Veröffentlichte Berichte zu Dihexa

25. Oktober 2026

Indexierte Zell- und Tierpublikationen beschreiben Dihexa als synthetisches Angiotensin-IV-Analogon, das hinsichtlich Hepatocyte-Growth-Factor- und Synaptogenese-Readouts untersucht wurde, abgegrenzt von der ACTH-Fragment-, tuftsinbezogenen und Tripeptid-Nootropika-Literatur alre

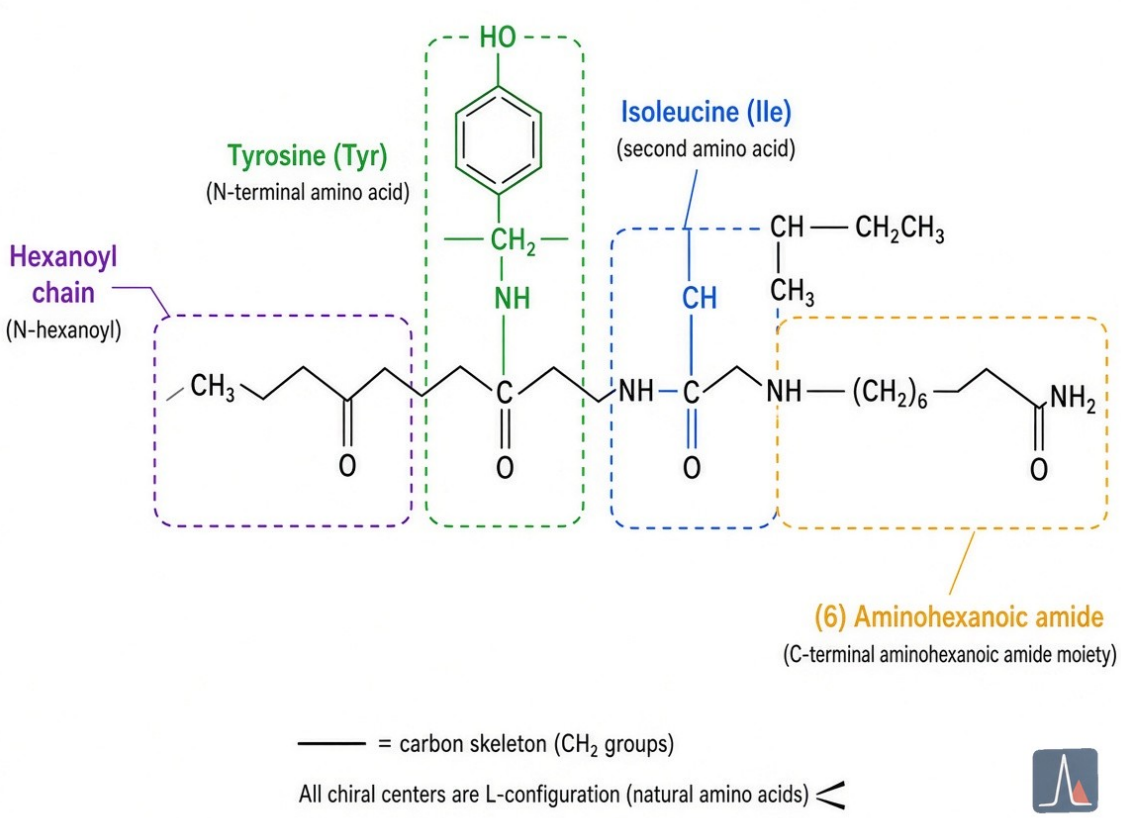
Veröffentlichte Berichte zu Dihexa

Indexierte Zell- und Tierpublikationen beschreiben Dihexa als synthetisches Angiotensin-IV-Analogon, das hinsichtlich Hepatocyte-Growth-Factor- und Synaptogenese-Readouts untersucht wurde, und grenzen es von der bereits erläuterten ACTH-Fragment-, tuftsinbezogenen und Tripeptid-Nootropika-Literatur ab. Diese Unterlagen belegen keine Verwendung von Forschungsvials. Dihexa ist ausschließlich für die Laborforschung bestimmt.

