Informes publicados sobre P21

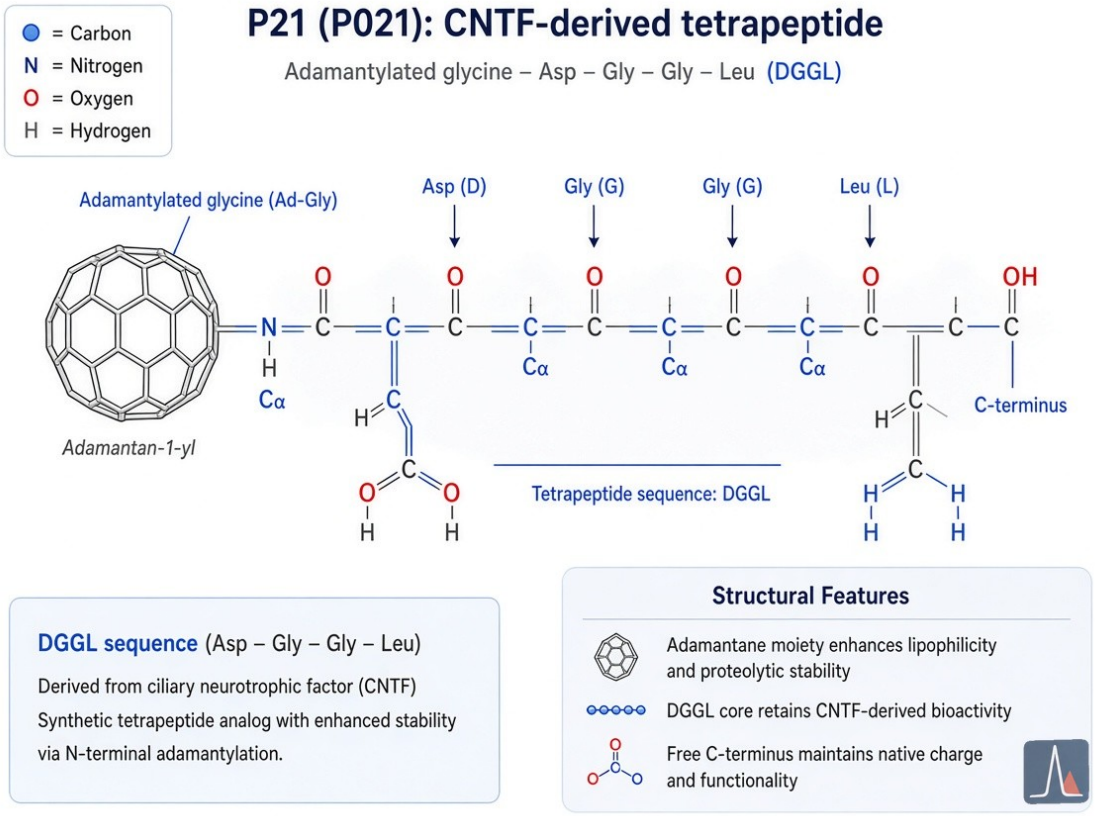
29 de octubre de 2026

Los informes publicados caracterizan P21 (P021), un mimético tetrapeptídico derivado de CNTF y modificado con adamantano, como una herramienta preclínica estudiada en relación con la promoción de la neurogénesis hipocampal, la regulación al alza de BDNF, la plasticidad sináptica y la reducción de la hiperfosforil

