Informes publicados sobre Dihexa

25 de octubre de 2026

Los trabajos indexados en células y animales describen dihexa como un análogo sintético de la angiotensina IV estudiado mediante lecturas de factor de crecimiento de hepatocitos y de sinaptogénesis, distinto de la literatura nootrópica sobre fragmentos de ACTH, relacionada con la tuftsina y de tripéptidos alre

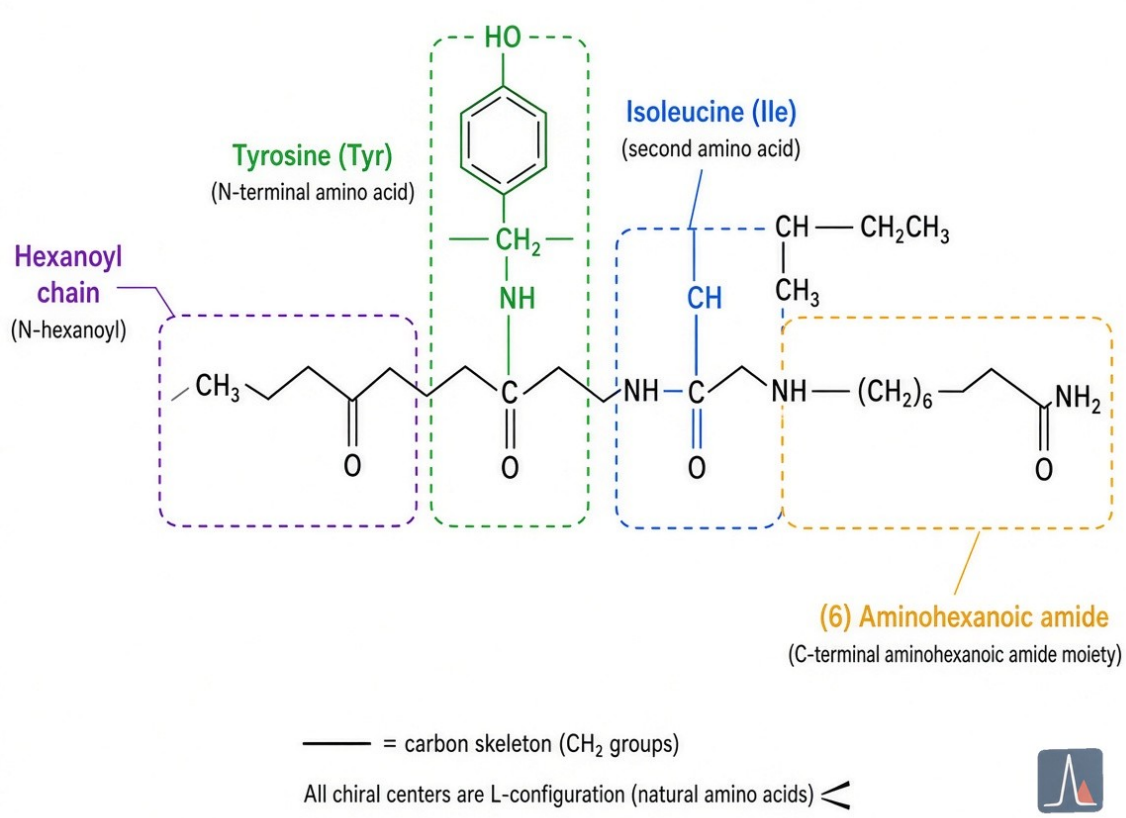
Informes publicados sobre Dihexa

Los trabajos indexados en células y animales describen dihexa como un análogo sintético de la angiotensina IV estudiado mediante lecturas de factor de crecimiento de hepatocitos y de sinaptogénesis, distinto de la literatura nootrópica sobre fragmentos de ACTH, relacionada con la tuftsina y de tripéptidos ya resumida. Esos registros no establecen el uso en viales de investigación. Dihexa se destina exclusivamente a la investigación de laboratorio.