Chemische Identität und Katalogkontext

Dihexa (N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide; PNB-0408; CAS 1401708-83-5) ist ein metabolisch stabilisiertes Peptidomimetikum, das vom Tyr-Ile-Kern von Angiotensin IV (AngIV) abgeleitet ist. Die N-terminale Hexanoylierung und die C-terminale Modifikation mit 6-Aminohexansäure wurden eingeführt, um die Resistenz gegenüber Peptidasen, die orale Bioverfügbarkeit und die Blut-Hirn-Schranken-Penetration zu verbessern und gleichzeitig das Pharmakophor beizubehalten, das in der frühen AngIV-Forschung mit prokognitiver Aktivität assoziiert war. Im Rierink-Katalog ist es unter experimentellen Verbindungen eingeordnet, die hinsichtlich neurotropher und synaptischer Plastizitäts-Readouts untersucht werden, und unterscheidet sich von ACTH(4-10)-Analoga wie Semax, tuftsinbezogenen Heptapeptiden, von der Zirbeldrüse abgeleiteten Peptiden wie Pinealon oder Epithalon sowie kurzen entzündungshemmenden Tripeptiden wie KPV.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.



Chemische Struktur von Dihexa (N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide).

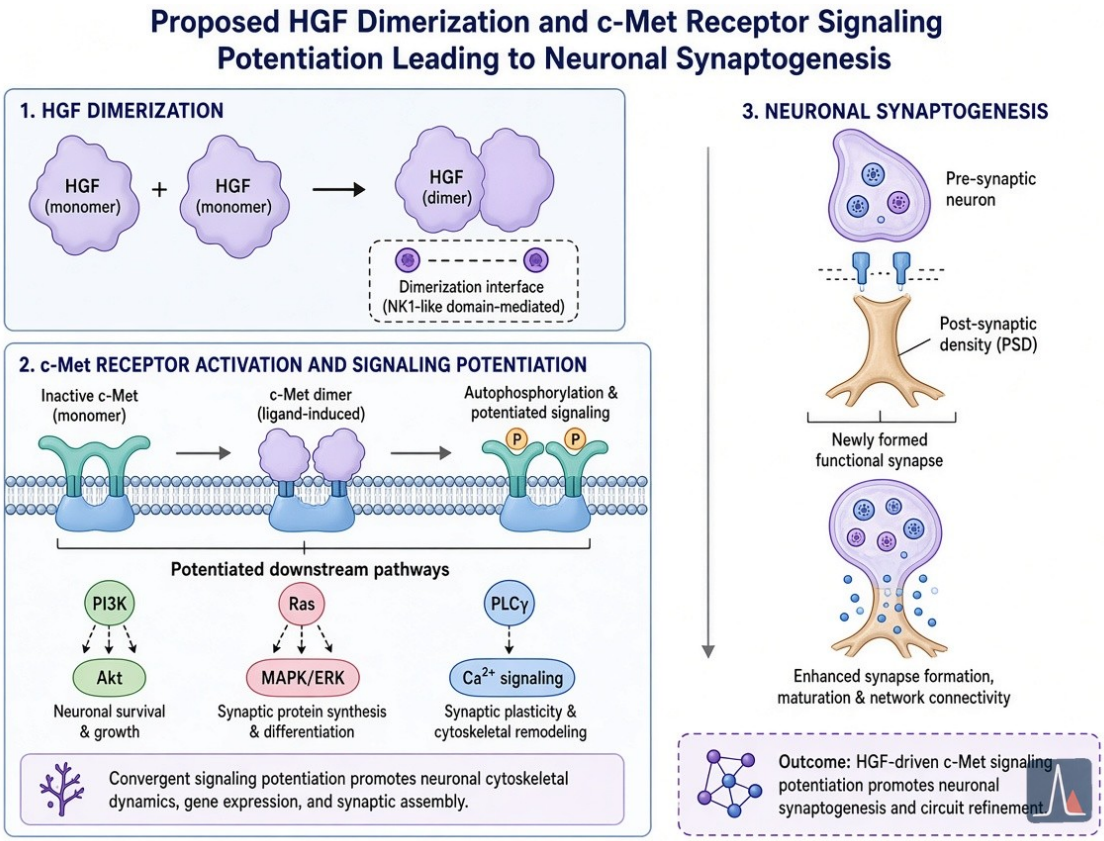
Die Verbindung ist kein direktes HGF-Mimetikum, sondern wurde als allosterischer Potentiator hypothetisiert, der die HGF-Dimerisierung stabilisiert und die Empfindlichkeit der c-Met-Rezeptor-Tyrosinkinase gegenüber endogenem HGF erhöht. Damit liegt die zugehörige Literatur im Bereich der wachstumsfaktorvermittelten dendritischen Arborisierung, Spinogenese und Synaptogenese und nicht im Bereich der direkten Rezeptoragonie, der antimikrobiellen oder mitochondrialen Signalwege anderer katalogisierter Materialien. Sämtliche Katalogmaterialien und zugehörigen Aufzeichnungen sind ausdrücklich ausschließlich für die Laborforschung bestimmt. Die Wiedergabe veröffentlichter präklinischer Befunde ist keine Anleitung zur Anwendung von Forschungsmaterial bei Tieren oder Menschen.

