Rapports publiés sur Dihexa

25 octobre 2026

Des articles indexés sur cellules et animaux décrivent dihexa comme un analogue synthétique de l’angiotensin IV étudié pour des lectures relatives au facteur de croissance des hépatocytes et à la synaptogenèse, distinct de la littérature nootrope sur les fragments d’ACTH, apparentée à la tuftsin et aux tripeptides alre

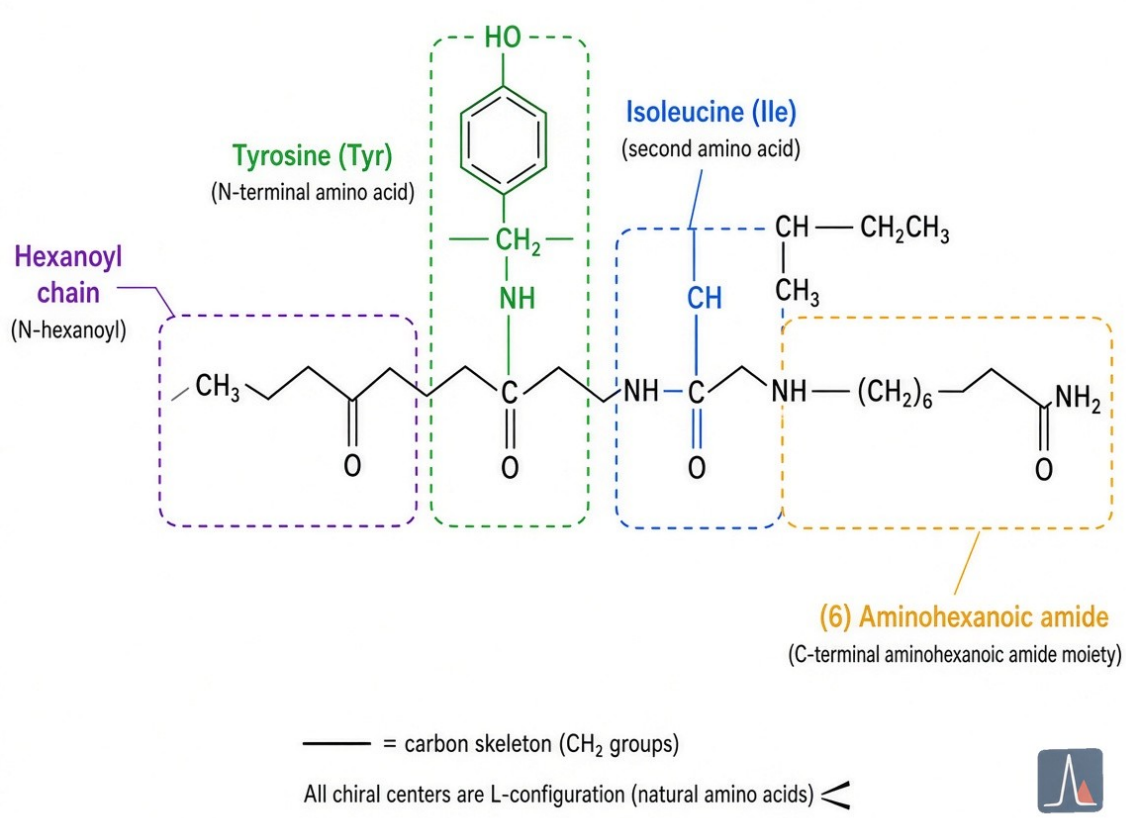
Rapports publiés sur Dihexa

Des articles indexés sur cellules et animaux décrivent dihexa comme un analogue synthétique de l’angiotensin IV étudié pour des lectures relatives au facteur de croissance des hépatocytes et à la synaptogenèse, distinct de la littérature nootrope sur les fragments d’ACTH, apparentée à la tuftsin et aux tripeptides déjà présentée. Ces documents n’établissent pas un usage en flacon de recherche. Dihexa est destiné à la recherche en laboratoire uniquement.

