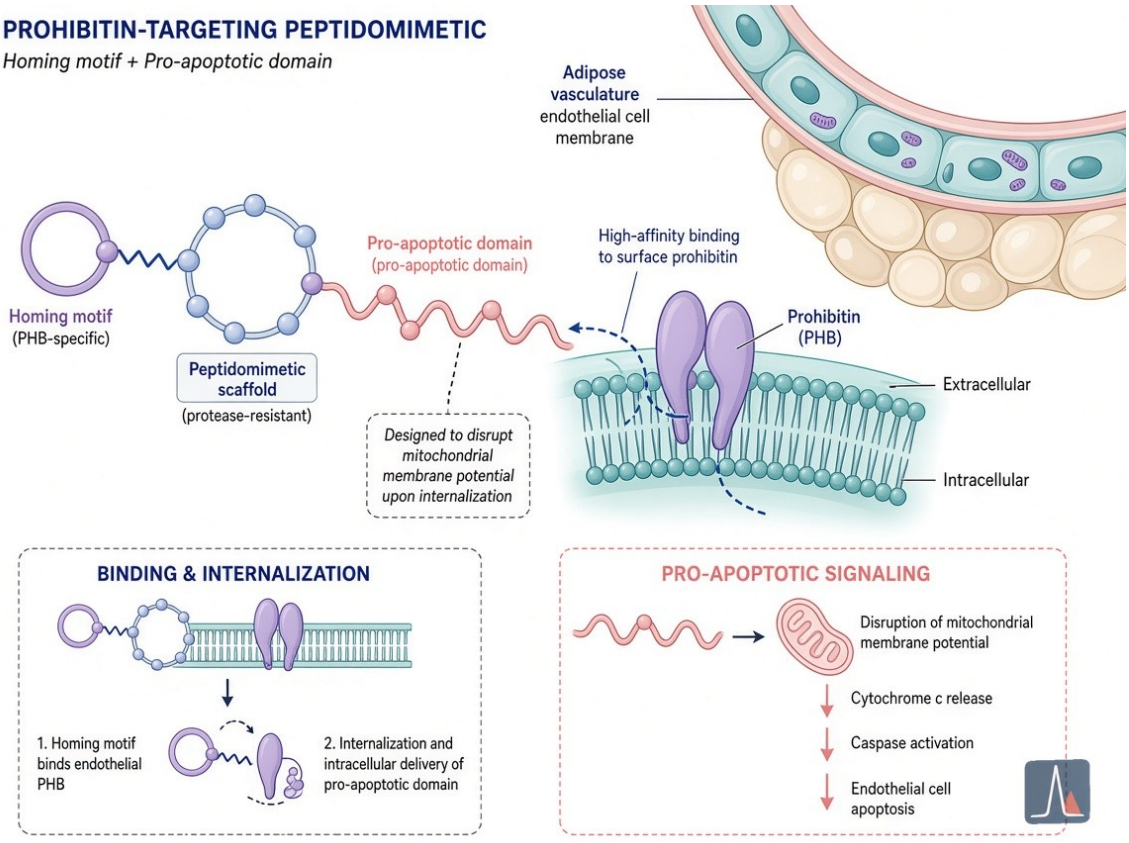
Relatórios publicados sobre a Adipotide

27 de outubro de 2026

Relatórios pré-clínicos publicados sobre a Adipotide documentam perda de peso rápida (aproximadamente 11% em primatas, até 30% em roedores) e uma redução substancial do tecido adiposo branco por apoptose endotelial dirigida em modelos anima

Identidade química e contexto de catálogo

Artigos indexados descrevem a Adipotide como o peptidomimético sintético dirigido por ligando CKGGRAKDC-GG-D(KLAKLAK)$_2$ (também designado FTPP ou Prohibitin-TP01). O motivo nonapeptídico cíclico N-terminal dirige-se seletivamente à prohibitina (e à anexina A2) expressa de forma preferencial na superfície luminal das células endoteliais da vasculatura do tecido adiposo branco (TAB). Após internalização, o domínio pró-apoptótico helicoidal constituído por aminoácidos D perturba as membranas mitocondriais, desencadeando a apoptose das células endoteliais. Isto conduz ao colapso vascular, à reabsorção isquémica dos adipócitos e à redução da massa de TAB, sem ação direta sobre os próprios adipócitos. A Adipotide está catalogada apenas para investigação laboratorial. Esses registos não estabelecem a utilização do frasco de investigação.