Informes publicados sobre P21

Los informes publicados caracterizan P21 (también designado P021 o Peptide 021; Ac-DGGLAG-NH_2 con glicina adamantilada en el extremo C-terminal) como un mimético peptidérgico pequeño, biodisponible por vía oral y permeable a la barrera hematoencefálica, derivado de CNTF, concebido para estimular la producción endógena de BDNF, promover la neurogénesis hipocampal del adulto, potenciar la plasticidad sináptica, inhibir la señalización de LIF, reducir la actividad de GSK-3β y atenuar la hiperfosforilación de tau, sin la caquexia, la pérdida de peso ni la inmunogenicidad asociadas al CNTF nativo. Casi todos los trabajos in vivo indexados proceden de un único laboratorio (principalmente Khalid Iqbal y colaboradores del New York State Institute for Basic Research), con informes concordantes de efectos neurogénicos, neurotróficos, anti-tau y procognitivos en ratones normales, ratas de edad avanzada, ratones transgénicos 3xTg-AD, ratones Ts65Dn de síndrome de Down y otros modelos. Un estudio de 2024 aportó resultados positivos en un modelo celular neuronal humano CDKL5-knockout, pero un beneficio conductual limitado, ausencia de elevación de BDNF y ausencia de un rescate estructural importante en los correspondientes ratones knockout in vivo. Los estudios en roedores informan de una buena tolerabilidad con dosificación oral crónica de hasta 18 meses. No se han publicado datos clínicos, farmacocinéticos, de seguridad ni observacionales en seres humanos, y no hay ensayos registrados en ClinicalTrials.gov a fecha de 2026. Estos registros no establecen ningún uso en personas. Informar de los estudios publicados no constituye una orientación para utilizar de ese modo el material de investigación.

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 P21 (P021).

Identidad química y contexto de catálogo

P21 es un pentapéptido sintético (peso molecular de aproximadamente 578 Da) correspondiente a los residuos 148–151 del factor neurotrófico ciliar humano (CNTF), con una glicina modificada con adamantano añadida en el extremo C-terminal para conferirle estabilidad metabólica, resistencia a las exopeptidasas y permeabilidad a la barrera hematoencefálica. Se desarrolló mediante cartografía de epítopos con anticuerpos neutralizantes frente a CNTF. El compuesto figura en el catálogo de Rierink como P21 y se suministra estrictamente para investigación de laboratorio. No es un medicamento, no dispone de autorizaciones reglamentarias para uso humano ni veterinario y no guarda relación con la proteína reguladora del ciclo celular p21 (CDKN1A). La confusión de nombres entre el péptido y la proteína aparece en algunas búsquedas bibliográficas, pero resulta irrelevante para el mimético neurotrófico.

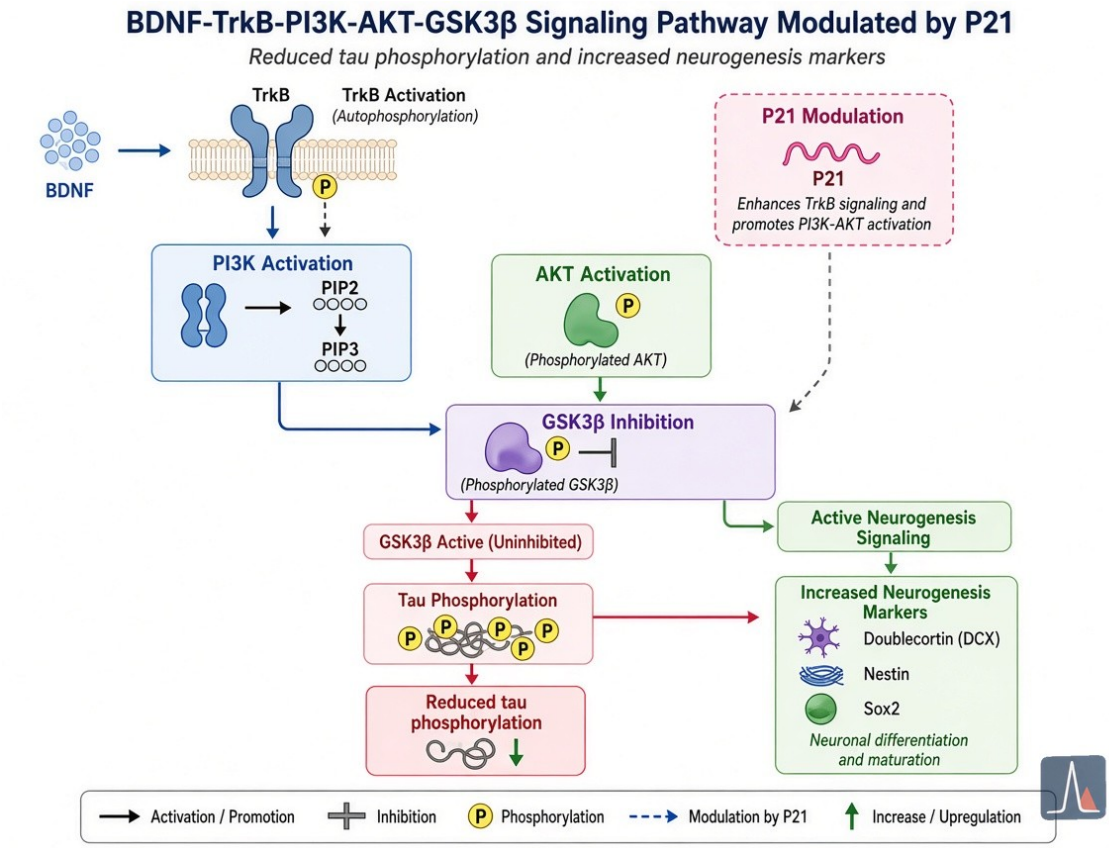
Estudios de descubrimiento fundacional, mecanísticos in vitro y de neurogénesis en roedores normales (artículos in_vitro, de método y con animales, 2010–2011)

