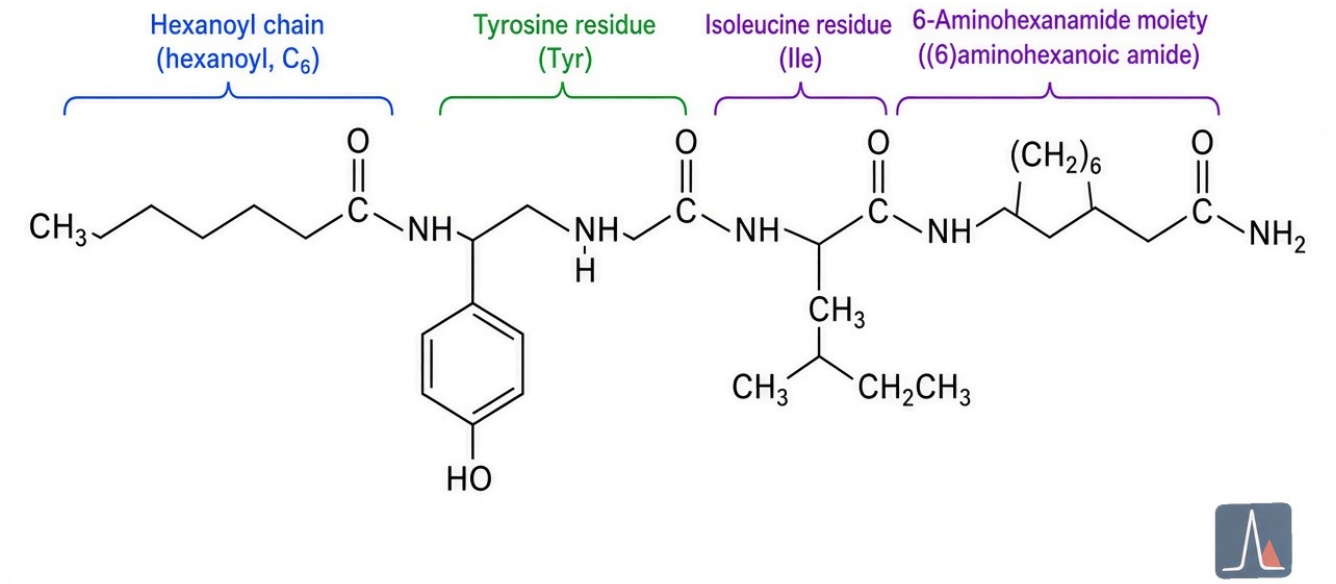
Veröffentlichte Berichte zu Dihexa

22. Oktober 2026

Indexierte Zell- und Tierarbeiten beschreiben dihexa als kurzes, angiotensin-IV-verwandtes Peptidomimetikum, das auf Wirkungen des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-Signalwegs in Modellen kognitiver Beeinträchtigung und Neurodegeneration untersucht wurde, und diese Aufzeichnungen belegen nicht



Veröffentlichte Berichte zu Dihexa

Indexierte Zell- und Tierarbeiten beschreiben dihexa als kurzes, angiotensin-IV-verwandtes Peptidomimetikum, das auf Wirkungen des Hepatozyten-Wachstumsfaktor-(HGF-)Signalwegs untersucht wurde, und diese Aufzeichnungen belegen keine Verwendung von Forschungsvials. ! Molekülstrukturdiagramm von Dihexa Chemische Struktur von N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide (dihexa).

Dihexa ist ausschließlich für die Laborforschung bestimmt. Die Materialien auf dieser Website sind ausschließlich für die Laborforschung bestimmt. Es handelt sich nicht um Arzneimittel. Die Berichterstattung über eine Studie am Menschen ist keine Anleitung, das Forschungsmaterial auf diese Weise zu verwenden.

Chemische Identität und Katalogkontext

Dihexa, systematisch benannt als N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide (auch PNB-0408), ist ein synthetisches Peptidomimetikum, das von der N-terminalen Tripeptidsequenz von angiotensin IV abgeleitet ist. Es wurde an beiden Termini chemisch modifiziert, um die metabolische Stabilität, die Lipophilie und die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke in präklinischen Modellen zu erhöhen und gleichzeitig die mit dem ursprünglichen

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.

angiotensin-IV-Fragment verbundene Aktivität beizubehalten. Im Gegensatz zu größeren Peptid-Katalogeinträgen ist dihexa ein kleines Molekül (etwa 505 Da), das entwickelt wurde, um den schnellen Abbau und die geringe zentrale Penetration zu überwinden, die für unmodifizierte Angiotensinpeptide typisch sind.

