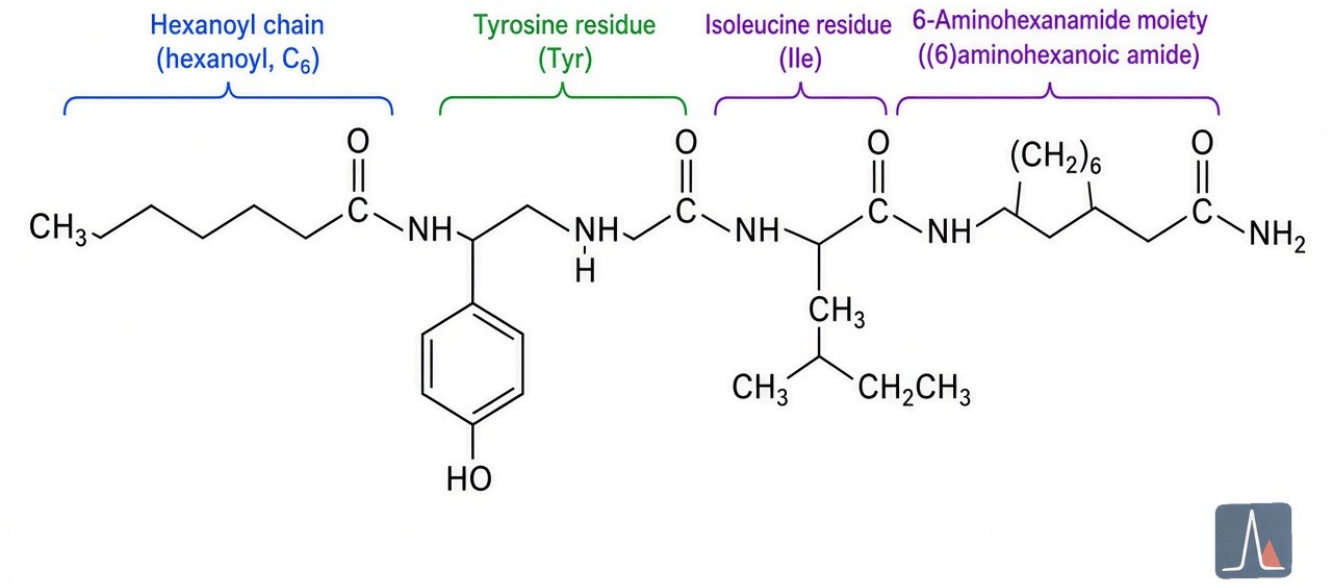
Rapports publiés sur Dihexa

22 octobre 2026

Les articles indexés sur cellules et animaux décrivent le dihexa comme un peptidomimétique court apparenté à l’angiotensine IV, étudié pour ses effets sur la voie du facteur de croissance des hépatocytes dans des modèles de troubles cognitifs et de neurodégénérescence, et ces documents n’établissent pas



Rapports publiés sur Dihexa

Les articles indexés sur cellules et animaux décrivent le dihexa comme un peptidomimétique court apparenté à l’angiotensine IV, étudié pour ses effets sur la voie du facteur de croissance des hépatocytes (HGF), et ces documents n’établissent pas un usage du flacon de recherche. ! Schéma de la structure moléculaire de Dihexa Structure chimique de N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide (dihexa).

Dihexa est réservé exclusivement à la recherche en laboratoire. Les matériels présentés sur ce site sont destinés exclusivement à la recherche en laboratoire. Ce ne sont pas des médicaments. Le fait de rapporter un essai chez l’humain ne constitue pas une indication d’utiliser le matériel de recherche de cette manière.

Identité chimique et contexte du catalogue

Dihexa, dénommé systématiquement N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide (également PNB-0408), est un peptidomimétique synthétique dérivé de la séquence tripeptidique N-terminale de l’angiotensine IV. Il a été modifié chimiquement aux deux extrémités afin d’accroître la stabilité métabolique, la lipophilie et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique dans des modèles précliniques, tout en conservant l’activité associée au

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.

fragment parent d'angiotensine IV. Contrairement aux entrées de catalogue de peptides de plus grande taille, le dihexa est une petite molécule (environ 505 Da) conçue pour surmonter la dégradation rapide et la faible pénétration centrale typiques des peptides d'angiotensine non modifiés.

Dans le catalogue Rierink, il est répertorié strictement pour un usage en laboratoire. Aucune autorisation réglementaire n'existe pour une application thérapeutique humaine ou vétérinaire, et aucune donnée pharmacocinétique, de sécurité ou d'efficacité chez l'humain n'a été publiée dans la littérature indexée en date de 2026.