Identidad química y contexto del catálogo

Dihexa (N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide; PNB-0408; CAS 1401708-83-5) es un peptidomimético estabilizado metabólicamente, derivado del núcleo Tyr-Ile de la angiotensina IV (AngIV). La hexanoilación N-terminal y la modificación C-terminal con ácido 6-aminohexanoico se introdujeron para mejorar la resistencia a las peptidasas, la biodisponibilidad oral y la penetración de la barrera hematoencefálica, conservando el farmacóforo asociado a la actividad procognitiva en las primeras investigaciones sobre AngIV. En el catálogo de Rierink se sitúa entre los compuestos experimentales explorados mediante lecturas neurotróficas y de plasticidad sináptica, distinto de los análogos de ACTH(4-10) como Semax, los heptapéptidos relacionados con la tuftsina, los péptidos de origen pineal como Pinealon o Epithalon, y los tripéptidos antiinflamatorios cortos como KPV.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.



Estructura química de dihexa (N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide).

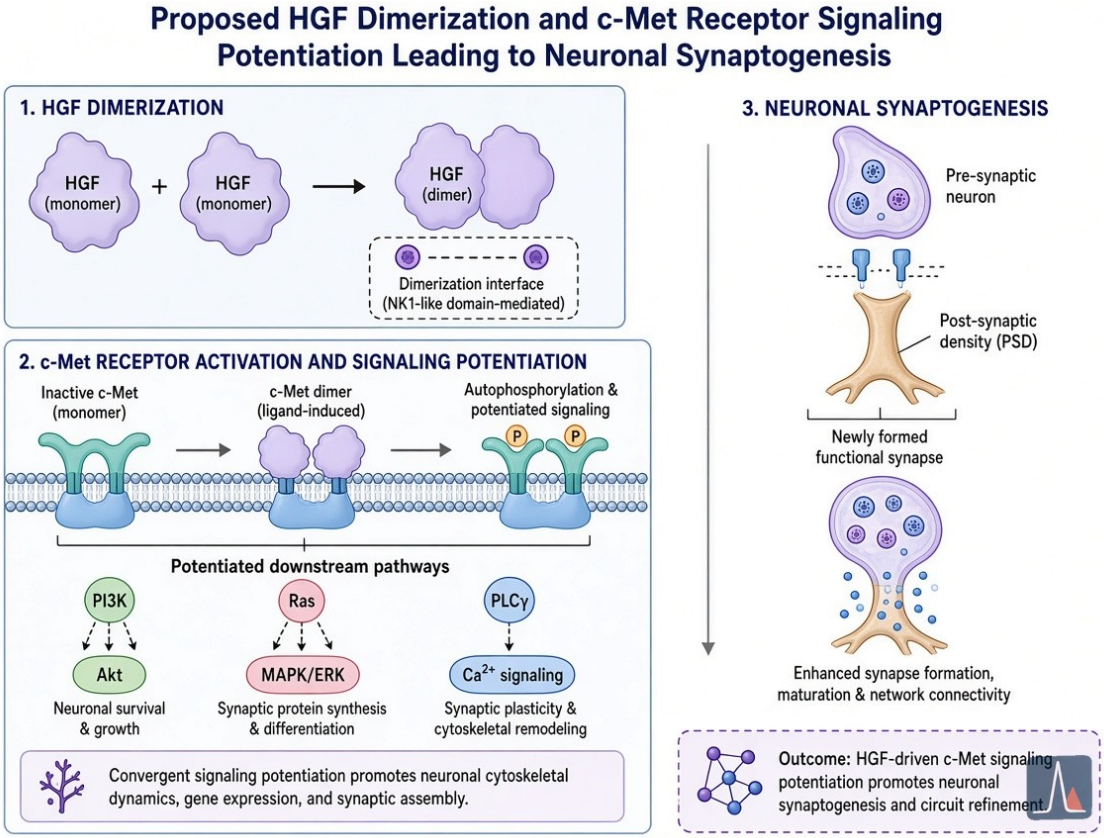
El compuesto no es un mimético directo de HGF, sino que se hipotetizó que actuaba como un potenciador alostérico que estabiliza la dimerización de HGF y aumenta la sensibilidad de la tirosina cinasa del receptor c-Met al HGF endógeno. Esto sitúa su bibliografía en el ámbito de la arborización dendrítica, la espinogénesis y la sinaptogénesis mediadas por factores de crecimiento, y no en el agonismo directo del receptor ni en las vías antimicrobianas o mitocondriales de otros materiales catalogados. Todos los materiales del catálogo y los registros asociados se destinan de forma explícita únicamente a la investigación de laboratorio. La comunicación de hallazgos preclínicos publicados no constituye una orientación para utilizar ningún material de investigación en animales o personas.