Im Katalog von Rierink ist es ausschließlich für die Laborverwendung aufgeführt. Es besteht keine behördliche Zulassung für die therapeutische Anwendung beim Menschen oder bei Tieren, und in der indexierten Literatur sind bis 2026 keine pharmakokinetischen, Sicherheits- oder Wirksamkeitsdaten am Menschen veröffentlicht worden.

Grundlegende präklinische Berichte (in_vitro und Tier, 2013)

Die erste Charakterisierung von dihexa erschien 2013 in einer Arbeit im *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (McCoy et al.). In kultivierten hippokampalen Neuronen wurde berichtet, dass die Verbindung die dendritische Arborisierung und die Synaptogenese bei pikomolaren Konzentrationen fördert. Bei mit Scopolamin behandelten Ratten und bei gealterten Ratten mit spontanem kognitivem Abbau war die systemische oder orale Verabreichung mit einer verbesserten Leistung in der Morris-Wasserlabyrinth-Aufgabe zum räumlichen Lernen und Gedächtnis verbunden. Diese Verhaltensverbesserungen hielten in einigen Experimenten über den Dosierungszeitraum hinaus an, was mit einer Hypothese zur strukturellen Plastizität und nicht mit einer rein akuten pharmakologischen Wirkung vereinbar ist.

Einschränkung: Die Arbeit trägt seit 2021 eine von der Zeitschrift herausgegebene Expression of Concern im Zusammenhang mit Fragen der Datenintegrität, die während einer Untersuchung der Washington State University aufgeworfen wurden. Der Befund wird daher mit diesem ausdrücklichen Vorbehalt dargestellt; er kann nicht als vollständig validierte Primärevidenz behandelt werden. Es waren keine Humandaten enthalten. !Schematische Darstellung des HGF/c-Met-Signalwegs Schematische Darstellung des hypothetischen HGF/c-Met-Signalwegs, der in der frühen dihexa-Literatur untersucht wurde (mechanistische Arbeit später zurückgezogen).

Zurückgezogene mechanistische Charakterisierung (in_vitro, Tier und Methode, 2014)

Eine Folgearbeit von 2014 aus demselben Labor (Benoist et al.) schlug vor, dass die prokognitiven und synaptogenen Wirkungen von dihexa und verwandten Angiotensin-IV-Analoga von einer allosterischen Potenzierung der Bindung des Hepatozyten-Wachstumsfaktors (HGF) an seine Rezeptor-Tyrosinkinase c-Met abhängen. In HEK-293-Zellassays wurde berichtet, dass dihexa mit hoher Affinität an HGF bindet und die c-Met-Phosphorylierung sowie die Zellstreuung bei unterschwelligen HGF-Konzentrationen verstärkt. Kulturen hippokampaler Neuronen zeigten eine erhöhte Dichte dendritischer Dornen und synaptischer Marker; diese Effekte wurden Berichten zufolge durch einen HGF-Antagonisten oder durch gegen c-Met gerichtete shRNA blockiert. In vivo wurde angegeben, dass die intrazerebroventrikuläre Gabe eines HGF-Antagonisten den Nutzen von oralem dihexa für das räumliche Gedächtnis im Morris-Wasserlabyrinth blockiert.

Einschränkung: Diese Arbeit wurde im April 2025 formell zurückgezogen, nachdem Zeitschrift

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 Universität zu dem Schluss gekommen waren, dass mehrere Abbildungen verfälschte oder fabrizierte Daten enthielten. Zwei Autoren wurden als allein verantwortlich identifiziert. Eine verwandte Arbeit von 2012 zu Angiotensin-IV-Analoga als HGF-Modulatoren wurde zeitgleich zurückgezogen. Diese Rücknahmen schwächen die kanonische mechanistische Darstellung, die weithin zitiert worden war, erheblich. Die Befunde werden hier ausschließlich zusammengefasst, um zu dokumentieren, was ursprünglich berichtet und anschließend zurückgezogen wurde; sie stellen keine zuverlässige Evidenz dar. Es wurden keine humanen Endpunkte berichtet. ! Diagramm zu dendritischen Dornen und Synaptogenese Konzeptionelle Darstellung der Bildung dendritischer Dornen und der Synaptogenese, gemessen in Kulturen hippokampaler Neuronen.