Rapports précliniques fondamentaux (in_vitro et animal, 2013)

La caractérisation initiale de dihexa est parue dans un article de 2013 du *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (McCoy et al.). Dans des neurones hippocampiques en culture, le composé a été rapporté comme favorisant l'arborisation dendritique et la synaptogenèse à des concentrations picomolaires. Chez des rats traités par la scopolamine et des rats âgés présentant un déclin cognitif spontané, une administration systémique ou orale a été associée à une amélioration des performances dans la tâche du Morris water maze d'apprentissage et de mémoire spatiaux. Ces améliorations comportementales ont persisté au-delà de la période d'administration dans certaines expériences, ce qui est compatible avec une hypothèse de plasticité structurale plutôt qu'avec une action pharmacologique purement aiguë.

Limitation : L'article fait l'objet d'une Expression of Concern émise par la revue depuis 2021, relative à des questions d'intégrité des données soulevées au cours d'une enquête de la Washington State University. Le dossier est donc présenté avec cette réserve explicite ; il ne peut pas être traité comme une preuve primaire pleinement validée. Aucune donnée humaine n'était incluse. !Schéma de la voie de signalisation HGF/c-Met Représentation schématique de la voie de signalisation HGF/c-Met hypothétisée, étudiée dans la littérature initiale sur dihexa (article mécanistique ultérieurement rétracté).

Caractérisation mécanistique rétractée (in_vitro, animal et méthode, 2014)

Un article de suivi de 2014 issu du même laboratoire (Benoist et al.) a proposé que les actions procognitives et synaptogènes de dihexa et d'analogues apparentés de l'angiotensin IV dépendent d'une potentialisation allostérique de la liaison du facteur de croissance des hépatocytes (HGF) à son récepteur à activité tyrosine kinase c-Met. Dans des essais sur cellules HEK-293, dihexa a été rapporté comme se liant au HGF avec une affinité élevée et comme augmentant la phosphorylation de c-Met ainsi que la dispersion cellulaire à des concentrations de HGF inférieures au seuil. Des cultures de neurones hippocampiques ont montré une densité accrue d'épines dendritiques et de marqueurs synaptiques, effets qui auraient été bloqués par un antagoniste du HGF ou par un shRNA dirigé contre c-Met. In vivo, l'administration intracérébroventriculaire d'un antagoniste du HGF aurait bloqué le bénéfice sur la mémoire spatiale de dihexa par voie orale dans le Morris water maze.

Limitation : Cet article a été formellement rétracté en avril 2025 après que la revue et l'université ont conclu que plusieurs figures contenaient des données falsifiées ou fabriquées.

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.

Deux auteurs ont été identifiés comme seuls responsables. Un article connexe de 2012 sur des analogues de l'angiotensin IV en tant que modulateurs du HGF a été rétracté au même moment. Ces rétractations affaiblissent substantiellement le récit mécanistique canonique qui avait été largement cité. Les dossiers sont résumés ici uniquement afin de documenter ce qui avait été initialement rapporté puis retiré ; ils ne constituent pas une preuve fiable. Aucun résultat chez l'humain n'a été rapporté. !Schéma des épines dendritiques et de la synaptogenèse Illustration conceptuelle de la formation des épines dendritiques et de la synaptogenèse mesurées dans des cultures de neurones hippocampiques.

Protection des cellules ciliées de la ligne latérale du poisson-zèbre (modèle animal, 2015)

Uribe et al. (2015) ont examiné dihexa chez la larve de poisson-zèbre, un système modèle pour la toxicologie des cellules ciliées sensorielles. L'exposition à des antibiotiques aminoglycosides provoque une mort rapide des cellules ciliées dans les neuromastes de la ligne latérale. Un co-traitement par dihexa (concentration optimale d'environ 1 µM) a produit une protection robuste et dépendante de la dose de ces cellules mécanosensorielles. L'effet protecteur a été partiellement atténué par un antagoniste du HGF (6-AH) et par des inhibiteurs des voies en aval d'Akt, de TOR et de MEK, ce qui est compatible avec une mobilisation de la signalisation intracellulaire liée au HGF. Des modifications structurales de l'extrémité N-terminale de dihexa ont aboli l'activité, ce qui suggère une spécificité de cible.