Foundational work identified an active CNTF region (initially an 11-mer termed Peptide 6, narrowed to the tetrapeptide DGGL) and added the adamantane moiety. In vitro studies demonstrated competitive LIF receptor antagonism, transcriptional upregulation of BDNF, promotion of neural progenitor proliferation and differentiation into mature neurons, increased expression of synaptic proteins (MAP2, synaptophysin, PSD-95), and modulation of the

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.

BDNF/TrkB/PI3K/AKT pathway leading to inhibitory phosphorylation of GSK-3β. In normal adult C57BL/6 mice, peripheral administration increased BrdU incorporation, doublecortin-positive neuroblasts, and mature neuron integration in the dentate gyrus subgranular zone, elevated synaptic markers, and improved performance in spatial reference memory and learning tasks (Li et al. 2010, PMID 20600002; Chohan et al. 2011, PMID 19767127). These early studies established proof-of-concept for neurogenic and plasticity-enhancing activity in non-diseased animals.

Limitaciones: Experimentos realizados por el laboratorio en desarrollo; las mejoras conductuales en roedores adultos jóvenes sanos pueden no trasladarse a estados de envejecimiento o de enfermedad; la exposición cerebral se infirió a partir de marcadores situados aguas abajo, y no mediante medición directa.



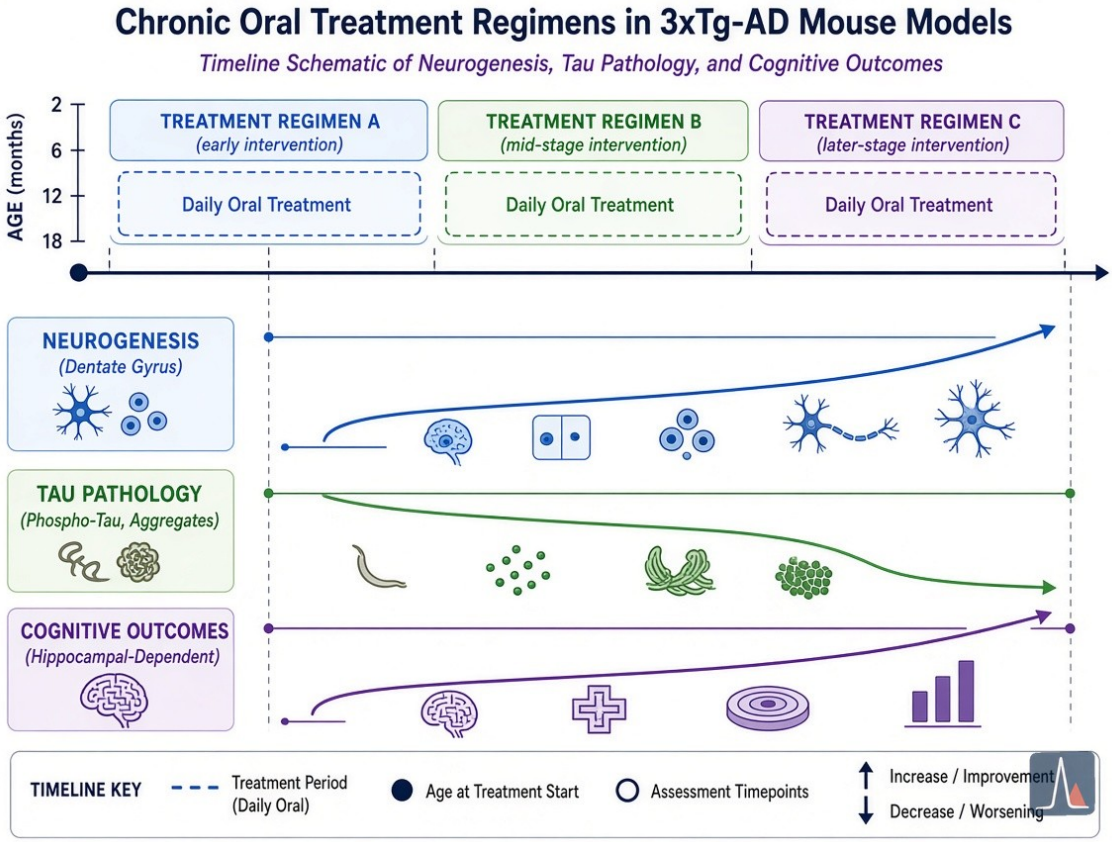
Mecanismo propuesto de la acción de P21.