Grundlegende In-vitro-Synaptogenese und vorgeschlagene HGF/c-Met-Studien (in_vitro- und Methodenarbeiten, 2013–2015)

McCoy et al. (2013) berichteten, dass dihexa die Dichte dendritischer Dornen, die Expression synaptischer Marker (Synaptophysin, PSD-95) und die funktionelle synaptische Aktivität (erhöhte Frequenz miniatur-exzitatorischer postsynaptischer Ströme) in primären hippocampalen Neuronenkulturen der Ratte bei pikomolaren Konzentrationen steigerte. Dieselbe Arbeit beschrieb dihexa in ausgewählten Assays zur dendritischen Verzweigung als um Größenordnungen potenter als BDNF. Eine nachfolgende mechanistische Studie (Benoist et al., 2014) schlug vor, dass diese Effekte von einer sättigbaren hochaffinen Bindung an HGF (berichtetes Kd 65 pM), einer Potenzierung der c-Met-Rezeptorphosphorylierung in Gegenwart unterschwelliger HGF-Konzentrationen und einer HGF-abhängigen Streuung von MDCK-Zellen

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

abhingen. Sowohl die pharmakologische Blockade mit einem HGF-Antagonisten als auch c-Met-gerichtete shRNA hoben den Berichten zufolge die spinogenen, synaptogenen und zellstreuenden Antworten auf. Diese Arbeiten führten dihexa zudem als oral wirksam und BBB-gängig in pharmakokinetischen Experimenten an Nagern ein. 1 2



Schema der vorgeschlagenen Potenzierung der HGF/c-Met-Signalübertragung durch dihexa.

dihexa wurde zudem als funktioneller HGF-Ersatz in kleinmolekülgesteuerten Protokollen zur Differenzierung humaner pluripotenter Stammzellen in hepatozytenähnliche Zellen eingesetzt, wobei rekombinantes HGF im abschließenden Reifungsschritt ersetzt und die Expression hepatischer Marker unterstützt wurde. In einem Zebrafisch-Seitenlinienmodell schützte 1 µM dihexa sensorische Haarzellen vor aminoglykosidinduziertem Zelltod, ohne die Toxinaufnahme zu verringern; der Schutz wurde durch einen HGF-Antagonisten oder Inhibitoren nachgeschalteter Kinasen (Akt, TOR, MEK) abgeschwächt, was einen intrazellulären HGF-abhängigen Mechanismus stützt. 3