Identité chimique et contexte du catalogue

Dihexa (N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide; PNB-0408; CAS 1401708-83-5) est un peptidomimétique métaboliquement stabilisé dérivé du noyau Tyr-Ile de l’angiotensin IV (AngIV). L’hexanoylation N-terminale et la modification C-terminale par le 6-aminohexanoic acid ont été introduites afin d’améliorer la résistance aux peptidases, la biodisponibilité orale et la pénétration de la barrière hémato-encéphalique, tout en conservant le pharmacophore associé à l’activité procognitive dans les premières recherches sur l’AngIV. Dans le catalogue Rierink, il est positionné parmi les composés expérimentaux explorés pour des lectures neurotrophiques et de plasticité synaptique, distinct des analogues de l’ACTH(4-10) tels que Semax, des heptapeptides apparentés à la tuftsin, des peptides d’origine pinéale tels que Pinealon ou Epithalon, et des tripeptides anti-inflammatoires courts tels que KPV.

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.



Structure chimique de dihexa (N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide).

Le composé n’est pas un mimétique direct du HGF, mais a été hypothétisé comme agissant en tant que potentialisateur allostérique qui stabilise la dimérisation du HGF et accroît la sensibilité de la tyrosine kinase du récepteur c-Met au HGF endogène. Cela situe sa littérature dans le domaine de l’arborisation dendritique, de la spinogenèse et de la synaptogenèse médiées par les facteurs de croissance, plutôt que dans l’agonisme direct des récepteurs ou dans les voies antimicrobiennes ou mitochondriales d’autres matériaux catalogués. Tous les matériaux du catalogue et les documents associés sont explicitement destinés uniquement à la recherche en laboratoire. Le compte rendu de résultats précliniques publiés ne constitue pas une orientation pour utiliser un quelconque matériau de recherche chez des animaux ou des personnes.

Synaptogenèse in vitro fondatrice et études proposées sur HGF/c-Met (articles in_vitro et méthodologiques, 2013–2015)

McCoy et al. (2013) ont rapporté que dihexa augmentait la densité des épines dendritiques, l’expression de marqueurs synaptiques (synaptophysine, PSD-95) et l’activité synaptique fonctionnelle (fréquence accrue des courants postsynaptiques excitateurs miniatures) dans des cultures de neurones hippocampiques primaires de rat à des concentrations picomolaires. Le même travail a décrit dihexa comme étant de plusieurs ordres de grandeur plus puissant que le BDNF dans certains essais de ramification dendritique. Une étude mécanistique ultérieure (Benoist et al., 2014) a proposé que ces effets dépendaient d’une liaison saturable de haute affinité au HGF (Kd rapportée 65 pM), d’une potentialisation de la phosphorylation du récepteur c-Met en présence de concentrations infraliminaires de HGF, et d’une dispersion des

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

cellules MDCK dépendante du HGF. Un blocage pharmacologique par un antagoniste du HGF ainsi qu'un shRNA dirigé contre c-Met auraient aboli les réponses spinogènes, synaptogènes et de dispersion cellulaire. Ces articles ont également présenté dihexa comme actif par voie orale et perméant à la BBB dans des expériences pharmacocinétiques chez le rongeur. 1 2