Modelos animales preclínicos de envejecimiento cognitivo y restauración sináptica (artículos con animales, 2014)

In aged (22–24 month) Fischer rats, chronic oral P21 in diet significantly attenuated age-related decline in learning and memory tasks, restored hippocampal neurogenesis, increased BDNF protein levels, normalized synaptic protein expression in cortex and hippocampus, and improved magnetic resonance spectroscopy metabolite profiles (reduced myo-inositol). CSF tau levels were also normalized to young-adult ranges without detectable immune response. These findings positioned P21 as a candidate for counteracting cognitive aging through neurotrophic support during the period of synaptic compensation (Bolognin et al. 2014, PMID 24702821).

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.

Limitaciones: Ejecución en un único laboratorio; el modelo de rata envejecida recoge algunos aspectos, pero no todos, del envejecimiento cognitivo humano; no se informó de resultados funcionales a largo plazo más allá de la ventana de tratamiento.



Cronogramas de tratamiento en modelos transgénicos de EA.

Estudios modificadores de la enfermedad y preventivos en modelos transgénicos de la enfermedad de Alzheimer (artículos en animales, 2014–2026)

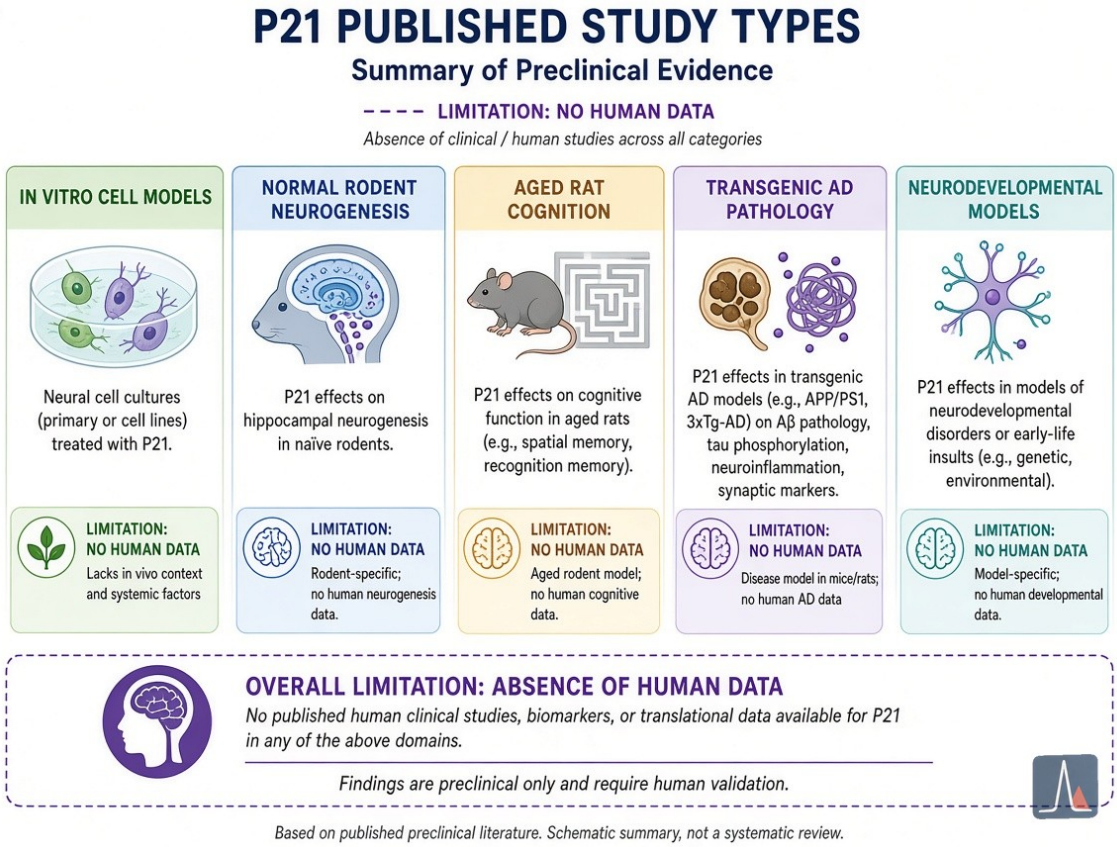
Multiple studies in the triple-transgenic 3xTg-AD mouse (which develops both amyloid and tau pathologies) tested therapeutic and preventive regimens. When initiated at 9–10 months of age (moderate pathology stage) and continued for 12 months via diet, P21 produced robust reduction in abnormal tau hyperphosphorylation and accumulation at multiple AD-relevant epitopes, modest but significant lowering of soluble Aβ levels, a non-significant trend toward reduced plaque load, rescue of deficits in neurogenesis, dendritic arborization, synaptic markers, and cognition (Morris water maze, novel object recognition). The proposed mechanism was BDNF-mediated inhibitory phosphorylation of GSK-3β (Kazim et al. 2014, PMID 25046994).