Sinaptogénesis in vitro fundacional y estudios propuestos de HGF/c-Met (artículos in_vitro y metodológicos, 2013–2015)

McCoy et al. (2013) informaron de que dihexa aumentaba la densidad de espinas dendríticas, la expresión de marcadores sinápticos (sinaptofisina, PSD-95) y la actividad sináptica funcional (frecuencia elevada de corrientes postsinápticas excitadoras miniatura) en cultivos primarios de neuronas hipocampales de rata a concentraciones picomolares. El mismo trabajo describió dihexa como órdenes de magnitud más potente que BDNF en ensayos seleccionados de ramificación dendrítica. Un estudio mecanístico posterior (Benoist et al., 2014) propuso que estos efectos dependían de una unión saturable de alta afinidad a HGF (Kd notificada 65 pM), de la potenciación de la fosforilación del receptor c-Met en presencia de concentraciones subumbrales de HGF y de la dispersión de células MDCK dependiente de HGF. Tanto el bloqueo

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

farmacológico con un antagonista de HGF como el shRNA dirigido a c-Met abolieron, según se informó, las respuestas espinogénicas, sinaptogénicas y de dispersión celular. Estos artículos también presentaron dihexa como activo por vía oral y permeable a la BBB en experimentos farmacocinéticos en roedores. 1 2



Esquema de la potenciación propuesta de la señalización HGF/c-Met por dihexa.

Dihexa se ha empleado además como sustituto funcional de HGF en protocolos impulsados por moléculas pequeñas para la diferenciación de células madre pluripotentes humanas en células de tipo hepatocito, en sustitución del HGF recombinante en la etapa final de maduración y con apoyo a la expresión de marcadores hepáticos. En un modelo de línea lateral de pez cebra, 1 µM de dihexa protegió las células ciliadas sensoriales de la muerte inducida por aminoglucósidos sin reducir la captación de la toxina; la protección se atenuó mediante un antagonista de HGF o inhibidores de cinasas posteriores (Akt, TOR, MEK), lo que respalda un mecanismo intracelular dependiente de HGF. 3