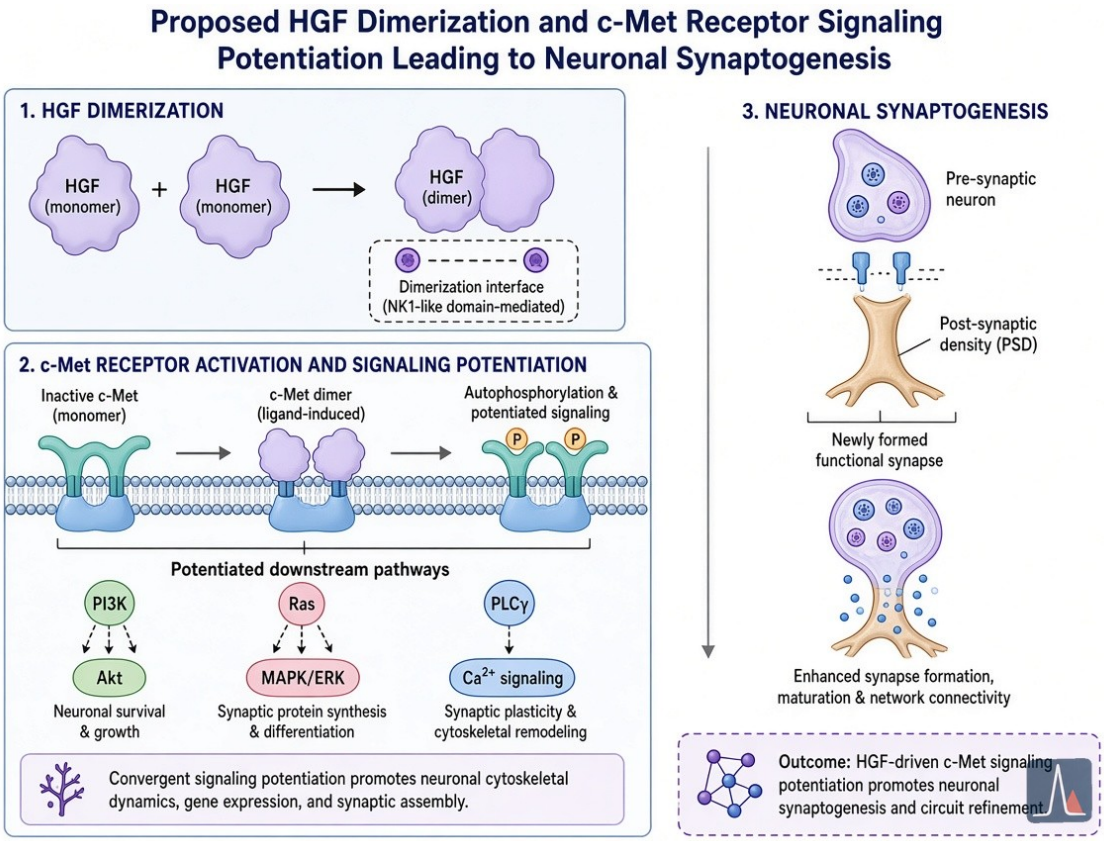


Schéma de la potentialisation proposée de la signalisation HGF/c-Met par dihexa.

Dihexa a en outre été employé comme substitut fonctionnel du HGF dans des protocoles pilotés par de petites molécules pour la différenciation de cellules souches pluripotentes humaines en cellules de type hépatocyte, remplaçant le HGF recombinant à l'étape finale de maturation et soutenant l'expression de marqueurs hépatiques. Dans un modèle de ligne latérale de poisson-zèbre, 1 µM de dihexa a protégé les cellules ciliées sensorielles de la mort induite par les aminoglycosides sans réduire la captation de la toxine ; la protection était atténuée par un antagoniste du HGF ou par des inhibiteurs de kinases en aval (Akt, TOR, MEK), ce qui étaye un mécanisme intracellulaire dépendant du HGF. 3

