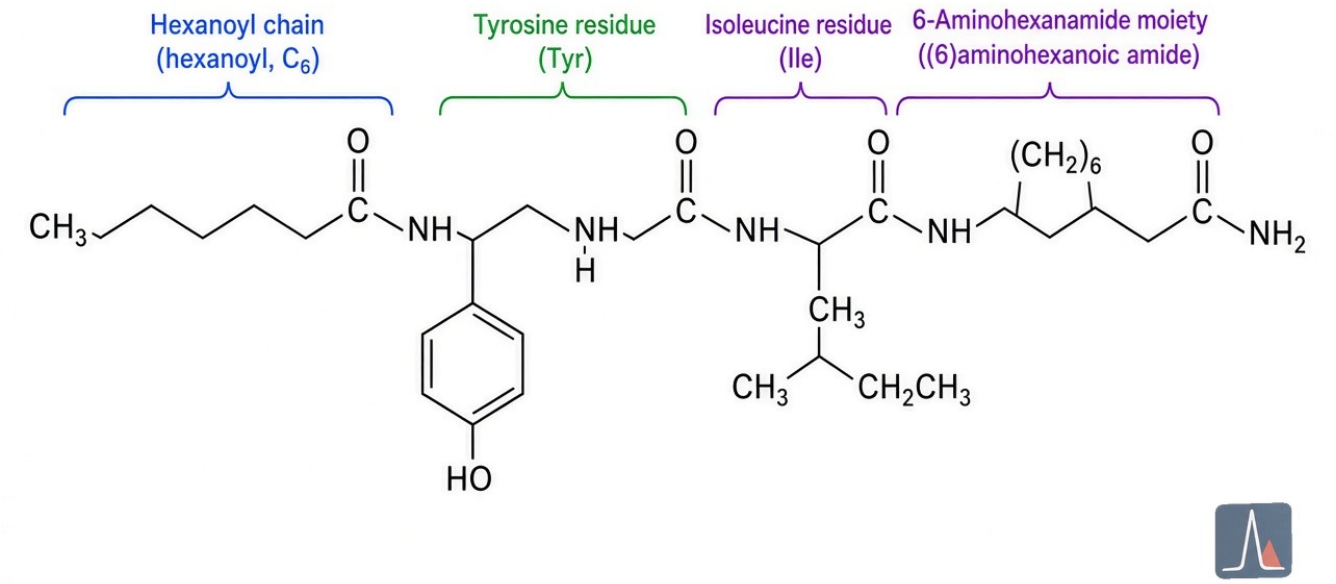
Informes publicados sobre Dihexa

22 de octubre de 2026

Los artículos indexados de células y animales describen la dihexa como un peptidomimético corto relacionado con la angiotensina IV, estudiado por sus efectos en la vía del factor de crecimiento de hepatocitos en modelos de deterioro cognitivo y neurodegeneración, y dichos registros no establecen



Informes publicados sobre Dihexa

Los artículos indexados de células y animales describen la dihexa como un peptidomimético corto relacionado con la angiotensina IV, estudiado por sus efectos en la vía del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), y dichos registros no establecen el uso en viales de investigación. !Diagrama de la estructura molecular de Dihexa Estructura química de N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide (dihexa).

Dihexa se destina únicamente a la investigación de laboratorio. Los materiales de este sitio se destinan únicamente a la investigación de laboratorio. No son medicamentos. Informar de un ensayo en humanos no constituye una orientación para que usted utilice el material de investigación de ese modo.

Identidad química y contexto del catálogo

Dihexa, denominada sistemáticamente N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide (también PNB-0408), es un peptidomimético sintético derivado de la secuencia del tripéptido N-terminal de la angiotensina IV. Se modificó químicamente en ambos extremos para aumentar la estabilidad metabólica, la lipofilicidad y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica en modelos preclínicos, conservando la actividad asociada al fragmento original de angiotensina IV.

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.

A diferencia de las entradas de catálogo de péptidos de mayor tamaño, la dihexa es una molécula pequeña (aproximadamente 505 Da) diseñada para superar la degradación rápida y la escasa penetración central típicas de los péptidos de angiotensina no modificados.

En el catálogo de Rierink figura estrictamente para uso de laboratorio. No existe ninguna autorización regulatoria para aplicación terapéutica humana o veterinaria, y no se han publicado datos farmacocinéticos, de seguridad ni de eficacia en humanos en la bibliografía indexada a fecha de 2026.