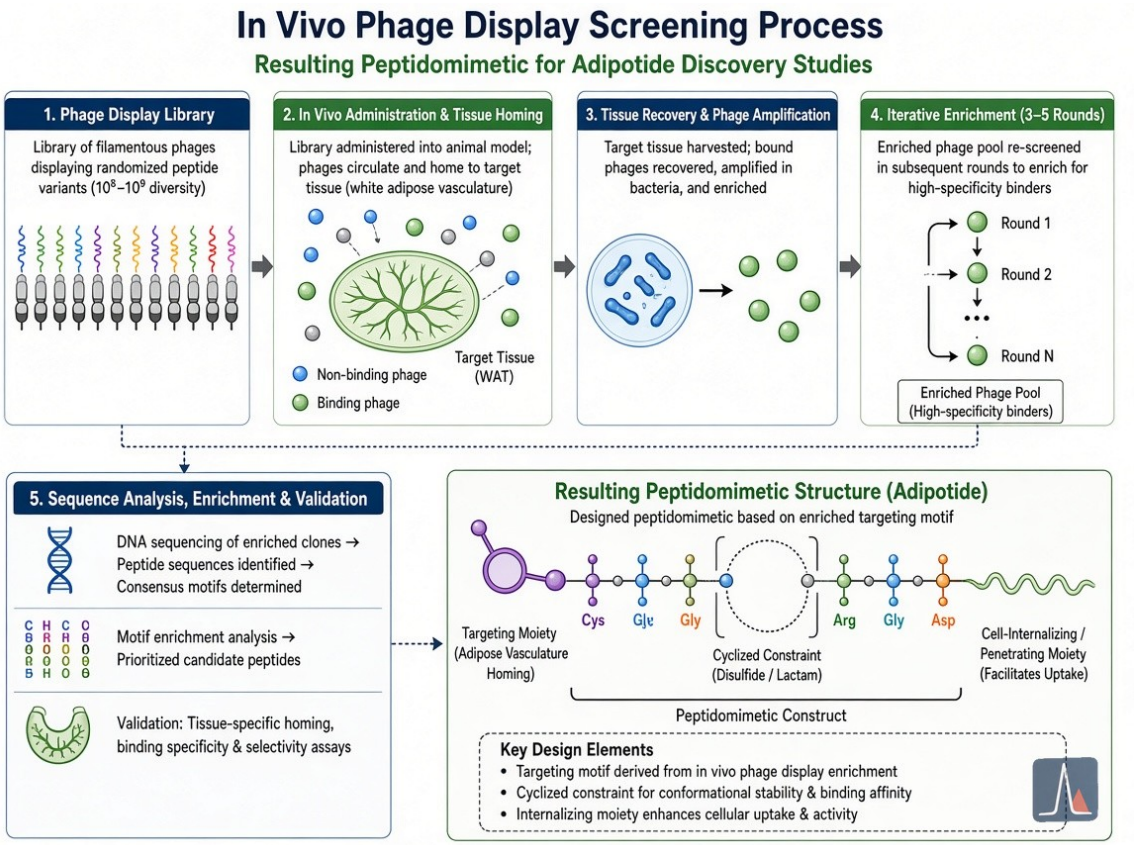
Representação esquemática da interação de duplo domínio da Adipotide com a prohibitina no endotélio do tecido adiposo branco, conducente à apoptose mitocondrial.