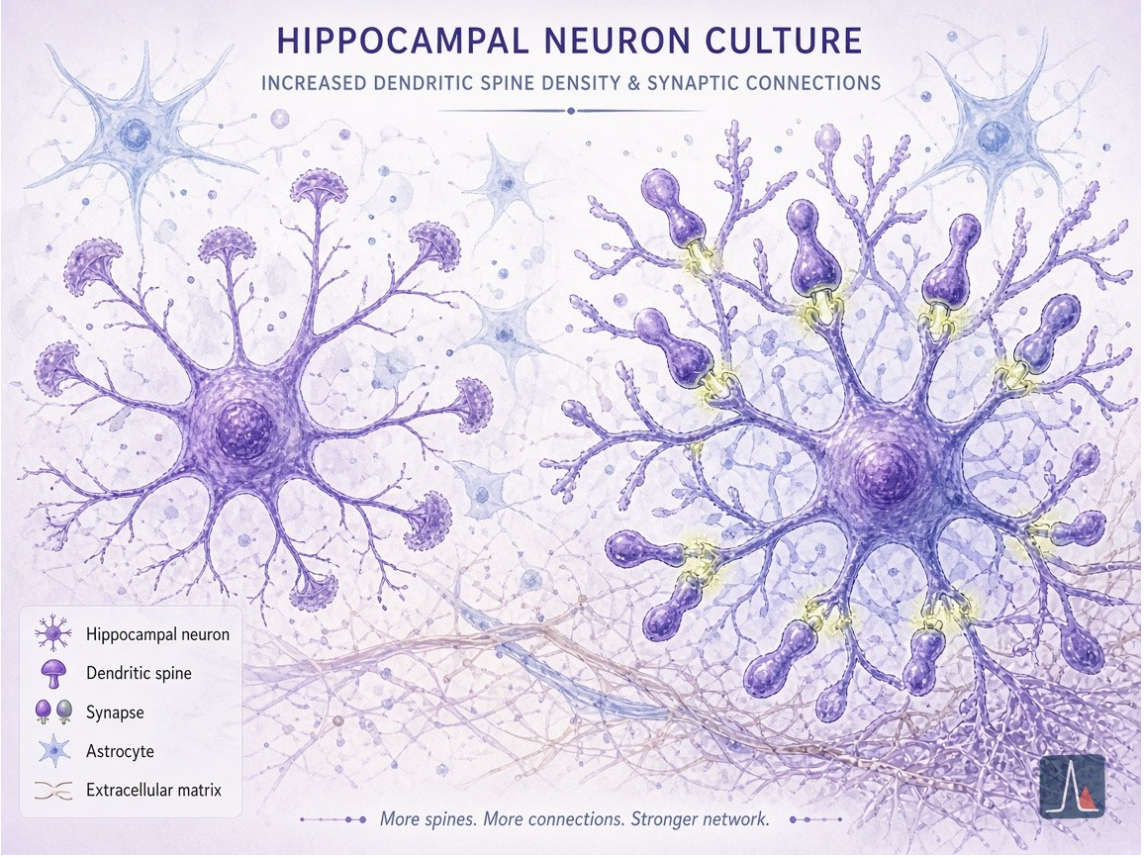
Für die grundlegende mechanistische Arbeit gilt ein wichtiger Kontext zur Datenintegrität. Die Arbeit von Benoist et al. aus dem Jahr 2014 wurde 2025 vom Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics formell zurückgezogen, nachdem eine Untersuchung der Washington State University zu dem Schluss kam, dass bestimmte Abbildungen verfälschte oder erfundene Daten enthielten; die Verantwortung wurde zwei Autoren zugewiesen. Die Entdeckungsarbeit von McCoy et al. aus dem Jahr 2013 trägt einen seit 2021 bestehenden Expression of Concern. Frühere verwandte Arbeiten (2011–2012) derselben Gruppe wurden ebenfalls zurückgezogen. Diese Hinweise widerlegen nicht sämtliche verhaltensbezogenen oder histologischen Beobachtungen, untergraben jedoch erheblich das Vertrauen in den

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

ursprünglich dargestellten Mechanismus der hochaffinen HGF-Bindung und der allosterischen Potenzierung. Eine unabhängige Replikation der präzisen molekularen Interaktion ist daher erforderlich. 4

Präklinische Tiermodelle kognitiver Beeinträchtigung, des Alterns und transgener Neurodegeneration (Tierarbeiten, 2013–2024)

Bei mit scopolamine behandelten Ratten und natürlich gealterten Ratten kehrten orales oder parenterales dihexa Defizite beim Erwerb im Morris water maze und bei der Leistung im Probe-Trial um. Die Effekte im scopolamine-Modell waren dosisabhängig und bei der höheren geprüften oralen Dosis statistisch signifikant; die Leistung gealterter Tiere wurde in Richtung der bei jungen Kontrollen beobachteten Werte wiederhergestellt. Das Fortbestehen des Nutzens Wochen nach Beendigung der Dosierung wurde als mit strukturellem synaptischem Umbau vereinbar interpretiert. Histologische Korrelate umfassten eine erhöhte Immunreaktivität von hippocampalem synaptophysin. 1