Informes preclínicos fundacionales (in_vitro y animal, 2013)

La caracterización inicial de dihexa apareció en un artículo de 2013 de *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (McCoy et al.). En neuronas hipocampales cultivadas, se informó de que el compuesto promovía la arborización dendrítica y la sinaptogénesis a concentraciones picomolares. En ratas tratadas con scopolamine y en ratas de edad avanzada con deterioro cognitivo espontáneo, la administración sistémica u oral se asoció con un mejor rendimiento en la tarea del laberinto acuático de Morris de aprendizaje y memoria espacial. Estas mejoras conductuales persistieron más allá del período de dosificación en algunos experimentos, lo que es coherente con una hipótesis de plasticidad estructural y no con una acción farmacológica puramente aguda.

Limitación: El artículo lleva una Expression of Concern emitida por la revista desde 2021, relacionada con cuestiones de integridad de los datos planteadas durante una investigación de la Washington State University. El registro se presenta, por tanto, con esa salvedad explícita; no puede tratarse como evidencia primaria plenamente validada. No se incluyeron datos en humanos. !Esquema de la vía de señalización HGF/c-Met Representación esquemática de la vía de señalización HGF/c-Met hipotetizada, estudiada en la bibliografía inicial sobre dihexa (el artículo sobre el mecanismo fue retractado posteriormente).

Caracterización mecanística retractada (in_vitro, animal y método, 2014)

Un artículo de seguimiento de 2014 del mismo laboratorio (Benoist et al.) propuso que las acciones procognitivas y sinaptogénicas de dihexa y de análogos relacionados de angiotensin IV dependen de la potenciación alostérica de la unión del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) a su receptor tirosina cinasa c-Met. En ensayos con células HEK-293, se informó de que dihexa se unía al HGF con alta afinidad y aumentaba la fosforilación de c-Met y la dispersión celular a concentraciones subumbrales de HGF. Los cultivos de neuronas hipocampales mostraron un aumento de la densidad de espinas dendríticas y de los marcadores sinápticos, efectos que, según se informó, quedaban bloqueados por un antagonista del HGF o por un shRNA dirigido a c-Met. In vivo, se indicó que la administración intracerebroventricular de un antagonista del HGF bloqueaba el beneficio sobre la memoria espacial de dihexa oral en el laberinto acuático de Morris.

Limitación: Este artículo fue retractado formalmente en abril de 2025, después de que la revista y la universidad concluyeran que varias figuras contenían datos falsificados o fabricados. Se identificó a dos autores como únicos responsables. Un artículo relacionado de 2012 sobre análogos de angiotensin IV como moduladores del HGF fue retractado al mismo tiempo. Estas

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.

retractaciones debilitan de forma sustancial la narrativa mecanística canónica que había sido ampliamente citada. Los registros se resumen aquí únicamente para documentar lo que se comunicó originalmente y se retiró posteriormente; no constituyen evidencia fiable. No se comunicaron resultados en humanos. !Diagrama de espina dendrítica y sinaptogénesis Ilustración conceptual de la formación de espinas dendríticas y de la sinaptogénesis medida en cultivos de neuronas hipocampales.

Protección de las células ciliadas de la línea lateral del pez cebra (modelo animal, 2015)

Uribe et al. (2015) examinaron dihexa en larvas de pez cebra, un sistema modelo para la toxicología de las células ciliadas sensoriales. La exposición a antibióticos aminoglucósidos provoca una muerte rápida de las células ciliadas en los neuromastos de la línea lateral. El cotratamiento con dihexa (concentración óptima en torno a 1 µM) produjo una protección robusta y dependiente de la dosis de estas células mecanosensoriales. El efecto protector se atenuó parcialmente mediante un antagonista del HGF (6-AH) y mediante inhibidores posteriores de las vías de Akt, TOR y MEK, lo que es coherente con la participación de la señalización intracelular relacionada con el HGF. Las modificaciones estructurales del extremo N-terminal de dihexa abolieron la actividad, lo que sugiere especificidad de diana.

Limitación: Se trata de un ensayo de epitelio sensorial larvario no mamífero, centrado en la ototoxicidad aguda y no en la cognición del sistema nervioso central ni en la neurodegeneración crónica. Los resultados en neuromastos de peces no se trasladan necesariamente al tejido cerebral de mamíferos ni a pacientes humanos. No se evaluaron criterios de valoración conductuales ni cognitivos. !Esquema del laberinto acuático de Morris Esquema del aparato del laberinto acuático de Morris empleado en múltiples estudios de memoria espacial en roedores con dihexa.