Descoberta fundacional, apresentação em fagos e estudos

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.

mecanísticos in vitro (artigos in_vitro e de método, 2002–2005)

Kolonin et al. (2004, *Nature Medicine*) recorreram a um rastreio por apresentação de fagos in vivo em ratinhos obesos *ob/ob* para isolar motivos peptídicos que se dirigem seletivamente à vasculatura do TAB, e não a outros órgãos. O motivo CKGGRAKDC foi identificado como ligante da prohibitina, uma proteína multifuncional então estabelecida nesse trabalho como marcador vascular do tecido adiposo (também expressa nos vasos do TAB humano). Ensaios de ligação e de apoptose in vitro confirmaram que a construção quimérica (motivo de homing ligado por GG à sequência pró-apoptótica $(KLAKLAK)_2$) induzia morte celular programada de forma seletiva em células endoteliais que expressam prohibitina. Estudos mecanísticos subsequentes validaram a perturbação mitocondrial como a principal ação intracelular do domínio efetor. Estas experiências fundacionais forneceram o enquadramento conceptual para o direcionamento vascular do tecido adiposo, distinto dos agentes antiangiogénicos ou metabólicos clássicos. As limitações incluem a dependência da metodologia de apresentação em fagos, que pode produzir ligandos específicos do contexto, e o foco inicial em modelos obesos e não magros. 1 2



Esquema da identificação fundacional, por apresentação em fagos, do motivo de homing adiposo e da montagem do peptidomimético quimérico.

Modelos pré-clínicos em roedores de reversão da obesidade por ablação vascular (artigos em animais, 2004–2015)

Em modelos de ratinho com obesidade induzida pela dieta (DIO) e genética (*ob/ob*), a administração diária do peptidomimético durante aproximadamente quatro semanas produziu uma redução de cerca de 30% do peso corporal atribuível à reabsorção do TAB, com

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.

normalização da hiperinsulinemia, da hiperglicemia e da dislipidemia. A histologia confirmou apoptose dirigida restrita ao endotélio do TAB, seguida de redução progressiva dos depósitos de gordura, sem inflamação evidente nem perda de massa muscular. Os efeitos foram em grande medida específicos da obesidade; os ratinhos magros apresentaram resposta mínima. Alguns relatórios referiram reduções concomitantes da ingestão alimentar, o que suscitou debate posterior sobre se a perda de peso era impulsionada apenas pela ablação vascular ou em parte por efeitos anoréticos secundários. Estudos posteriores em roedores replicaram a perda seletiva de gordura, a melhoria da tolerância à glucose (por vezes anterior à alteração major do peso) e exploraram versões conjugadas a nanopartículas (por exemplo, KLA-PTNP) que alcançaram reduções comparáveis ou superiores do peso corporal, da leptina e da gordura ectópica, com perfis potencialmente alterados de efeitos fora do alvo. Estes modelos animais estabeleceram a prova de conceito da estratégia de direcionamento vascular, mas foram limitados por coortes pequenas, durações curtas de tratamento, vasculatura específica da espécie e ausência de seguimento a longo prazo sobre a regeneração da gordura ou o recuo metabólico. Não foram destacados acontecimentos adversos major nos relatórios iniciais em ratinhos. 1 3