Preventive administration starting at 3 months of age and continued to 21 months, or from prenatal day 8 to postnatal day 21 followed by standard diet, prevented or markedly attenuated later synaptic/dendritic deficits, neuroinflammation (reduced GFAP), tau and Aβ pathologies, episodic memory impairment, and cognitive decline. One prevention paradigm also reported substantially improved survival. A 2026 diffusion MRI study (with corrigendum) detected

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.

corresponding improvements in brain microstructure consistent with reduced neurodegeneration (Baazaoui et al. 2017, PMID 28655344; additional prevention data PMID 32854771; Falangola et al. 2026).

Limitaciones: Proceden de forma abrumadora del laboratorio de origen, con patentes declaradas; el modelo 3xTg-AD es agresivo y puede no recapitular plenamente la EA humana esporádica de inicio tardío; los efectos sobre Aβ fueron más leves que los efectos sobre tau; el rescate funcional se midió durante el tratamiento o poco después.



Panorama de los tipos de estudios publicados y de los límites de la evidencia.

Estudios en el síndrome de Down, la deficiencia de CDKL5 y otros modelos de neurodesarrollo o de lesión (artículos en animales e in_vitro, 2017–2024)

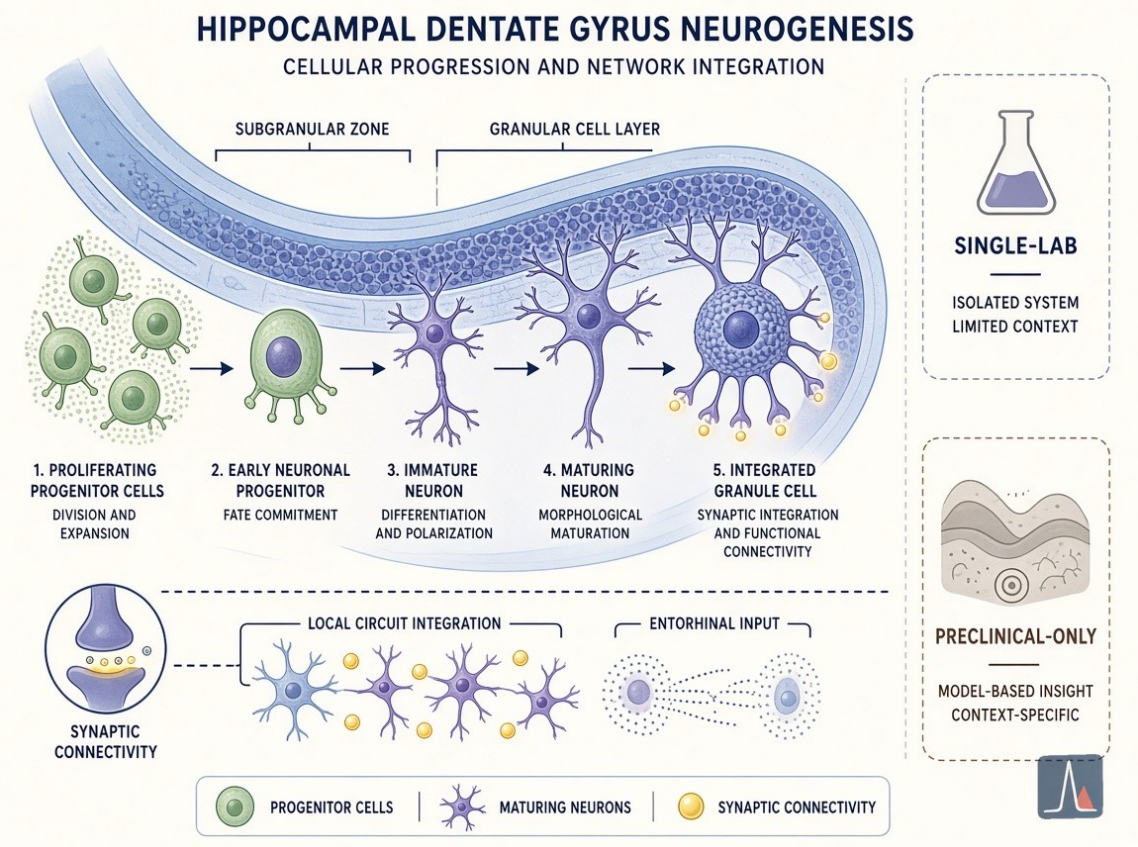
In the Ts65Dn mouse model of Down syndrome, prenatal-to-early-postnatal oral P21 rescued developmental delay in pups and prevented adult hippocampus-dependent memory deficits, normalizing BDNF, CREB activity, synaptic markers, and reducing neuroinflammation (PMID 28368015). In a mild-to-moderate traumatic brain injury model, 30-day treatment enhanced post-injury neurogenesis and preserved dendritic and synaptic density.