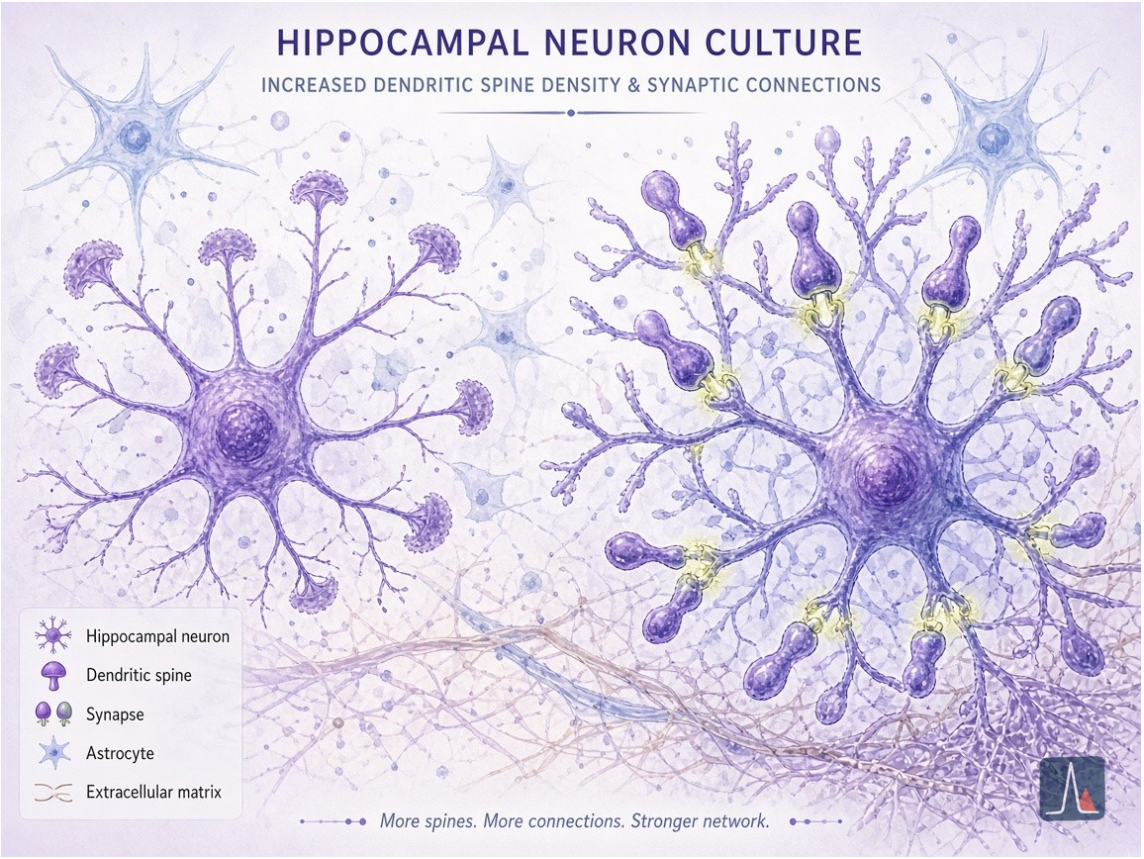
Un contexte important d'intégrité des données s'applique aux travaux mécanistiques fondateurs. L'article de Benoist et al. de 2014 a été formellement rétracté par le Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics en 2025 après qu'une enquête de la Washington State University a conclu que certaines figures contenaient des données falsifiées ou fabriquées ; la responsabilité a été attribuée à deux auteurs. L'article de découverte de McCoy et al. de 2013 porte une expression of concern persistante émise en 2021. Des articles antérieurs apparentés (2011–2012) du même groupe ont également été rétractés. Ces avis ne réfutent pas toutes les observations comportementales ou histologiques, mais entament matériellement la confiance dans le mécanisme initialement présenté de liaison de haute affinité au HGF et de

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

potentialisation allostérique. Une réplication indépendante de l’interaction moléculaire précise est donc requise. 4

Modèles animaux précliniques de déficit cognitif, de vieillissement et de neurodégénérescence transgénique (articles animaux, 2013–2024)

Chez des rats traités par la scopolamine et des rats naturellement âgés, la dihexa administrée par voie orale ou parentérale a inversé les déficits d’acquisition du labyrinthe aquatique de Morris et de performance à l’essai sonde. Les effets dans le modèle à la scopolamine étaient dépendants de la dose et statistiquement significatifs à la dose orale la plus élevée testée ; la performance des animaux âgés a été restaurée vers les niveaux observés chez les témoins jeunes. La persistance du bénéfice plusieurs semaines après l’arrêt de l’administration a été interprétée comme compatible avec un remodelage synaptique structurel. Les corrélats histologiques comprenaient une immunoréactivité accrue de la synaptophysine hippocampique. 1



Représentation d’une densité accrue d’épines dendritiques et de la synaptogenèse dans les neurones hippocampiques.

Un groupe de recherche chinois indépendant (Sun et al., 2021) a évalué la dihexa orale chez des souris double-transgéniques APP/PS1. Les animaux traités ont présenté une latence d’échappement améliorée et un nombre accru de traversées de la plateforme dans le labyrinthe aquatique de Morris, une augmentation du nombre de neurones corticaux (coloration de Nissl),

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

des taux élevés de protéine synaptophysine, une réduction de l'activation des astrocytes et de la microglie, une diminution des cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, TNF-α), une augmentation de l'IL-10 anti-inflammatoire, ainsi qu'un engagement de la voie PI3K/AKT. Un inhibiteur de PI3K (wortmannin) a partiellement inversé les modifications histologiques anti-apoptotiques et anti-inflammatoires, suggérant une implication de la voie indépendamment des données rétractées de liaison au HGF. Ces résultats constituent l'une des rares réplications indépendantes positives d'un bénéfice cognitif et synaptique dans un modèle amyloïde transgénique. 5