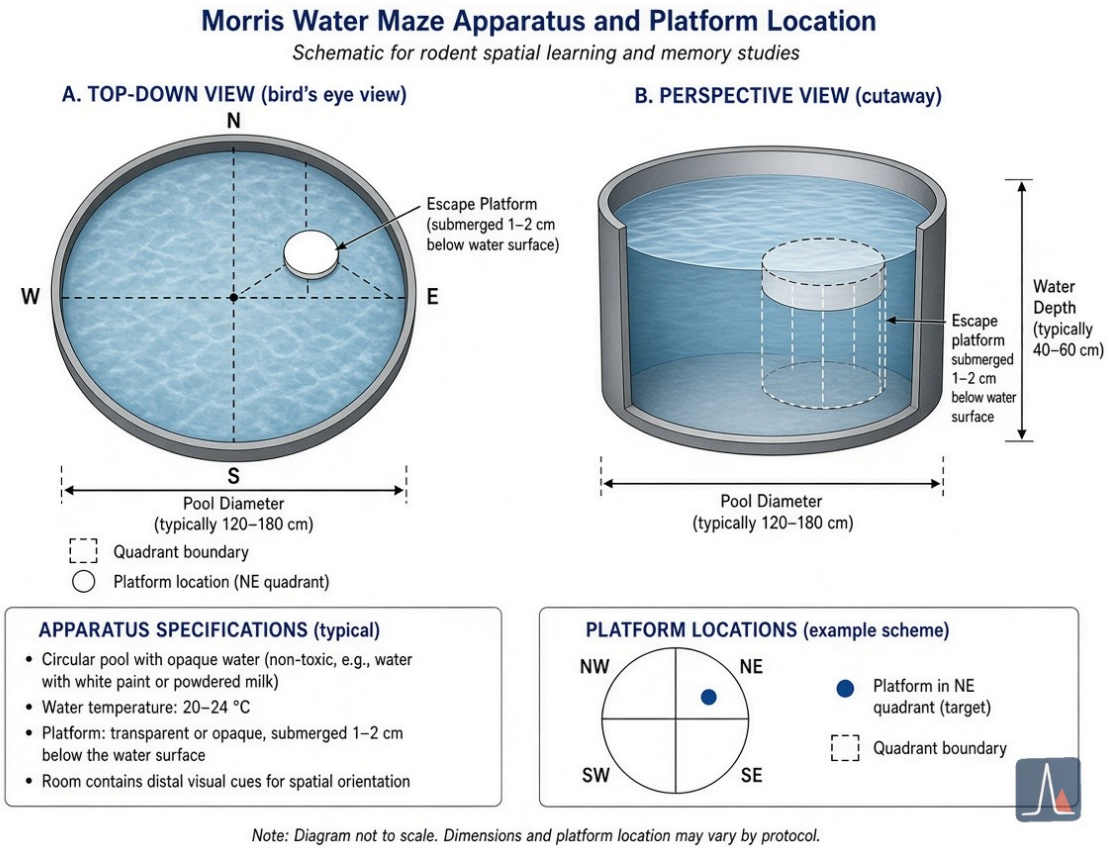


Darstellung einer erhöhten Dichte dendritischer Spines und der Synaptogenese in hippocampalen Neuronen.

Eine unabhängige chinesische Forschungsgruppe (Sun et al., 2021) untersuchte orales dihexa bei APP/PS1-doppeltransgenen Mäusen. Behandelte Tiere zeigten eine verbesserte Escape-Latenz und mehr Plattformüberquerungen im Morris water maze, erhöhte Zahlen kortikaler Neuronen (Nissl-Färbung), erhöhte synaptophysin-Proteinspiegel, eine verringerte Aktivierung von Astrozyten und Mikroglia, gesenkte proinflammatorische Zytokine (IL-1β, TNF-α), erhöhtes antiinflammatorisches IL-10 sowie eine Beteiligung des PI3K/AKT-Signalwegs.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Ein PI3K-Inhibitor (wortmannin) kehrte die antiapoptotischen und antiinflammatorischen histologischen Veränderungen teilweise um, was auf eine Signalwegbeteiligung unabhängig von den zurückgezogenen HGF-Bindungsdaten hindeutet. Diese Befunde stellen eine der wenigen unabhängigen positiven Replikationen eines kognitiven und synaptischen Nutzens in einem transgenen Amyloidmodell dar. 5



Schema des Morris-water-maze-Tests zur Beurteilung des räumlichen Gedächtnisses.