A 2024 study examined P021 in CDKL5 deficiency disorder. In a human SH-SY5Y CDKL5-knockout neuronal model, treatment restored deficits in cell proliferation, survival, neurite outgrowth, maturation, and GSK-3β signaling. However, in Cdkl5 knockout mice treated from juvenile age, benefits were limited to modest behavioral improvements; there was no detectable increase in

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.

BDNF, no rescue of hippocampal neurogenesis or spine density, and no major correction of neuroanatomical defects (Mottolese et al. 2024, DOI 10.1186/s11689-024-09583-4). The senior author from the originating group was a co-author and disclosed competing interests including patents.

Limitaciones: Los resultados mixtos en el brazo in-vivo de CDKL5 más independiente ponen en cuestión la universalidad del mecanismo de BDNF; tamaños del efecto pequeños en algunos dominios conductuales; conflicto de intereses presente incluso en el estudio «externo».



Hallazgos sobre neurogénesis y plasticidad sináptica.

Ausencia total de datos en humanos, ensayos registrados y evaluaciones de seguridad clínica

Las búsquedas dirigidas en PubMed, Europe PMC, ClinicalTrials.gov y registros relacionados no devolvieron ningún estudio publicado en humanos, perfil farmacocinético, dato de tolerabilidad, cohorte observacional ni ensayo intervencionista registrado para P21/P021, Ac-DGGL o el mimético tetrapeptídico de CNTF a finales de 2026. No existen estudios de seguridad de fase 1, de escalada de dosis ni de biomarcadores. Las declaraciones del desarrollador aluden a trabajos en curso o previstos de habilitación de IND y a un posible avance clínico (Phanes Biotech, con Iqbal como CSO), pero no aparecieron registros ni resultados hasta 2026. Por consiguiente, la seguridad en humanos carece por completo de caracterización. Los datos preclínicos en roedores no pueden sustituir a la farmacocinética humana ni a la caracterización del perfil de acontecimientos adversos.