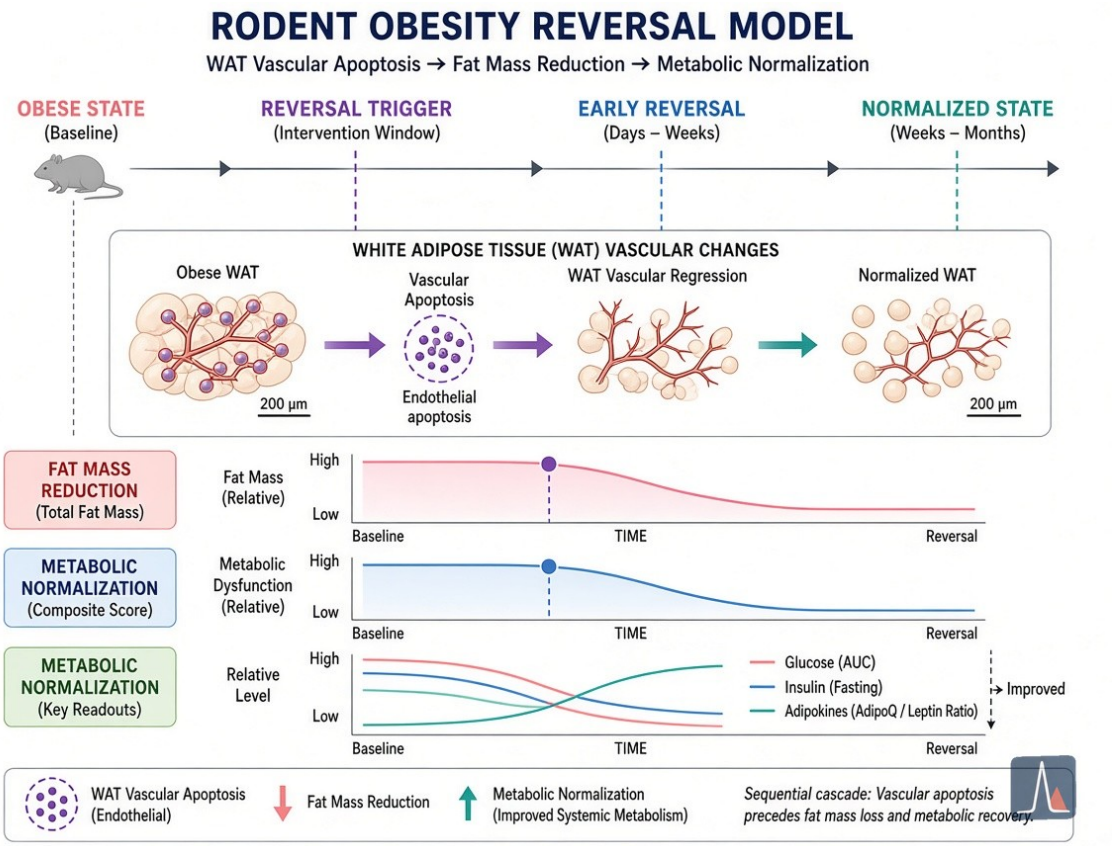


Diagrama que resume os resultados relatados dos modelos murinos fundacionais de ablação adiposa dirigida.

Estudos de eficácia, imagiologia, metabolismo e segurança renal em primatas não humanos (artigos em animais, 2011)

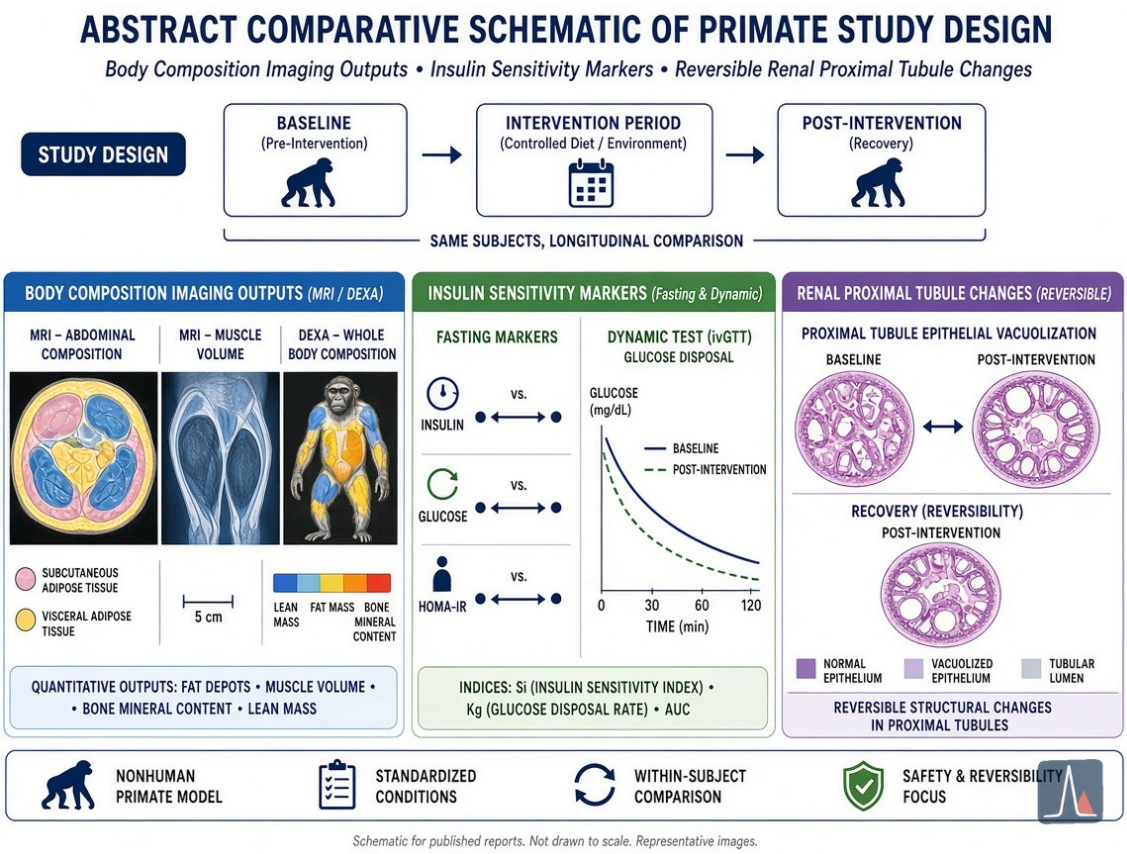
O estudo translacional pivotal (Barnhart et al., *Science Translational Medicine*, 2011) avaliou a Adipotide em macacos do Velho Mundo espontaneamente obesos (sobretudo macacos rhesus, com dados confirmatórios em babuínos e macacos cynomolgus). Os desenhos incluíram