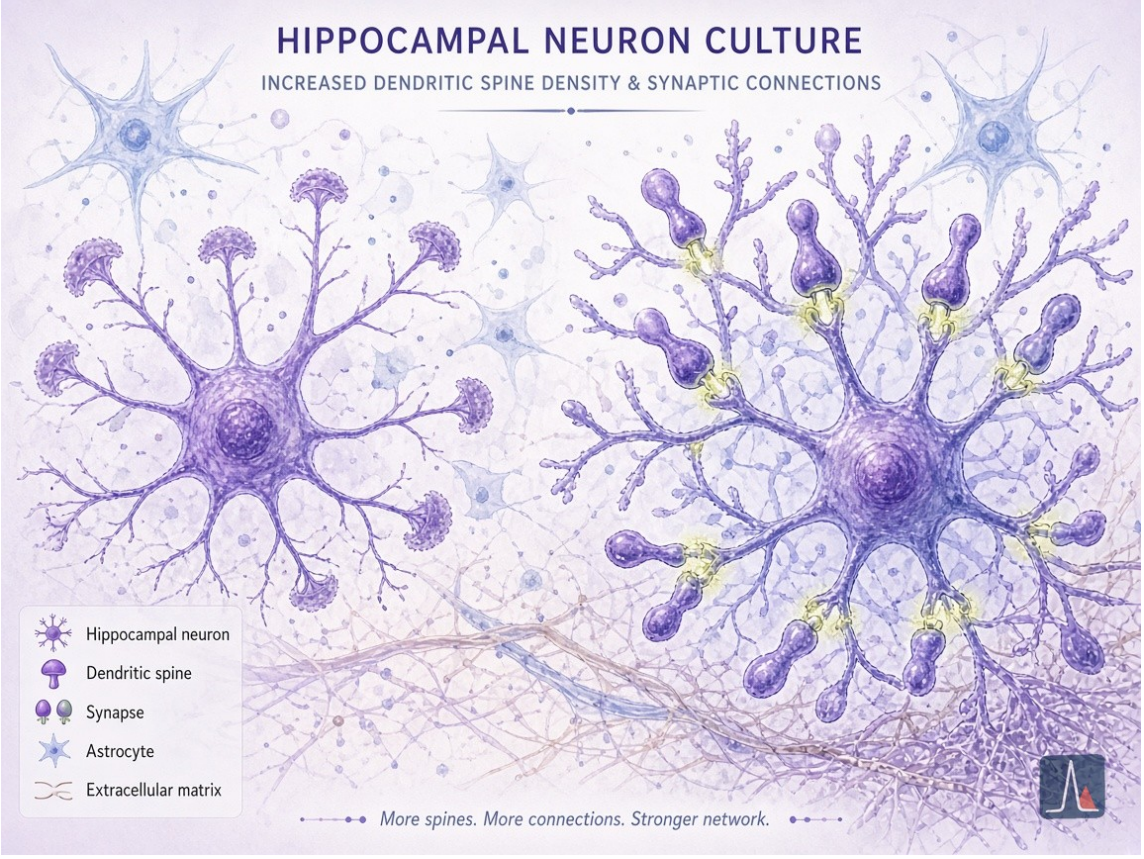
Al trabajo mecanístico fundacional se le aplica un contexto importante de integridad de los datos. El artículo de Benoist et al. de 2014 fue retractado formalmente por el Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics en 2025, después de que una investigación de la Washington State University concluyera que figuras concretas contenían datos falsificados o fabricados; la responsabilidad se atribuyó a dos autores. El artículo de descubrimiento de McCoy et al. de 2013 lleva una expresión de preocupación persistente emitida en 2021. Artículos relacionados anteriores (2011–2012) del mismo grupo también fueron retractados. Estos avisos no refutan todas las observaciones conductuales o histológicas, pero menoscaban de forma sustancial la confianza en el mecanismo original de unión de alta afinidad a HGF y de

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

potenciación alostérica tal como se presentó originalmente. Por tanto, se requiere una replicación independiente de la interacción molecular precisa. 4

Modelos animales preclínicos de deterioro cognitivo, envejecimiento y neurodegeneración transgénica (artículos con animales, 2013–2024)

En ratas tratadas con escopolamina y en ratas envejecidas de forma natural, la dihexa oral o parenteral revirtió los déficits en la adquisición del laberinto acuático de Morris y en el rendimiento en la prueba de sonda. Los efectos en el modelo de escopolamina fueron dependientes de la dosis y estadísticamente significativos con la dosis oral más alta ensayada; el rendimiento en los animales envejecidos se restableció hacia los niveles observados en los controles jóvenes. La persistencia del beneficio semanas después del cese de la dosificación se interpretó como compatible con una remodelación sináptica estructural. Los correlatos histológicos incluyeron una inmunorreactividad elevada de sinaptofisina hipocampal. 1

