proteínas isoladas; o contexto celular e os efeitos ao nível do organismo derivam da literatura pré-clínica anterior.

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.

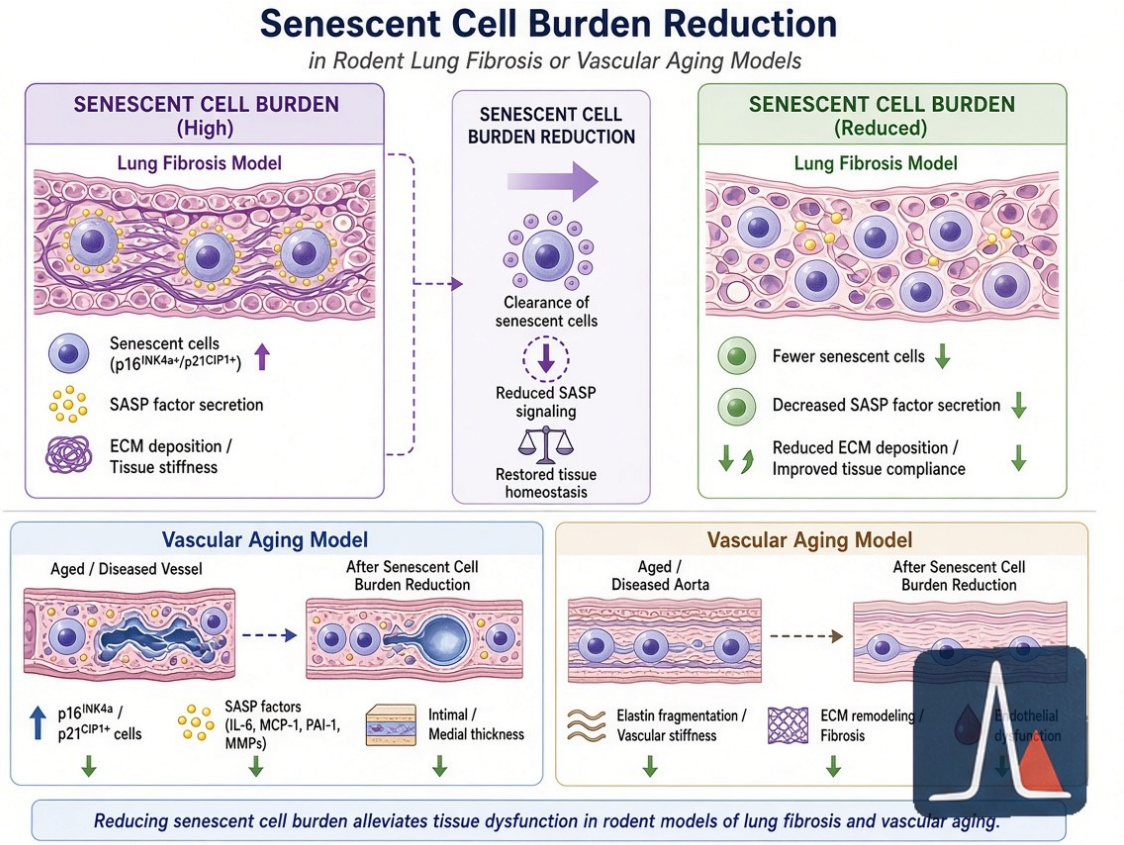


Estudos biofísicos mapeiam o enovelamento transitório após a ligação dos domínios desordenados.