Limitation : Il s'agit d'un essai sur un épithélium sensoriel larvaire non mammalien, centré sur l'ototoxicité aiguë plutôt que sur la cognition du système nerveux central ou la neurodégénérescence chronique. Les résultats obtenus sur les neuromastes de poisson ne se transposent pas nécessairement au tissu cérébral mammalien ni aux patients humains. Aucun critère d'évaluation comportemental ou cognitif n'a été évalué. !Schéma du labyrinthe aquatique de Morris Schéma de l'appareil du labyrinthe aquatique de Morris employé dans plusieurs études de mémoire spatiale chez le rongeur portant sur dihexa.

Sauvetage cognitif dans un modèle murin transgénique de la maladie d'Alzheimer (modèle animal, 2021)

Un laboratoire indépendant a rapporté des résultats avec dihexa dans le modèle murin double-transgénique APP/PS1 de pathologie amyloïde (Sun et al., *Brain Sciences*, 2021). L'administration orale ou systémique a été associée à une amélioration de l'apprentissage spatial et de la rétention mnésique dans le labyrinthe aquatique de Morris par rapport aux témoins APP/PS1 traités par véhicule. L'analyse histologique a montré une densité neuronale accrue dans l'hippocampe et le cortex (coloration de Nissl), une immunoréactivité accrue de la synaptophysine, une réduction de l'activation astrocytaire et microgliale, une diminution des cytokines pro-inflammatoires (IL-1β, TNF-α) et une élévation de l'IL-10 anti-inflammatoire. Les western blots ont indiqué une activation de la voie PI3K/AKT ; l'inhibition pharmacologique de PI3K par wortmannin a inversé plusieurs effets anti-inflammatoires et anti-apoptotiques. Une élévation des taux tissulaires d'angiotensin IV après traitement par dihexa a également été rapportée.

Limitation : Il s'agit d'un modèle murin transgénique avec surexpression ingéniée de la protéine

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.

précurseur de l'amyloïde humaine mutante et de la préséniline-1. Les effets sont donc spécifiques du modèle et peuvent ne pas se généraliser à la maladie humaine sporadique d'apparition tardive ni à d'autres contextes neurodégénératifs. Les effectifs de groupe étaient modestes, et la sécurité à long terme ou la tumorigénicité (compte tenu de la nature mitogène de la signalisation HGF/c-Met) n'a pas été évaluée. Aucune donnée humaine n'a été présentée. ! Schéma de la neuro-inflammation dans le tissu cérébral Représentation conceptuelle de l'activation gliale et de la préservation neuronale évaluées sur des coupes de cerveau de souris transgéniques.

Lésion du nerf périphérique et modèles toxiniques mixtes (modèles animaux, 2021 et 2024)

Dans un modèle de section et de réparation du nerf sciatique chez le rat, dihexa administré seul ou en association avec des cellules souches mésenchymateuses ou le granulocyte-colony stimulating factor a été associé à une récupération motrice fonctionnelle accélérée à 8–16 semaines après la lésion (Weiss et al., 2021). Les améliorations étaient les plus marquées dans les bras en association ; les effets de la monothérapie par dihexa étaient moins clairement isolés.

À l'inverse, une étude indépendante de 2024 dans un modèle de rat à l'acide 3-nitropropionique (3-NP), destiné à mimer un compromis métabolique striatal de type maladie de Huntington ainsi que des déficits moteurs et cognitifs, n'a mis en évidence aucun effet protecteur de PNB-0408 (Wells et al.). Le 3-NP systémique a entraîné une perte de poids, une altération de l'apprentissage spatial et un dysfonctionnement moteur marqué. Le traitement par dihexa, selon plusieurs doses et schémas, n'a atténué aucun de ces critères d'évaluation ni l'histopathologie associée. Les auteurs ont conclu que dihexa pourrait ne pas être efficace dans ce modèle toxinique particulier et ont appelé à une évaluation plus approfondie dans d'autres systèmes.

Limitation : Les deux études sont des modèles chirurgicaux ou toxiniques chez le rongeur, avec une variabilité inhérente de la sévérité des lésions, des effectifs de groupe faibles à modérés et aucun corrélat humain direct. Le résultat nul dans le modèle de type Huntington illustre que le bénéfice préclinique n'est pas universel dans tous les paradigmes de neurodégénérescence. Aucune donnée de transposition clinique n'existe.