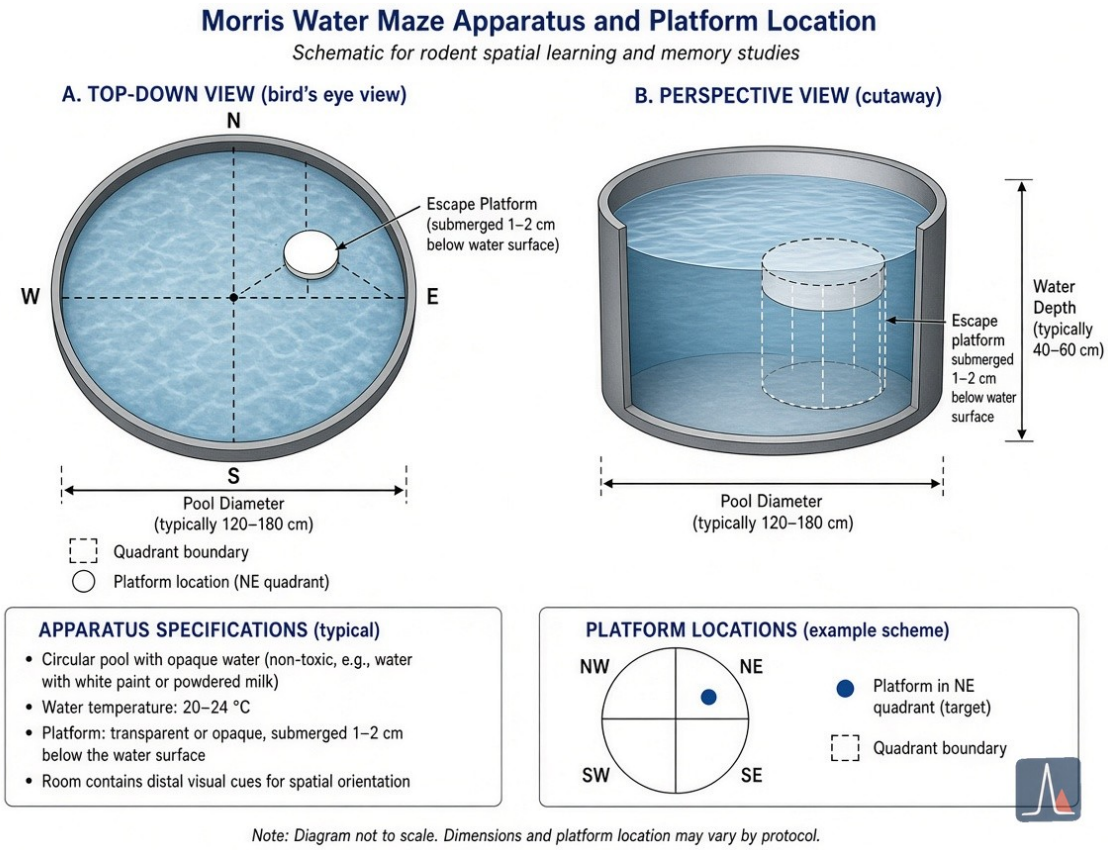


Representación del aumento de la densidad de espinas dendríticas y de la sinaptogénesis en neuronas hipocampales.

Un grupo de investigación chino independiente (Sun et al., 2021) evaluó la dihexa oral en ratones doble transgénicos APP/PS1. Los animales tratados mostraron una mejora de la latencia de escape y de los cruces de la plataforma en el laberinto acuático de Morris, un aumento del recuento de neuronas corticales (tinción de Nissl), niveles elevados de proteína sinaptofisina, una reducción de la activación de astrocitos y microglía, una disminución de las citocinas

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

proinflamatorias (IL-1β, TNF-α), un aumento de la IL-10 antiinflamatoria y la participación de la vía PI3K/AKT. Un inhibidor de PI3K (wortmannin) revirtió parcialmente los cambios histológicos antiapoptóticos y antiinflamatorios, lo que sugiere una implicación de la vía independiente de los datos retractados de unión a HGF. Estos hallazgos aportan una de las pocas replicaciones positivas independientes del beneficio cognitivo y sináptico en un modelo transgénico de amiloide. 5



Esquema de la prueba del laberinto acuático de Morris para la evaluación de la memoria espacial.

Modelos más amplios han producido resultados mixtos. En un paradigma de sección y reparación del nervio ciático en rata, la administración coadyuvante de dihexa con células madre mesenquimales o G-CSF mejoró las puntuaciones de función de los nervios peroneo y sural, los grados de la huella de la marcha y redujo las contracturas en flexión del pie en momentos posteriores. Un informe de 2025 en ratas con traumatismo craneoencefálico leve repetido describió un rescate de la memoria de trabajo con infusión central de dihexa que fue bloqueado por un antagonista de HGF/MET, compatible con la participación de la vía en un contexto de lesión. Sin embargo, Wells et al. (2024) no hallaron efecto protector de PNB-0408 frente a la pérdida de peso, la disfunción motora, el deterioro cognitivo o la patología estriatal en un modelo en rata de neurodegeneración de tipo Huntington inducido por ácido 3-nitropropiónico, lo que aporta un resultado negativo claro en un paradigma de toxina mitocondrial. 6