Schutz von Haarzellen der Seitenlinie beim Zebrafisch (Tiermodell, 2015)

Uribe et al. (2015) untersuchten dihexa bei larvalen Zebrafischen, einem Modellsystem für die Toxikologie sensorischer Haarzellen. Die Exposition gegenüber Aminoglykosid-Antibiotika verursacht einen raschen Haarzelltod in den Neuromasten der Seitenlinie. Die gleichzeitige Behandlung mit dihexa (optimale Konzentration etwa 1 µM) bewirkte einen robusten, dosisabhängigen Schutz dieser mechanosensorischen Zellen. Der Schutzeffekt wurde durch einen HGF-Antagonisten (6-AH) und durch nachgeschaltete Signalweghemmer von Akt, TOR und MEK teilweise abgeschwächt, was mit einer Beteiligung HGF-bezogener intrazellulärer Signalübertragung vereinbar ist. Strukturelle Modifikationen am N-Terminus von dihexa hoben die Aktivität auf, was auf eine Zielspezifität hindeutet.

Einschränkung: Hierbei handelt es sich um einen nicht-säugetierbezogenen Assay des larvalen Sinnesepithels, der auf akute Ototoxizität und nicht auf Kognition des zentralen Nervensystems oder chronische Neurodegeneration ausgerichtet ist. Ergebnisse in Neuromasten von Fischen lassen sich nicht zwangsläufig auf Hirngewebe von Säugetieren oder menschliche Patienten übertragen. Es wurden keine verhaltensbezogenen oder kognitiven Endpunkte erhoben. ! Schema des Morris water maze Schematische Darstellung der Morris-water-maze-Apparatur, die in mehreren Studien zum räumlichen Gedächtnis von Nagern mit dihexa eingesetzt wurde.

Kognitive Rettung im transgenen Alzheimer-Mausmodell (Tiermodell, 2021)

Ein unabhängiges Labor berichtete über Befunde mit dihexa im doppelt-transgenen APP/PS1-Mausmodell der Amyloidpathologie (Sun et al., *Brain Sciences*, 2021). Eine orale oder systemische Verabreichung war mit verbessertem räumlichem Lernen und verbesserter Gedächtnisretention im Morris water maze im Vergleich zu vehikelbehandelten APP/PS1-Kontrollen assoziiert. Die histologische Analyse zeigte eine erhöhte neuronale Dichte in Hippocampus und Cortex (Nissl-Färbung), eine erhöhte Synaptophysin-Immunreaktivität, eine verminderte Aktivierung von Astrozyten und Mikroglia, erniedrigte proinflammatorische Zytokine (IL-1β, TNF-α) sowie erhöhtes antiinflammatorisches IL-10. Western blots wiesen auf eine Aktivierung des PI3K/AKT-Signalwegs hin; die pharmakologische Hemmung von PI3K mit wortmannin kehrte mehrere antiinflammatorische und antiapoptotische Effekte um. Es wurde zudem berichtet, dass die Gewebespiegel von angiotensin IV nach der Behandlung mit dihexa anstiegen.

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.

Einschränkung: Hierbei handelt es sich um ein transgenes Mausmodell mit gezielter Überexpression von mutiertem humanem Amyloid-Vorläuferprotein und Presenilin-1. Die Effekte sind daher modellspezifisch und lassen sich möglicherweise nicht auf die sporadische, spät beginnende Erkrankung des Menschen oder andere neurodegenerative Kontexte verallgemeinern. Die Gruppengrößen waren begrenzt, und die langfristige Sicherheit oder Tumorigenität (angesichts der mitogenen Natur der HGF/c-Met-Signalübertragung) wurde nicht bewertet. Es wurden keine Human-Daten vorgestellt. !Diagramm zur Neuroinflammation im Hirngewebe Konzeptionelle Darstellung der glialen Aktivierung und des neuronalen Erhalts, die in Hirnschnitten transgener Mäuse beurteilt wurden.

Periphere Nervenverletzung und gemischte Toxinmodelle (Tiermodelle, 2021 und 2024)

In einem Rattenmodell mit Durchtrennung und Reparatur des Nervus ischiadicus war dihexa allein oder in Kombination mit mesenchymalen Stammzellen oder Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor mit einer beschleunigten funktionellen motorischen Erholung 8–16 Wochen nach der Verletzung assoziiert (Weiss et al., 2021). Die Verbesserungen waren in den Kombinationsarmen am ausgeprägtesten; die Effekte der dihexa-Monotherapie ließen sich weniger klar abgrenzen.