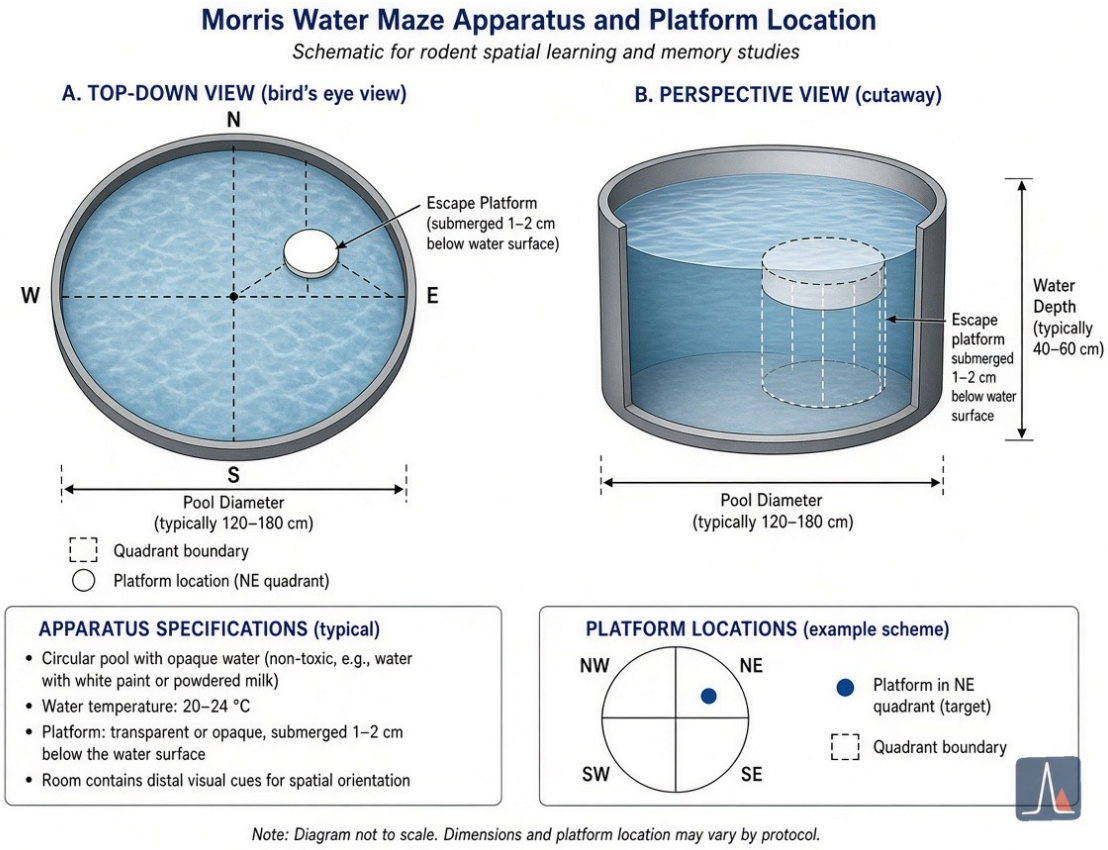


Schéma du test du labyrinthe aquatique de Morris pour l'évaluation de la mémoire spatiale.

Des modèles plus larges ont produit des résultats mitigés. Dans un paradigme de section-réparation du nerf sciatique chez le rat, l'administration adjuvante de dihexa avec des cellules souches mésenchymateuses ou du G-CSF a amélioré les scores de fonction des nerfs péronier et sural, les grades d'empreintes de marche, et a réduit les contractures en flexion du pied à des temps plus tardifs. Un rapport de 2025 chez des rats soumis à des traumatismes crâniens légers répétés a décrit un sauvetage de la mémoire de travail par perfusion centrale de dihexa, bloqué par un antagoniste de HGF/MET, compatible avec un engagement de la voie dans un contexte lésionnel. Cependant, Wells et al. (2024) n'ont trouvé aucun effet protecteur de PNB-0408 contre la perte de poids, le dysfonctionnement moteur, l'altération cognitive ou la pathologie striatale dans un modèle chez le rat à l'acide 3-nitropropionique de neurodégénérescence de type Huntington, fournissant un résultat négatif clair dans un paradigme de toxine mitochondriale. 6