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.

escalonamento para determinação da dose, coortes de eficácia com dose fixa (otimizada experimentalmente em torno de 0,43 mg/kg por via subcutânea diária durante 28 dias), braços controlados por placebo, imagiologia (RM para o volume de gordura abdominal, DEXA para a composição corporal total), testes metabólicos (sensibilidade à insulina), química clínica, urinálise e histopatologia com períodos de recuperação. Os macacos rhesus tratados apresentaram uma perda de peso corporal de aproximadamente 10,6–11% (intervalo de 7–15% entre animais), redução de 10% do IMC, diminuição de 8,4% da circunferência abdominal e redução de 38,7% da massa gorda corporal total confirmada por DEXA (face a alterações modestas nos controlos). A RM mostrou diminuições marcadas tanto do TAB visceral como do subcutâneo. A resistência à insulina melhorou de forma significativa (redução da insulina em jejum e das necessidades de glucose). Macacos magros, com doses comparáveis, não apresentaram perda de peso, o que apoia a especificidade para estados de obesidade. O mecanismo foi confirmado histologicamente por apoptose endotelial dirigida nos vasos do TAB.

Os achados de segurança foram consistentes nas três espécies de primatas: alterações dependentes da dose, previsíveis e em grande medida reversíveis da função do túbulo renal proximal, nas doses eficazes. Incluíram elevações da creatinina sérica (ligeiras a moderadas acima de 0,25 mg/kg), proteinúria, glicosúria, células epiteliais/cilindros urinários e desvios eletrolíticos sugestivos de alteração da reabsorção tubular. A histopatologia em coortes dedicadas de toxicologia BPL (macacos magros) revelou degeneração tubular mínima a moderada, necrose de célula única e alterações regenerativas que, em grande medida, se resolveram no período de recuperação pós-tratamento. Não foi proeminente, nas doses ótimas, elevação major concomitante do azoto ureico nem outras toxicidades de órgãos; doses mais elevadas permaneceram não letais. Um estudo separado de toxicidade de doses múltiplas em BPL reforçou os achados renais como o principal efeito secundário passível de monitorização. As limitações destes estudos em primatas incluem dimensões de grupo relativamente pequenas (n 10tratados no braço principal de eficácia, mais controlos), tratamento curto de 28 dias, possível contribuição da redução da ingestão alimentar para a perda de peso e incerteza quanto à dosagem crónica ou à reversibilidade da ablação da gordura em estudos mais longos. O sinal renal nas doses que produziram perda de gordura relevante estreitou o índice terapêutico aparente. 2 2

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.