Umgekehrt fand eine unabhängige Studie aus dem Jahr 2024 in einem 3-nitropropionic acid (3-NP)-Rattenmodell, das darauf abzielte, eine Huntington-ähnliche striatale metabolische Beeinträchtigung sowie motorische/kognitive Defizite nachzubilden, keinen protektiven Effekt von PNB-0408 (Wells et al.). Systemisches 3-NP führte zu Gewichtsverlust, beeinträchtigtem räumlichem Lernen und ausgeprägter motorischer Dysfunktion. Eine Behandlung mit Dihexa über mehrere Dosen und Schemata hinweg schwächte keinen dieser Endpunkte oder die zugehörige Histopathologie ab. Die Autoren schlossen, dass dihexa in diesem besonderen Toxinmodell möglicherweise nicht wirksam ist, und forderten eine weitere Bewertung in alternativen Systemen.

Einschränkung: Beide Studien sind chirurgische oder Toxinmodelle an Nagern mit inhärenter Variabilität der Läsionsschwere, kleinen bis moderaten Gruppengrößen und ohne direktes humanes Korrelat. Das Nullergebnis im Huntington-ähnlichen Modell verdeutlicht, dass ein präklinischer Nutzen nicht über alle Neurodegenerationsparadigmen hinweg universell ist. Es liegen keine Daten zur klinischen Translation vor.

Einsatz in Protokollen zur Stammzell-Hepatozyten-Differenzierung (in_vitro-Methode, ab 2015)

Mehrere unabhängige Stammzelllabore haben dihexa als funktionellen Ersatz für rekombinantes HGF bei der gerichteten Differenzierung humaner induzierter pluripotenter Stammzellen zu hepatozytenähnlichen Zellen eingesetzt. In Medien der Reifungsphase unterstützte dihexa die Expression hepatischer Marker und funktionelle Messwerte (Albuminssekretion, Glykogenspeicherung, Cytochromaktivität), wo andernfalls exogenes HGF erforderlich wäre. Diese Protokolle behandeln dihexa als praktischen, stabilen niedermolekularen Ersatz und nicht als direkte mechanistische Sonde der Plastizität des zentralen Nervensystems.

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.

Einschränkung: Es handelt sich um kontrollierte In-vitro-Differenzierungsassays mit humanen Zellen in Kultur. Sie belegen den Nutzen als Laborreagenz, behandeln jedoch keine neurologischen, kognitiven oder systemischen Sicherheitsfragen.

Narrative Übersichtsarbeiten zum Angiotensin IV-/HGF-/c-Met-System des Gehirns (Review, 2015–2026)

Mehrere narrative Übersichtsarbeiten, vorwiegend aus der ursprünglichen Forschungsgruppe oder unter Bezug auf deren Werk, haben die zerebrale HGF/c-Met-Signalübertragung als plausibles Ziel für die synaptische Reparatur bei der Alzheimer-Krankheit und verwandten Erkrankungen positioniert. Diese Synthesen betonen die Rollen des Signalwegs bei Mitogenese, Motogenese, Neurogenese und Synaptogenese. Spätere unabhängige Übersichtsarbeiten (einschließlich orthopädischer Artikel und Artikel im Peptidkontext aus dem Jahr 2026) weisen auf die Knappheit klinischer Daten, die Retraktion grundlegender Arbeiten zum Mechanismus und die theoretische Sorge hin, dass eine chronische Potenzierung eines mitogenen Rezeptors, der mit mehreren Krebserkrankungen in Verbindung gebracht wird, ein onkogenes Risiko bergen könnte – eine Hypothese, die in Langzeitstudien ungetestet bleibt. Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2018 zu kognitiven Effekten von angiotensin IV und angiotensin-(1-7) erfasste überwiegend positive Gedächtnisbefunde bei Nagern, hob jedoch hervor, dass die direkte intrazerebroventrikuläre Gabe nahe dem Lernzeitpunkt häufig wirksamer war als systemische Wege.

Einschränkung: Alle sind sekundäre Synthesen. Sie stellen präklinische Beobachtungen zusammen und erkennen ausdrücklich das Fehlen von Daten aus Studien am Menschen sowie die Auswirkungen von Retraktionen auf die mechanistische Belastbarkeit an. Es werden keine neuen experimentellen Ergebnisse vorgelegt.