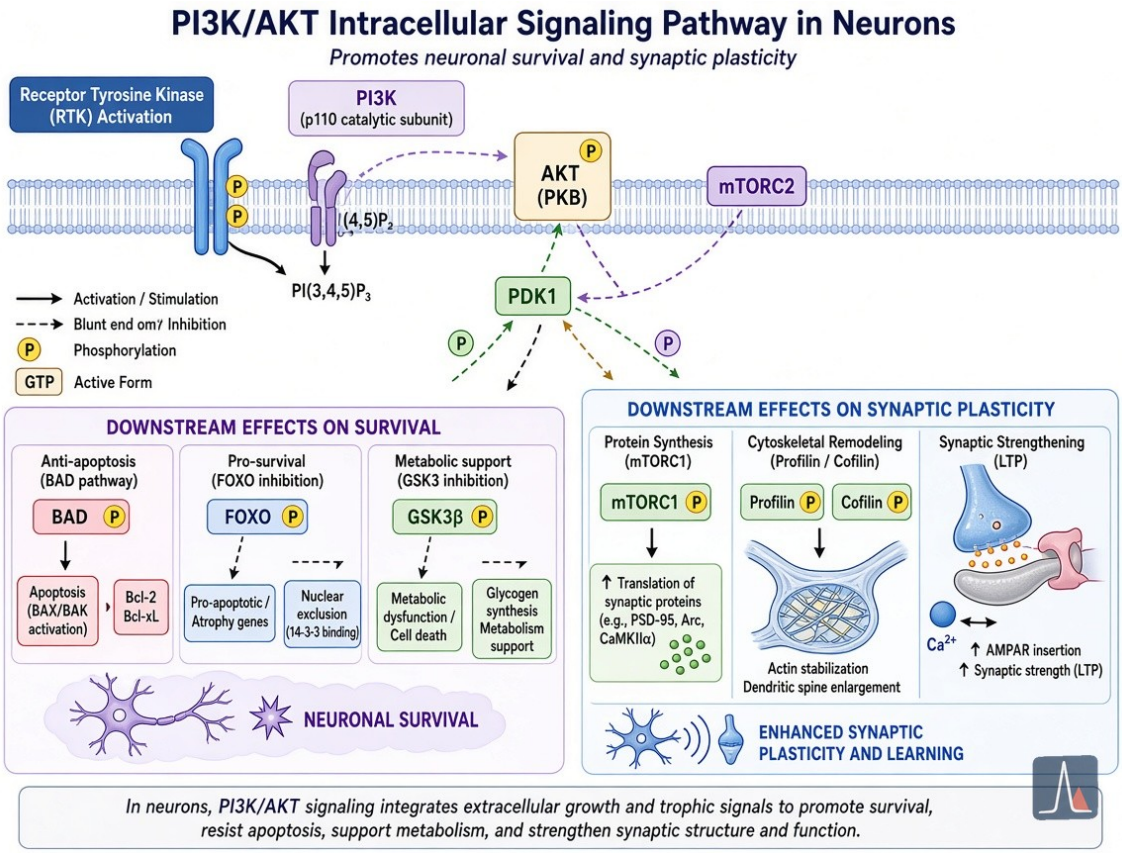
Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

Revues, rétractations, tentatives de translation clinique connexes et limitations récurrentes (articles de revue, 2015–2026)

Les revues antérieures à la rétractation (Wright & Harding, 2015) ont synthétisé les données reliant la biologie cérébrale d'AngIV/AT4 (IRAP) au système HGF/c-Met et ont proposé cet axe comme une cible auparavant sous-estimée des maladies d'Alzheimer et de Parkinson, au regard de rôles dans la neurogenèse, la synaptogenèse, la survie cellulaire et la protection contre les agressions. Une revue systématique de 2018 de la littérature expérimentale sur AngIV a conclu que des analogues stabilisés, dont dihexa, produisaient des améliorations cohérentes dans des modèles animaux de déficit cognitif, en particulier dans des tâches spatiales et d'évitement, avec les effets les plus marqués lorsqu'ils étaient administrés à proximité de l'entraînement ou du test. La littérature postérieure à 2025 examine explicitement les rétractations du JPET et l'expression of concern, requalifiant les allégations initiales de potentialisation allostérique du HGF et de « millions-fold more potent than BDNF » comme des hypothèses dont les principales données à l'appui sont compromises. Une réplication indépendante des phénotypes comportementaux et histologiques dans certains modèles (APP/PS1, TBI) est parue, mais la cible moléculaire précise et la puissance extraordinaire exigent une nouvelle validation selon les normes contemporaines. 7