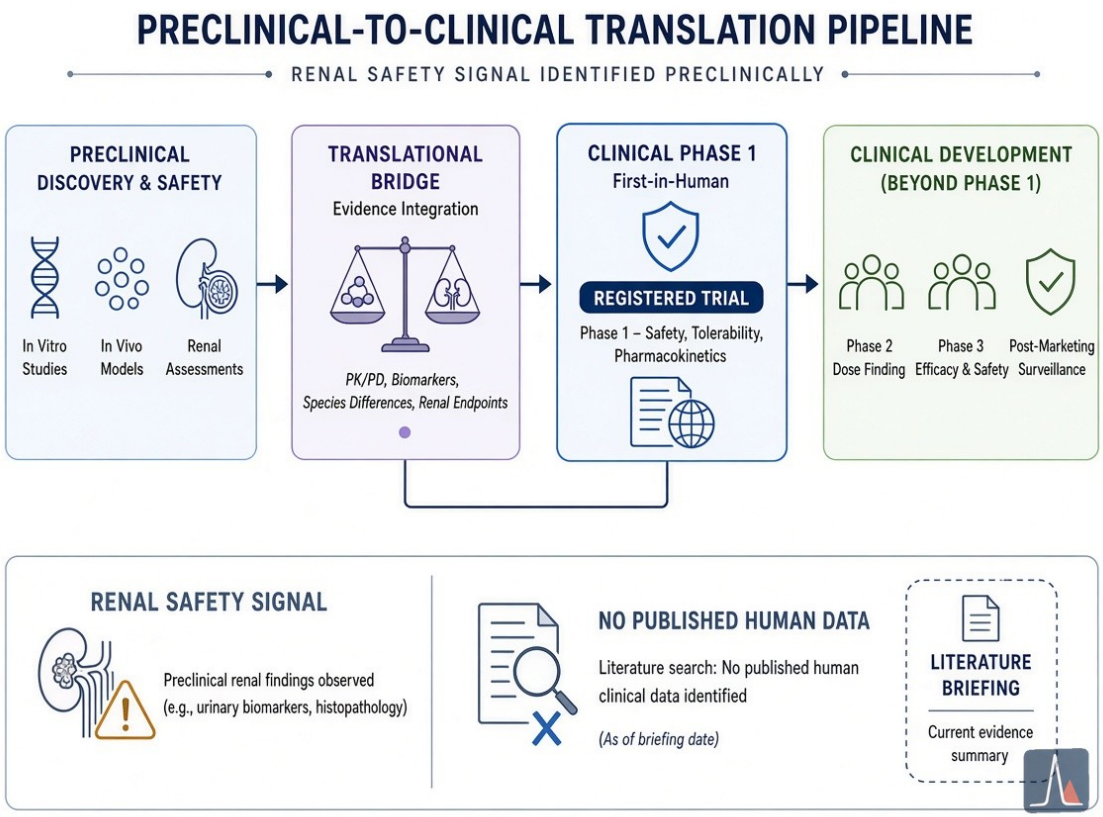


Síntese dos principais resultados do estudo de 2011 em primatas não humanos, incluindo a redução da gordura e os achados de monitorização renal.

Ensaio de fase 1 registado, termo e ausência de dados humanos publicados (registo clínico e relatórios relacionados, 2012–2019)

Foi registado um único ensaio de fase 1, aberto e de escalonamento de dose, em primeira administração no ser humano (NCT01262664, promovido pelo MD Anderson Cancer Center) para avaliar o Prohibitin-TP01 (Adipotide) em homens com cancro da próstata metastático e obesidade. O desenho previa escalonamento de dose (com início baixo, por exemplo em torno de 0,03 mg/kg por via subcutânea diária durante 28 dias), com foco primário na segurança, na dose máxima tolerada, na farmacocinética e em resultados metabólicos exploratórios. O recrutamento atingiu apenas quatro participantes antes do termo, em 2019, a pedido do investigador principal. Nenhum resultado, dado de segurança, parâmetro farmacocinético, alteração de peso ou resultado de eficácia foi alguma vez publicado no ClinicalTrials.gov ou na literatura revista por pares. O desenvolvimento foi descontinuado. Peptidomiméticos relacionados contendo prohibitina ou $(KLAKLAK)_2$, testados em contextos oncológicos, relataram nefrotoxicidade reversível (proteinúria, aumento da creatinina, cilindros) como toxicidade limitante da dose, em linha com o perfil em primatas. Em 2026, não existem dados clínicos, farmacocinéticos ou de segurança humanos publicados sobre a Adipotide. Esta ausência de evidência humana representa uma lacuna crítica; os achados renais em primatas não podem ser extrapolados diretamente, e a janela terapêutica em pessoas com comorbilidades típicas relacionadas com a obesidade permanece por caracterizar. 4

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 esquemática do contexto do ensaio de fase 1 terminado relativamente aos achados pré-clínicos.