Breitere Modelle haben gemischte Ergebnisse erbracht. In einem Paradigma der Durchtrennung und Reparatur des N. ischiadicus der Ratte verbesserte die adjuvante Gabe von dihexa zusammen mit mesenchymalen Stammzellen oder G-CSF die Funktionsscores von N. peroneus und N. suralis, die Geh-Fußabdruckgrade und verringerte Fußbeugekontrakturen zu späteren Zeitpunkten. Ein Bericht aus dem Jahr 2025 bei Ratten mit wiederholtem leichtem Schädel-Hirn-Trauma beschrieb eine Rettung des Arbeitsgedächtnisses durch zentrale dihexa-Infusion, die durch einen HGF/MET-Antagonisten blockiert wurde, vereinbar mit einer Signalwegbeteiligung in einem Verletzungssetting. Wells et al. (2024) fanden jedoch keinen protektiven Effekt von PNB-0408 gegen Gewichtsverlust, motorische Dysfunktion, kognitive Beeinträchtigung oder striatale Pathologie in einem 3-nitropropionic acid-Rattenmodell Huntington-ähnlicher Neurodegeneration und lieferten damit ein klares negatives Ergebnis in einem Mitochondrientoxin-Paradigma. 6

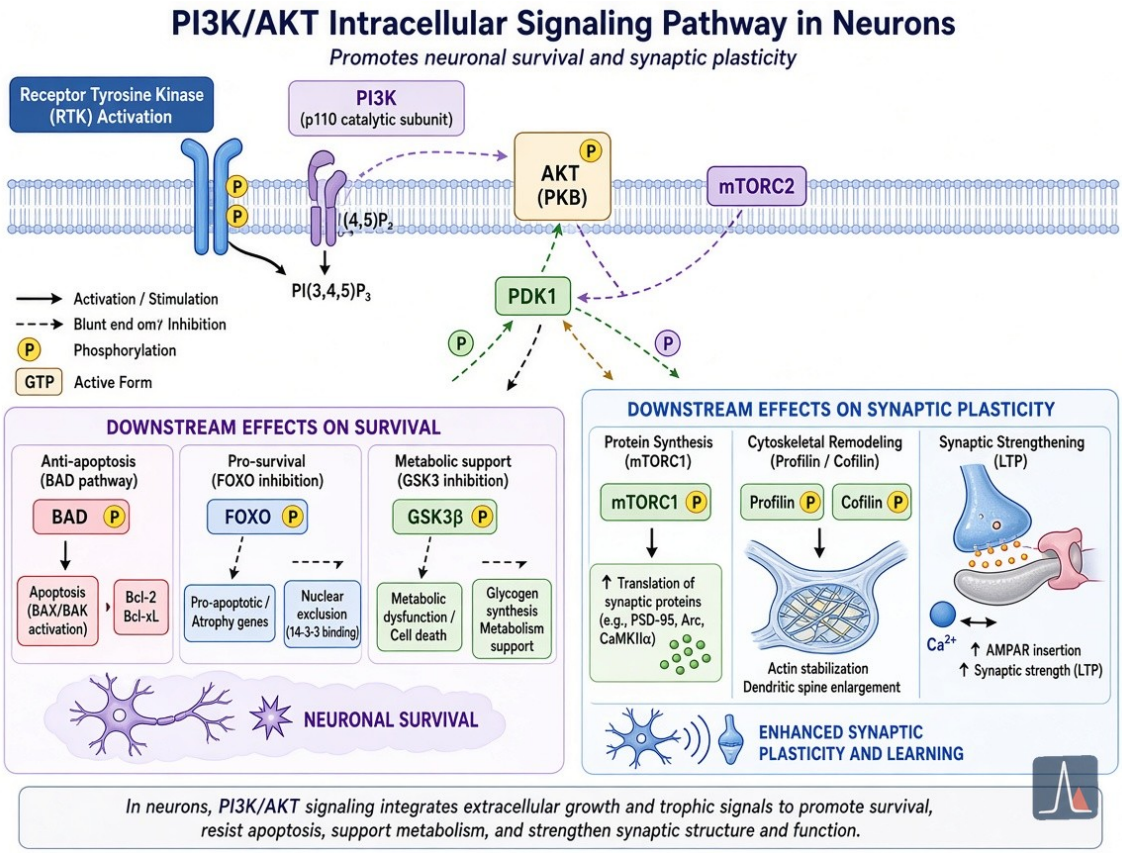
Übersichtsarbeiten, Retraktionen, damit verbundene Versuche klinischer Translation und wiederkehrende Limitationen (review papers, 2015–2026)