Le développement pharmaceutique apparenté de mimétiques du HGF à petite molécule (p. ex. fosgonimeton) a atteint des essais de phase 2/3 dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée ; l'essai LIFT-AD n'a pas satisfait son critère statistique global principal ni les critères secondaires clés, entraînant l'arrêt du programme. Les déclarations de la FDA concernant dihexa acetate relèvent l'absence de données identifiées d'exposition humaine par quelque voie que ce soit et le manque d'informations suffisantes pour évaluer les risques de sécurité dans des contextes de préparation magistrale. Les préoccupations théoriques citées de façon récurrente comprennent la nature proto-oncogène de c-Met (un facteur moteur dans de multiples cancers pour lesquels des inhibiteurs sont en usage clinique) et l'absence de toxicologie chronique, de cancérogénicité ou de profil de sécurité à long terme chez des espèces non rongeurs. Aucune donnée publiée de pharmacocinétique humaine, de biomarqueurs, de physiologie ou d'essai clinique concernant dihexa lui-même n'existe en 2026.

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.



Voie PI3K/AKT impliquée dans des études indépendantes chez la souris APP/PS1.

Contexte des données et limites récurrentes

La littérature préclinique indexée sur dihexa porte principalement sur la synaptogenèse en culture cellulaire, le sauvetage de la mémoire spatiale chez le rongeur dans des modèles de déficit, la préservation histologique des synapses et des neurones, et la modulation de la neuro-inflammation sur fond APP/PS1. Des signaux positifs ont été rapportés dans des modèles à la scopolamine, chez le rat âgé, APP/PS1, de cellules ciliées et de mild-TBI, avec une réplication indépendante recourant à un cadre PI3K/AKT. Toutefois, les articles mécanistiques centraux établissant la liaison directe au HGF, la potentialisation allostérique et la dépendance à MET ont été rétractés en 2025 pour fabrication de données, l'article fondateur sur le comportement et la synaptogenèse fait l'objet d'une expression of concern, et un résultat clairement négatif existe dans un modèle toxinique de type Huntington. La littérature est restreinte, largement issue d'un seul laboratoire avant les constatations d'intégrité, et ne comporte pas de large réplication indépendante des allégations initiales de puissance.

Les limites récurrentes comprennent le recours à un ensemble étroit de tests cognitifs fondés sur des labyrinthes, des effectifs modestes dans les études précoces, une toxicologie dose–réponse et d'administration chronique limitée, l'absence de données chez des espèces non rongeurs ou chez le primate, l'absence totale d'informations sur l'exposition humaine, et des questions plausibles de sécurité à long terme liées à une activation soutenue de voies de facteurs de croissance. Bien que dihexa demeure un réactif de laboratoire intéressant pour la recherche fondamentale sur la plasticité synaptique, la biologie de l'angiotensine IV et les

Toutes les informations et tous les produits présentés sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.

lectures liées à HGF/MET, ces données n'établissent ni l'efficacité, ni la sécurité, ni l'utilité translationnelle pour quelque indication que ce soit. Une réplication indépendante de haute qualité et transparente, ainsi que des études mécanistiques modernes, seraient nécessaires pour réévaluer les hypothèses initialement avancées. Aucun élément du catalogue ne doit être interprété comme un médicament ni utilisé en dehors de cadres de laboratoire strictement contrôlés.

Sources

• 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.
• Avis de rétractation (2025), *J Pharmacol Exp Ther* (plusieurs articles du même groupe).

Des revues complémentaires de 2015–2026, des synthèses systématiques et des déclarations réglementaires relatives au compounding ont été consultées afin de contextualiser les limites, les rétractations et l'absence de données humaines. Toutes les citations proviennent de la littérature primaire ou de revue indexée dans PubMed.

Toutes les informations et tous les produits évoqués sont destinés exclusivement à un usage en laboratoire et à la recherche. Non destinés à un usage humain ou vétérinaire. Non destinés à diagnostiquer, traiter, guérir ou prévenir une quelconque maladie.