Rescate cognitivo en un modelo murino transgénico de Alzheimer (modelo animal, 2021)

Un laboratorio independiente comunicó hallazgos con dihexa en el modelo murino doble transgénico APP/PS1 de patología amiloide (Sun et al., *Brain Sciences*, 2021). La administración oral o sistémica se asoció con una mejora del aprendizaje espacial y de la retención de la memoria en el laberinto acuático de Morris en comparación con los controles APP/PS1 tratados con vehículo. El análisis histológico mostró un aumento de la densidad neuronal en el hipocampo y la corteza (tinción de Nissl), una inmunorreactividad elevada de la sinaptofisina, una reducción de la activación de astrocitos y de la microglía, una disminución de las citocinas proinflamatorias (IL-1β, TNF-α) y un aumento de la IL-10 antiinflamatoria. Los Western blot indicaron la activación de la vía PI3K/AKT; la inhibición farmacológica de PI3K con wortmannin revirtió varios efectos antiinflamatorios y antiapoptóticos. También se comunicó un aumento de los niveles tisulares de angiotensin IV tras el tratamiento con dihexa.

Limitación: Se trata de un modelo murino transgénico con sobreexpresión diseñada de proteína precursora amiloide humana mutante y de presenilina-1. Los efectos son, por tanto, específicos del modelo y pueden no generalizarse a la enfermedad humana esporádica de inicio tardío ni a otros contextos neurodegenerativos. Los tamaños de grupo fueron modestos, y no se

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.

evaluaron la seguridad a largo plazo ni la tumorigenicidad (dada la naturaleza mitógena de la señalización de HGF/c-Met). No se presentaron datos en humanos. !Diagrama de neuroinflamación en tejido cerebral Representación conceptual de la activación glial y de la preservación neuronal evaluadas en secciones cerebrales de ratón transgénico.

Lesión de nervio periférico y modelos de toxinas mixtos (modelos animales, 2021 y 2024)

En un modelo de transección y reparación del nervio ciático en rata, la administración de dihexa sola o en combinación con células madre mesenquimales o con factor estimulante de colonias de granulocitos se asoció con una recuperación motora funcional acelerada a las 8–16 semanas tras la lesión (Weiss et al., 2021). Las mejoras fueron más pronunciadas en los brazos de combinación; los efectos de la monoterapia con dihexa quedaron menos claramente aislados.

A la inversa, un estudio independiente de 2024 en un modelo de rata con 3-nitropropionic acid (3-NP), destinado a imitar un compromiso metabólico estriatal de tipo enfermedad de Huntington y déficits motores/cognitivos, no halló efecto protector de PNB-0408 (Wells et al.). El 3-NP sistémico produjo pérdida de peso, deterioro del aprendizaje espacial y una disfunción motora marcada. El tratamiento con dihexa en varias dosis y pautas no atenuó ninguno de estos criterios de valoración ni la histopatología asociada. Los autores concluyeron que dihexa puede no ser eficaz en este modelo toxínico concreto y solicitaron una evaluación adicional en sistemas alternativos.

Limitación: Ambos estudios son modelos quirúrgicos o toxínicos en roedores, con variabilidad inherente en la gravedad de la lesión, tamaños de grupo de pequeños a moderados y sin correlato humano directo. El resultado nulo en el modelo de tipo Huntington ilustra que el beneficio preclínico no es universal en todos los paradigmas de neurodegeneración. No existen datos de traslación clínica.

Uso en protocolos de diferenciación de hepatocitos a partir de células madre (método in_vitro, desde 2015)

Varios laboratorios independientes de células madre han empleado dihexa como sustituto funcional del HGF recombinante en la diferenciación dirigida de células madre pluripotentes inducidas humanas hacia células de tipo hepatocito. En los medios de la fase de maduración, dihexa favoreció la expresión de marcadores hepáticos y las lecturas funcionales (secreción de albúmina, almacenamiento de glucógeno, actividad del citocromo) allí donde, de otro modo, se requeriría HGF exógeno. Estos protocolos tratan dihexa como un sucedáneo de molécula pequeña conveniente y estable, y no como una sonda mecanística directa de la plasticidad del sistema nervioso central.