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

Vor der Rücknahme erschienene Übersichtsarbeiten (Wright & Harding, 2015) fassten Evidenz zusammen, die die Biologie von AngIV/AT4 (IRAP) im Gehirn mit dem HGF/c-Met-System verknüpft, und schlugen diese Achse als zuvor unzureichend gewürdigtes Ziel bei Alzheimer- und Parkinson-Erkrankungen vor, auf der Grundlage von Rollen bei Neurogenese, Synaptogenese, Zellüberleben und Schutz vor Schädigungen. Eine systematische Übersichtsarbeit von 2018 zur experimentellen AngIV-Literatur kam zu dem Schluss, dass stabilisierte Analoga, einschließlich dihexa, in Tiermodellen kognitiver Defizite konsistente Verbesserungen hervorbrachten, insbesondere bei räumlichen und Vermeidungsaufgaben, mit den stärksten Effekten bei Gabe nahe am Training oder am Test. Literatur nach 2025 erörtert ausdrücklich die Rücknahmen in JPET und die Expression of Concern und stuft die ursprünglichen Behauptungen zur allosterischen HGF-Potenzierung sowie „millions-fold more potent than BDNF“ als Hypothesen ein, deren primäre stützende Daten kompromittiert sind. Eine unabhängige Replikation verhaltensbezogener und histologischer Phänotypen in ausgewählten Modellen (APP/PS1, TBI) ist erschienen, doch das genaue molekulare Ziel und die außergewöhnliche Potenz erfordern eine erneute Validierung nach zeitgemäßen Standards. 7

Die damit verbundene pharmazeutische Entwicklung niedermolekularer HGF-Mimetika (z. B. fosgonimeton) erreichte Phase-2/3-Studien bei leichter bis mittelschwerer Alzheimer-Erkrankung; die LIFT-AD-Studie verfehlte ihren primären globalen statistischen Test und wesentliche sekundäre Endpunkte, was zur Einstellung des Programms führte. Stellungnahmen der FDA zu dihexa acetate vermerken das Fehlen identifizierter Expositionsdaten beim Menschen auf jeglichem Weg sowie das Fehlen von Informationen, die ausreichen, um Sicherheitsrisiken in Compounding-Kontexten zu bewerten. Wiederholt angeführte theoretische Bedenken umfassen die protoonkogene Natur von c-Met (ein Treiber bei mehreren Krebserkrankungen, für die Inhibitoren klinisch eingesetzt werden) und das Fehlen chronischer Toxikologie, Kanzerogenitätsprüfung oder langfristiger Sicherheitsprofilierung bei Nicht-Nagetier-Spezies. Veröffentlichte pharmakokinetische, Biomarker-, physiologische oder klinische Studiendaten am Menschen zu dihexa selbst liegen Stand 2026 nicht vor.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.



PI3K/AKT-Signalweg, der in unabhängigen APP/PS1-Mausstudien impliziert wurde.