Zusammenfassung der Evidenz und des Forschungskontexts

Die indexierte Literatur zu dihexa besteht ausschließlich aus Zellkulturstudien, Studien an larvalen Zebrafischen, Stammzelldifferenzierungsstudien und Nagerstudien mit Schwerpunkt auf HGF/c-Met-bezogener Signalübertragung, Synaptogenese, Neuroprotektion und verhaltensbezogenen Maßen des räumlichen Gedächtnisses. Positive Assoziationen mit der Dichte dendritischer Dornen, der Expression synaptischer Proteine, verminderter Neuroinflammation und verbesserter Leistung im Morris-Wasserlabyrinth erscheinen in mehreren Berichten, insbesondere in der unabhängigen APP/PS1-Mausstudie von 2021, die PI3K/AKT und nicht allein den retrahierten HGF-Mechanismus implizierte. Eine unabhängige Toxinmodellstudie von 2024 ergab jedoch ein klares Nullergebnis, und die beiden am häufigsten zitierten Arbeiten, die orale Aktivität/Synaptogenese (2013) beziehungsweise die HGF/c-Met-Abhängigkeit (2014) belegten, tragen eine Expression of Concern beziehungsweise eine vollständige Retraktion wegen Datenfälschung.

Es existieren keine in PubMed indexierten klinischen Studien am Menschen, keine pharmakokinetischen Studien und keine langfristigen Sicherheitsbewertungen. Recherchen in ClinicalTrials.gov und Stellungnahmen der FDA bestätigen das Fehlen registrierter Daten zur Exposition beim Menschen. Theoretische Risiken im Zusammenhang mit der Potenzierung einer Rezeptor-Tyrosinkinase, die für Zellproliferation, Migration und Angiogenese in der Krebsbiologie zentral ist, sind für keine Dauer und keine Population adressiert worden.

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.

Diese präklinischen Beobachtungen stellen selbst dann, wenn sie innerhalb ihrer spezifischen Modelle günstig ausfallen, keinen Nachweis dar, dass dihexa bei Menschen analoge Wirkungen hervorruft, und sie begründen auch keinen sicheren oder wirksamen Übertragungsweg vom Labor zum Menschen. Die hier zusammengefassten Unterlagen sind Studienberichte mit ausdrücklichen Einschränkungen hinsichtlich Methodik, Modellspezifität, Replikation und Datenintegrität. Sie können nicht extrapoliert werden, um die Verwendung von Forschungsmaterial aus dem Katalog außerhalb kontrollierter Laborumgebungen zu stützen. Weitere unabhängige, transparente Replikation in unterschiedlichen Modellen sowie eine rigorose mechanistische Neubewertung nach der Retraktion wären erforderlich, bevor stärkere Schlussfolgerungen gezogen werden könnten.

Quellen

• McCoy AT et al. (2013). Evaluation of metabolically stabilized angiotensin IV analogs as procognitive/antidementia agents. *J Pharmacol Exp Ther* 344(1):141-54. PMID: 23055539. (Expression of Concern 2021).
• 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* 351(2):390-402. (Retracted 2025).
• Uribe PM et al. (2015). Hepatocyte growth factor mimetic protects lateral line hair cells from aminoglycoside exposure. *Front Cell Neurosci* 9:3. PMID: 25674052. DOI: 10.3389/fncel.2015.00003.
• 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* 11(11):1487. PMID: 34827486. PMCID: PMC8615599. DOI: 10.3390/brainsci11111487.
• Weiss JB et al. (2021). Stem cell, Granulocyte-Colony Stimulating Factor and/or Dihexa to promote limb function recovery in a rat sciatic nerve damage-repair model. *Ann Med Surg (Lond)* 71:102917. PMID: 34703584.
• 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* 13(1):55-66. PMID: 38489193. DOI: 10.3233/JHD-231507.
• 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* 45(4):985-1000. PMID: 25649658. DOI: 10.3233/JAD-142814.
• Zusätzliche Übersichtsarbeiten und Protokollpublikationen (2015–2026), die dihexa im Zusammenhang mit der Stammzelldifferenzierung zitieren oder angiotensin IV-Analoga überblicken, wurden zur Kontextualisierung herangezogen.

Sämtliche Zitate wurden PubMed/Europe PMC oder Zeitschriftenwebsites entnommen. Sie werden nachdrücklich aufgefordert, den aktuellen PubMed- oder Zeitschrifteneintrag auf Retraktionshinweise, Expressions of Concern und den Volltext zu prüfen.

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

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.