Limitación: Se trata de ensayos controlados de diferenciación in vitro con células humanas en cultivo. Demuestran utilidad como reactivo de laboratorio, pero no abordan cuestiones de seguridad neurológica, cognitiva o sistémica.

Revisiones narrativas del sistema cerebral angiotensina IV / HGF / c-Met (revisión, 2015–2026)

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.

Múltiples revisiones narrativas, principalmente del grupo de investigación original o que citan su corpus de trabajo, han situado la señalización cerebral de HGF/c-Met como una diana plausible para la reparación sináptica en la enfermedad de Alzheimer y trastornos relacionados. Estas síntesis destacan las funciones de la vía en la mitogénesis, la motogénesis, la neurogénesis y la sinaptogénesis. Revisiones independientes posteriores (incluidos artículos de 2026 en contextos ortopédicos y de péptidos) señalan la escasez de datos clínicos, la retractación de artículos fundacionales sobre el mecanismo y la preocupación teórica de que la potenciación crónica de un receptor mitógeno implicado en múltiples cánceres podría conllevar un riesgo oncogénico: una hipótesis que permanece sin contrastar en estudios a largo plazo. Una revisión sistemática de 2018 sobre los efectos cognitivos de la angiotensina IV y la angiotensina-(1-7) catalogó hallazgos de memoria predominantemente positivos en roedores, pero subrayó que la administración intracerebroventricular directa próxima al momento del aprendizaje solía ser más eficaz que las vías sistémicas.

Limitación: Todas son síntesis secundarias. Recopilan observaciones preclínicas y reconocen de forma explícita la ausencia de datos de ensayos en humanos y el impacto de las retractaciones sobre la confianza mecanística. No se presentan resultados experimentales nuevos.

Resumen de la evidencia y del contexto de investigación

La bibliografía indexada sobre dihexa consiste exclusivamente en estudios de cultivo celular, larvas de pez cebra, diferenciación de células madre y roedores, centrados en la señalización relacionada con HGF/c-Met, la sinaptogénesis, la neuroprotección y medidas conductuales de la memoria espacial. En varios informes aparecen asociaciones positivas con la densidad de espinas dendríticas, la expresión de proteínas sinápticas, la reducción de la neuroinflamación y un mejor rendimiento en el laberinto acuático de Morris, en particular el estudio independiente de 2021 en ratones APP/PS1, que implicó PI3K/AKT y no únicamente el mecanismo de HGF retractado. No obstante, un modelo independiente de toxina de 2024 arrojó un resultado nulo claro, y los dos artículos más citados que establecían la actividad oral/sinaptogénesis (2013) y la dependencia de HGF/c-Met (2014) llevan, respectivamente, una Expression of Concern y una retractación completa por fabricación de datos.

No existen ensayos clínicos en humanos indexados en PubMed, estudios farmacocinéticos ni evaluaciones de seguridad a largo plazo. Las búsquedas en ClinicalTrials.gov y las declaraciones de la FDA confirman la ausencia de datos registrados de exposición en humanos. Los riesgos teóricos asociados a la potenciación de una tirosina cinasa receptora fundamental para la proliferación celular, la migración y la angiogénesis en la biología del cáncer no se han abordado en ninguna duración ni población.

Estas observaciones preclínicas, incluso cuando resultan favorables dentro de sus modelos específicos, no constituyen evidencia de que dihexa produzca efectos análogos en las personas, ni establecen ninguna vía segura o eficaz de traslación del laboratorio al ser humano. Los registros aquí resumidos son informes de estudios con limitaciones explícitas de carácter metodológico, específicas del modelo, de replicación y de integridad de los datos. No pueden extrapolarse para respaldar el uso de material de investigación del catálogo fuera de entornos de laboratorio controlados. Serían necesarias una replicación independiente y transparente adicional en modelos diversos, junto con una reevaluación mecanicista rigurosa posterior a la retractación, antes de que pudieran extraerse conclusiones más firmes.

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.

Fuentes

• 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. (Retractado en 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.
• Se consultaron, con fines de contexto, revisiones y artículos de protocolo adicionales (2015–2026) que citan dihexa en la diferenciación de células madre o que examinan análogos de la angiotensina IV.

Todas las citas se obtuvieron de PubMed/Europe PMC o de sitios web de revistas. Se insta a los lectores a consultar el registro actual de PubMed o de la revista para avisos de retractación, expresiones de preocupación y el texto completo.

Toda la información y todos los productos tratados son exclusivamente para uso de laboratorio e 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.