Evidenzkontext und wiederkehrende Limitationen

Die indexierte präklinische Literatur zu dihexa konzentriert sich auf Synaptogenese in Zellkultur, die Rettung des räumlichen Gedächtnisses bei Nagern in Defizitmodellen, die histologische Erhaltung von Synapsen und Neuronen sowie die Modulation der Neuroinflammation vor einem APP/PS1-Hintergrund. Positive Signale wurden in Scopolamin-, gealterten Ratten-, APP/PS1-, Haarzell- und leichten TBI-Modellen berichtet, mit einer unabhängigen Replikation unter einem PI3K/AKT-Rahmen. Die zentralen mechanistischen Arbeiten, die eine direkte HGF-Bindung, allosterische Potenzierung und MET-Abhängigkeit etablierten, wurden jedoch 2025 wegen Datenfabrikation zurückgezogen, die grundlegende Verhaltens-/Synaptogenese-Arbeit trägt eine Expression of Concern, und ein klares negatives Ergebnis liegt in einem Huntington-ähnlichen Toxinmodell vor. Die Literatur ist klein, stammt vor den Integritätsbefunden überwiegend aus einem Labor, und es fehlt eine unabhängige breite Replikation der ursprünglichen Potenzbehauptungen.

Wiederkehrende Limitationen umfassen die Abhängigkeit von einem engen Satz labyrinthbasierter kognitiver Tests, bescheidene Gruppengrößen in frühen Studien, begrenzte Dosis–Wirkungs-Beziehungen und Toxikologie bei chronischer Dosierung, das Fehlen von Daten zu Nicht-Nagern oder Primaten, das vollständige Fehlen von Informationen zur Exposition beim Menschen sowie plausible langfristige Sicherheitsfragen im Zusammenhang mit anhaltender Aktivierung von Wachstumsfaktor-Signalwegen. Während dihexa ein interessantes Laborreagenz für die Grundlagenforschung zu synaptischer Plastizität, Angiotensin-IV-Biologie

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.

und HGF/MET-bezogenen Readouts bleibt, belegen diese Unterlagen keine Wirksamkeit, Sicherheit oder translationale Eignung für irgendeine Indikation. Hochwertige, transparente, unabhängige Replikation und moderne mechanistische Studien wären erforderlich, um die ursprünglich vorgebrachten Hypothesen neu zu bewerten. Kein Katalogmaterial darf als Arzneimittel ausgelegt oder außerhalb streng kontrollierter Laborumgebungen verwendet werden.

Quellen

• McCoy AT et al. (2013). Evaluation of metabolically stabilized angiotensin IV analogs as procognitive/antidementia agents. *J Pharmacol Exp Ther*. PMID: 23055539 (expression of concern).
• Benoist CC et al. (2014). The procognitive and synaptogenic effects of angiotensin IV-derived peptides are dependent on activation of the hepatocyte growth factor/c-Met system. *J Pharmacol Exp Ther*. PMID: 25187433 (retracted 2025).
• Sun X et al. (2021). AngIV-Analog Dihexa Rescues Cognitive Impairment and Recovers Memory in the APP/PS1 Mouse via the PI3K/AKT Signaling Pathway. *Brain Sci*. PMID: 34827486.
• Uribe PM et al. (2015). Hepatocyte growth factor mimetic protects lateral line hair cells from aminoglycoside exposure. *Front Cell Neurosci*. PMID: 25674052.
• Wells RG et al. (2024). Effects of an Angiotensin IV Analog on 3-Nitropropionic Acid-Induced Huntington’s Disease-Like Symptoms in Rats. *J Huntingtons Dis*. PMID: 38489193.
• Wright JW, Harding JW (2015). The brain hepatocyte growth factor/c-Met receptor system: a new target for the treatment of Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis*. PMID: 25649658.
• Rücknahmehinweise (2025), *J Pharmacol Exp Ther* (mehrere Arbeiten derselben Arbeitsgruppe).

Zusätzliche Reviews, systematische Synthesen und regulatorische Stellungnahmen zum Compounding aus den Jahren 2015–2026 wurden zur Einordnung von Limitationen, Rücknahmen und dem Fehlen humaner Daten herangezogen. Sämtliche Zitate stammen aus PubMed-indexierter Primär- oder Übersichtsliteratur.

Sämtliche erörterten Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht zur Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht dazu bestimmt, eine Krankheit zu diagnostizieren, zu behandeln, zu heilen oder zu verhüten.

Alle hier besprochenen Informationen und Produkte sind ausschließlich für den Labor- und Forschungsgebrauch bestimmt. Nicht für die Anwendung am Menschen oder in der Veterinärmedizin. Nicht zur Diagnose, Behandlung, Heilung oder Vorbeugung von Krankheiten bestimmt.