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.

Contexto de la evidencia, implicación del desarrollador, retractaciones en trabajos relacionados, perfil de seguridad en animales y limitaciones recurrentes (artículos de revisión, de síntesis y ledger, 2016–2026)

Developer-led reviews (e.g., PMID 27400746) summarize P21 as a promising orally active neurotrophic mimetic suitable for Alzheimer's disease and related tauopathies, citing consistent preclinical efficacy across models. The Alzheimer's Drug Discovery Foundation Cognitive Vitality report (updated 2025) and independent 2026 evidence ledgers (e.g., vialog.org) acknowledge the strength of the rodent neurogenesis, BDNF, synaptic, tau, and behavioral data while explicitly noting the complete absence of human testing and unassessed human safety. A related 2011 paper comparing an earlier 11-mer CNTF peptide (Peptide 6) with Cerebrolysin was retracted in June 2026; it did not test P021 itself.

Las observaciones de seguridad en animales a lo largo de estudios crónicos (hasta 12–18 meses de exposición dietética) no informan pérdida de peso, caquexia, tumores, toxicidad manifiesta ni activación inmunitaria, lo que aborda una limitación importante del CNTF recombinante. Sin embargo, las limitaciones recurrentes dominan el contexto de la evidencia: dependencia casi total de un único grupo de investigación con múltiples patentes declaradas e intereses de desarrollo comercial; escasa replicación verdaderamente independiente, libre de coautoría o COI; un resultado in vivo mixto/negativo sobre el mecanismo central de BDNF; ausencia de cuantificación directa de la exposición cerebral; históricamente, escasa traslación de los datos de prevención de la enfermedad de Alzheimer en roedores a la enfermedad esporádica humana; riesgo de sobreextrapolación a partir de modelos transgénicos; y confusión de nombres con la bibliografía no relacionada de la proteína p21. Los riesgos teóricos a largo plazo de una actividad neurotrófica o proneurogénica sostenida (p. ej., desregulación de circuitos o efectos proliferativos) siguen sin evaluarse en personas.

P21 es una herramienta de investigación preclínica interesante que ha generado un conjunto coherente de datos en roedores sobre el apoyo neurotrófico. Serían necesarias una validación independiente adicional en múltiples laboratorios y, de forma crucial, estudios rigurosos de farmacocinética, seguridad y prueba de concepto en humanos antes de que pueda extraerse conclusión traslacional alguna. En la actualidad, el compuesto permanece estrictamente destinado a la investigación de laboratorio.

Fuentes

• Li et al. (2010). Beneficial effect of a CNTF tetrapeptide on adult hippocampal neurogenesis, neuronal plasticity, and spatial memory in mice. *J Alzheimers Dis*. PMID 20600002.
• Chohan et al. (2011). Enhancement of dentate gyrus neurogenesis, dendritic and synaptic plasticity and memory by a neurotrophic peptide. *Neurobiol Aging*. PMID 19767127.
• Kazim et al. (2014). Disease modifying effect of chronic oral treatment with a neurotrophic peptidergic compound in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. PMID 25046994.
• Bolognin et al. (2014). Rescue of cognitive-aging by administration of a neurogenic and/or neurotrophic compound. *Neurobiol Aging*. PMID 24702821.
• Baazaoui et al. (2017). Prevention of dendritic and synaptic deficits and cognitive impairment

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.

with a neurotrophic compound. *Alzheimers Res Ther*. PMID 28655344.
• Mottolese et al. (2024). Effects of a ciliary neurotrophic factor (CNTF) small-molecule peptide mimetic in an in vitro and in vivo model of CDKL5 deficiency disorder. *J Neurodev Disord*. DOI 10.1186/s11689-024-09583-4.
• Iqbal group reviews (2016, PMID 27400746) and ADDF Cognitive Vitality reports (2025); 2026 diffusion MRI papers and retraction notice (PMID 42015030 for related work).
• Síntesis independientes de la evidencia (vialog.org 2026 ledger).

Vinculado: p21

Toda la información y 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.