Revisiones, retractaciones, intentos relacionados de traslación

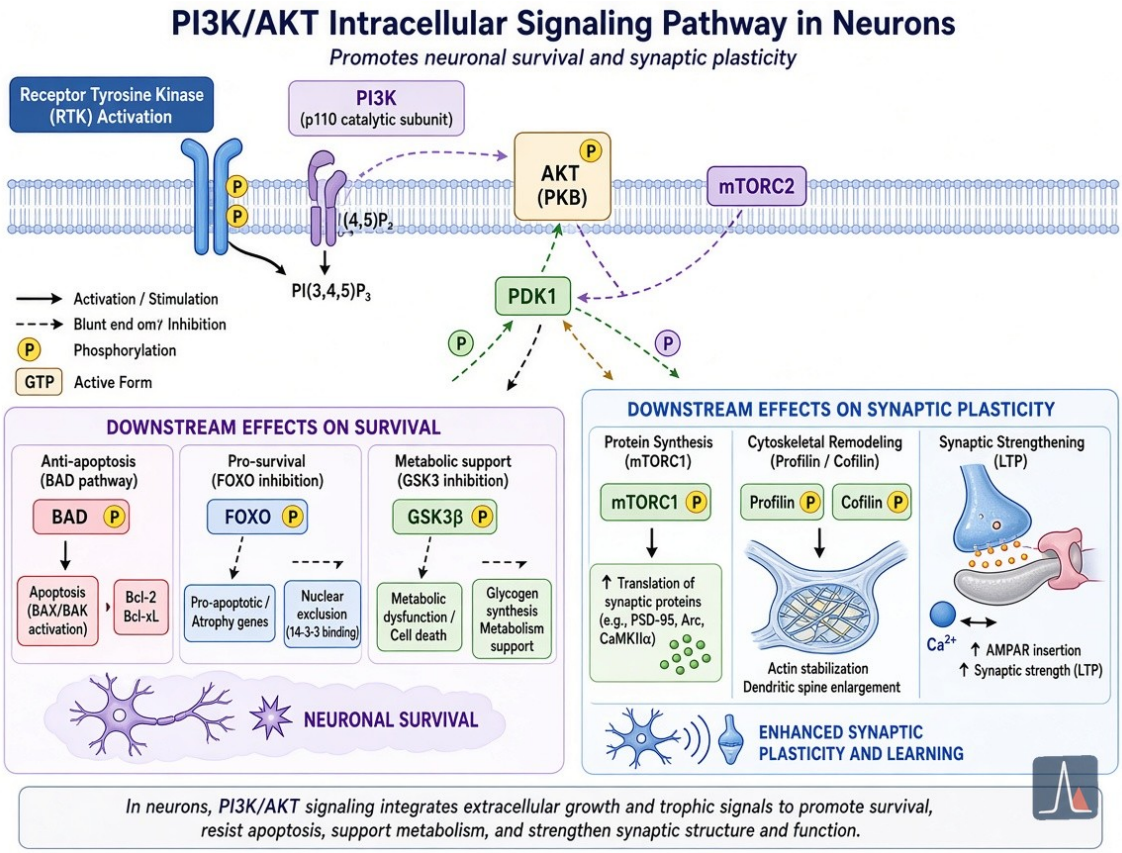
Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

clínica y limitaciones recurrentes (artículos de revisión, 2015–2026)

Las revisiones previas a la retractación (Wright & Harding, 2015) sintetizaron la evidencia que vincula la biología cerebral de AngIV/AT4 (IRAP) con el sistema HGF/c-Met y propusieron este eje como una diana anteriormente infravalorada para las enfermedades de Alzheimer y de Parkinson, sobre la base de sus funciones en la neurogénesis, la sinaptogénesis, la supervivencia celular y la protección frente a agresiones. Una revisión sistemática de 2018 de la literatura experimental sobre AngIV concluyó que los análogos estabilizados, incluido dihexa, produjeron mejoras consistentes en modelos animales de déficit cognitivo, en particular en tareas espaciales y de evitación, con los efectos más intensos cuando se administraban cerca del entrenamiento o de la evaluación. La literatura posterior a 2025 aborda explícitamente las retractaciones de JPET y la expresión de preocupación, y reclasifica las afirmaciones originales de potenciación alostérica de HGF y de ser «millones de veces más potente que BDNF» como hipótesis cuyos principales datos de apoyo están comprometidos. Ha aparecido una replicación independiente de fenotipos conductuales e histológicos en modelos seleccionados (APP/PS1, TBI), pero la diana molecular precisa y la potencia extraordinaria requieren una validación nueva conforme a los estándares contemporáneos. 7