Modelos pré-clínicos adicionais (in vitro, animal, 2022–2026)

Relatórios indexados de 2022–2026 aplicaram o FOXO4-DRI em ratinhos com fibrose pulmonar induzida por bleomicina (menor carga de miofibroblastos, deposição de matriz extracelular, SASP e gravidade histológica da fibrose), em células endoteliais humanas sob privação de oxigénio e glucose e em ratinhos envelhecidos ou progeroides (apoptose relatada da via p53, marcadores mais baixos de senescência vascular e melhoria da função aórtica), e em fibroblastos senescentes derivados de queloide ou culturas de órgão (exclusão nuclear de p53-pS15 e indução de apoptose). Um estudo de 2023 em roedores na *Circulation* notou que a eliminação de células senescentes, incluindo abordagens que utilizam este péptido, pode agravar a hemodinâmica em certos modelos de hipertensão pulmonar, ilustrando a dependência do contexto. Todos permanecem observações em cultura celular, explante ou modelo murino. Limitação: resultados específicos do modelo; o benefício ou o risco líquidos da eliminação de células senescentes variam consoante o tecido, o estado de doença e o momento.

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.



Modelos pré-clínicos relatam efeitos variáveis da apoptose dirigida de células senescentes na homeostase tecidular.

Síntese da evidência e contexto de investigação

A literatura indexada com revisão por pares sobre o FOXO4-DRI consiste em ensaios mecanísticos de senescência in vitro, modelos murinos dirigidos de envelhecimento ou lesão, um artigo estrutural de alta resolução e várias revisões secundárias. Não foram identificados ensaios clínicos em humanos com administração de FOXO4-DRI nos registos do PubMed ou do ClinicalTrials.gov até 2026. Cada relatório resumido é um resultado laboratorial ligado ao seu sistema experimental, método de indução e leitura específicos; nenhum constitui um resultado clínico nem fornece qualquer base para inferir segurança, dosagem, identidade ou eficácia de material de grau de investigação fora de protocolos laboratoriais rigorosamente controlados. O sucesso pré-clínico em fenótipos murinos selecionados não prediz resultados em humanos, e sinais adversos dependentes do contexto surgem em alguns modelos. Estes resumos destinam-se a investigadores qualificados que avaliam a literatura primária; o composto permanece estritamente para investigação laboratorial.

Fontes

• Baar MP et al. Targeted Apoptosis of Senescent Cells Restores Tissue Homeostasis in Response to Chemotoxicity and Aging. *Cell*. 2017. DOI: 10.1016/j.cell.2017.02.031 (PMID: 28340339).
• Zhang C et al. FOXO4-DRI alleviates age-related testosterone secretion insufficiency by targeting senescent Leydig cells in aged mice. *Aging (Albany NY)*. 2020. DOI: 10.18632/aging.102682 (PMID: 31959736; PMCID: PMC7053614).

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.

• Huang Y et al. Senolytic Peptide FOXO4-DRI Selectively Removes Senescent Cells From in vitro Expanded Human Chondrocytes. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021. DOI: 10.3389/fbioe.2021.677576 (PMID: 33996787).
• Bourgeois B et al. The disordered p53 transactivation domain is the target of FOXO4 and the senolytic compound FOXO4-DRI. *Nat Commun*. 2025. DOI: 10.1038/s41467-025-60844-9 (PMID: 40593617; PMCID: PMC12216184).
• Li Y et al. FOXO4-DRI improves spermatogenesis in aged mice through reducing senescence-associated secretory phenotype secretion from Leydig cells. *Exp Gerontol*. 2024. DOI: 10.1016/j.exger.2024.112522 (PMID: 39025385).
• Relatórios indexados adicionais: Kong et al. (*Commun Biol* 2025, modelo de queloide, PMID: 39994346); Hu et al. (senescência endotelial/vascular, *Front Bioeng Biotechnol* ~2026); Born et al. (*Circulation* 2023, contexto de hipertensão pulmonar); revisões em *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* (2026) e *Antioxidants* (2026).

Todas as fontes foram consultadas via PubMed, Europe PMC ou sítios das revistas. Os textos integrais foram revistos quanto ao tipo de estudo, pormenores do modelo, resultados relatados e limitações. Não foram utilizadas alegações de fornecedores comerciais nem discussões em fóruns.

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.