Análogos de geração seguinte, administração por nanopartículas, revisões e limitações recorrentes (artigos pré-clínicos, de revisão e de método, 2013–2026)

Trabalhos subsequentes exploraram o encapsulamento em nanopartículas (por exemplo, KLA-PTNP, 2013) para melhorar a eficiência do direcionamento, reduzir a exposição sistémica e, potencialmente, atenuar os efeitos renais, mantendo ou reforçando as respostas de peso corporal, leptina e adiponectina em ratinhos DIO. Um estudo de 2025 sobre péptidos de prohibitina de quiralidade mista com substituição por aminoácidos D relatou maior estabilidade proteolítica, atividade adicional de desacoplamento mitocondrial nos adipócitos e perda de peso robusta em ratinhos com dieta rica em gordura, com perfis pré-clínicos aparentemente favoráveis. Revisões sistemáticas e de âmbito (2020–2026) reconhecem o conceito inovador de direcionamento vascular e sinais consistentes de eficácia pré-clínica entre espécies, mas destacam de forma uniforme barreiras translacionais: o índice terapêutico estreito devido aos efeitos renais em primatas, a natureza irreversível da ablação da vasculatura do TAB, potenciais diferenças entre espécies na expressão ou na depuração da prohibitina, amostras pequenas nos estudos-chave, durações curtas de tratamento e ausência total de dados humanos publicados. Artigos analíticos centraram-se em métodos de deteção para contextos de doping ou de investigação. Não existe autorização regulamentar de qualquer agência major.

Contexto da evidência e limitações recorrentes

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 literatura publicada sobre a Adipotide é dominada por relatórios pré-clínicos de um conjunto limitado de investigadores, centrados num artigo fundacional em ratinhos e num estudo pivotal em várias espécies de primatas. Estes demonstram um mecanismo novo — ablação isquémica seletiva do TAB por direcionamento endotelial — que produz perda de peso rápida, substancial e em grande medida específica da gordura, com benefícios metabólicos em animais obesos. Contudo, a observação consistente de lesão tubular proximal renal reversível e dependente da dose, nas doses eficazes em primatas não humanos, é um achado desfavorável recorrente que provavelmente contribuiu para a descontinuação clínica. Persiste debate mecanístico sobre as contribuições relativas da ablação vascular face à redução da ingestão calórica observada em algumas experiências em roedores e primatas. O ensaio de fase 1 terminado, com apenas quatro participantes e zero resultados publicados, deixa a eficácia, a segurança, a farmacocinética e o índice terapêutico humanos inteiramente por caracterizar. Outras limitações recorrentes incluem a ausência de estudos a longo prazo (superiores a 28–60 dias), a incerteza quanto à regeneração do TAB ou a mecanismos compensatórios, potenciais efeitos fora do alvo em células que expressam prohibitina fora do tecido adiposo e o carácter irreversível da destruição vascular. Análogos e sistemas de administração posteriores procuram abordar o sinal renal, mas permanecem pré-clínicos. No conjunto, embora o conceito represente um protótipo intrigante de uma nova classe de ferramentas de investigação da obesidade, o registo existente sublinha lacunas substanciais entre a eficácia animal e uma translação humana segura. Todos os materiais permanecem estritamente para investigação laboratorial.

Fontes

• 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. (comparação de nanopartículas). *Journal of Controlled Release*. 2013.
• Artigos subsequentes de análogos e de revisão (JACS de 2025 e revisões de âmbito, 2020–2026).

Todos os relatórios sublinham que estes registos não estabelecem a utilização do frasco de investigação em qualquer espécie. A Adipotide é fornecida apenas para investigação laboratorial e não é um medicamento.

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.