El desarrollo farmacéutico relacionado de miméticos de HGF de molécula pequeña (p. ej., fosgonimeton) alcanzó ensayos de fase 2/3 en la enfermedad de Alzheimer de leve a moderada; el ensayo LIFT-AD no superó su prueba estadística global primaria ni los criterios secundarios clave, lo que condujo a la interrupción del programa. Las declaraciones de la FDA sobre dihexa acetate señalan la ausencia de datos identificados de exposición humana por cualquier vía y la falta de información suficiente para evaluar los riesgos de seguridad en contextos de formulación magistral. Las preocupaciones teóricas citadas de forma reiterada incluyen la naturaleza protooncogénica de c-Met (un impulsor en múltiples cánceres para los que hay inhibidores en uso clínico) y la ausencia de toxicología crónica, carcinogenicidad o perfiles de seguridad a largo plazo en especies no roedoras. No existen, a fecha de 2026, datos publicados de farmacocinética humana, biomarcadores, fisiología ni ensayos clínicos relativos a dihexa en sí.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.



Vía PI3K/AKT implicada en estudios independientes en ratones APP/PS1.

Contexto de la evidencia y limitaciones recurrentes

La literatura preclínica indexada sobre dihexa se centra en la sinaptogénesis en cultivo celular, el rescate de la memoria espacial en roedores en modelos de déficit, la preservación histológica de sinapsis y neuronas, y la modulación de la neuroinflamación en un fondo APP/PS1. Se han comunicado señales positivas en modelos de scopolamine, rata envejecida, APP/PS1, células ciliadas y TBI leve, con una replicación independiente que emplea un marco PI3K/AKT. Sin embargo, los artículos mecanísticos fundamentales que establecían la unión directa a HGF, la potenciación alostérica y la dependencia de MET fueron retractados en 2025 por fabricación de datos; el artículo fundacional sobre conducta y sinaptogénesis lleva una expresión de preocupación, y existe un resultado negativo claro en un modelo de tipo Huntington inducido por toxina. La literatura es reducida, procede en gran medida de un único laboratorio con anterioridad a los hallazgos de integridad, y carece de una replicación independiente amplia de las afirmaciones originales de potencia.

Las limitaciones recurrentes incluyen la dependencia de un conjunto reducido de ensayos cognitivos basados en laberintos, tamaños de grupo modestos en los estudios iniciales, toxicología limitada de dosis-respuesta y de dosificación crónica, ausencia de datos en especies no roedoras o en primates, falta total de información sobre exposición humana y cuestiones plausibles de seguridad a largo plazo en torno a la activación sostenida de la vía de factores de crecimiento. Aunque dihexa sigue siendo un reactivo de laboratorio interesante para la investigación básica sobre plasticidad sináptica, biología de angiotensin IV y lecturas

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

relacionadas con HGF/MET, estos registros no establecen eficacia, seguridad ni utilidad traslacional para ninguna indicación. Serían necesarias una replicación independiente, transparente y de alta calidad, así como estudios mecanísticos modernos, para reevaluar las hipótesis formuladas originalmente. Ningún material del catálogo debe interpretarse como un medicamento ni utilizarse fuera de entornos de laboratorio estrictamente controlados.

Fuentes

• 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.
• Avisos de retractación (2025), *J Pharmacol Exp Ther* (múltiples artículos del mismo grupo).

Se consultaron revisiones adicionales de 2015–2026, síntesis sistemáticas y declaraciones regulatorias sobre la formulación magistral para contextualizar las limitaciones, las retractaciones y la ausencia de datos en humanos. Todas las citas proceden de literatura primaria o de revisión indexada en PubMed.

Toda la información y todos los productos tratados se destinan exclusivamente al uso en laboratorio y en investigación. No para uso humano ni veterinario. No destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.