Utilisation dans les protocoles de différenciation des hépatocytes à partir de cellules souches (méthode in_vitro, à partir de 2015)

Plusieurs laboratoires indépendants spécialisés dans les cellules souches ont employé dihexa comme substitut fonctionnel du HGF recombinant dans la différenciation dirigée de cellules souches pluripotentes induites humaines vers des cellules de type hépatocyte. Dans les milieux de stade de maturation, dihexa a soutenu l'expression de marqueurs hépatiques et des lectures fonctionnelles (sécrétion d'albumine, stockage de glycogène, activité des cytochromes) là où du HGF exogène aurait autrement été requis. Ces protocoles traitent dihexa comme un substitut de petite molécule pratique et stable plutôt que comme une sonde mécanistique directe de la plasticité du système nerveux central.

Limitation : Il s'agit d'essais de différenciation in vitro contrôlés utilisant des cellules humaines

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.

en culture. Ils démontrent une utilité en tant que réactif de laboratoire, mais n'abordent pas les questions de sécurité neurologique, cognitive ou systémique.

Revues narratives du système cérébral angiotensine IV / HGF / c-Met (revue, 2015–2026)

De multiples revues narratives, principalement issues du groupe de recherche d'origine ou citant son corpus de travaux, ont positionné la signalisation cérébrale HGF/c-Met comme une cible plausible pour la réparation synaptique dans la maladie d'Alzheimer et les troubles apparentés. Ces synthèses soulignent les rôles de la voie dans la mitogenèse, la motogenèse, la neurogenèse et la synaptogenèse. Des revues indépendantes ultérieures (y compris des articles de 2026 en contexte orthopédique et peptidique) relèvent la rareté des données cliniques, la rétractation d'articles fondateurs sur le mécanisme, et la préoccupation théorique selon laquelle la potentialisation chronique d'un récepteur mitogène impliqué dans de multiples cancers pourrait comporter un risque oncogène — une hypothèse qui demeure non testée dans des études à long terme. Une revue systématique de 2018 sur les effets cognitifs de l'angiotensine IV et de l'angiotensine-(1-7) a recensé des résultats majoritairement positifs sur la mémoire chez le rongeur, mais a souligné que l'administration intracérébroventriculaire directe à proximité du moment de l'apprentissage était souvent plus efficace que les voies systémiques.

Limitation : Il s'agit exclusivement de synthèses secondaires. Elles rassemblent des observations précliniques et reconnaissent explicitement l'absence de données d'essais chez l'humain ainsi que l'incidence des rétractations sur la confiance accordée au mécanisme. Aucun nouveau résultat expérimental n'est présenté.

Synthèse des données et contexte de recherche

La littérature indexée sur dihexa consiste exclusivement en études de culture cellulaire, de larves de poisson-zèbre, de différenciation de cellules souches et de rongeurs, axées sur la signalisation liée à HGF/c-Met, la synaptogenèse, la neuroprotection et des mesures comportementales de la mémoire spatiale. Des associations positives avec la densité des épines dendritiques, l'expression de protéines synaptiques, une neuro-inflammation réduite et une amélioration des performances au labyrinthe aquatique de Morris apparaissent dans plusieurs rapports, en particulier l'étude indépendante de 2021 sur des souris APP/PS1 qui impliquait PI3K/AKT plutôt que uniquement le mécanisme HGF rétracté. Toutefois, un modèle indépendant de toxine de 2024 a donné un résultat nul clair, et les deux articles les plus cités établissant l'activité orale/la synaptogenèse (2013) et la dépendance à HGF/c-Met (2014) portent, respectivement, une Expression of Concern et une rétractation complète pour fabrication de données.

Aucune étude clinique humaine indexée dans PubMed, aucune étude pharmacocinétique ni aucune évaluation de la sécurité à long terme n'existe. Des recherches sur ClinicalTrials.gov et des déclarations de la FDA confirment l'absence de données enregistrées d'exposition humaine. Les risques théoriques associés à la potentialisation d'un receptor tyrosine kinase central pour la prolifération cellulaire, la migration et l'angiogenèse dans la biologie du cancer n'ont été examinés pour aucune durée ni dans aucune population.

Ces observations précliniques, même lorsqu'elles sont favorables dans leurs modèles

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.

spécifiques, ne constituent pas une preuve que dihexa produit des effets analogues chez l'être humain, et n'établissent aucune voie de transposition du laboratoire vers l'humain qui soit sûre ou efficace. Les documents résumés ici sont des rapports d'étude comportant des limites explicites d'ordre méthodologique, propres au modèle, de réplication et d'intégrité des données. Ils ne peuvent être extrapolés pour justifier l'utilisation de matériel de recherche du catalogue en dehors de cadres de laboratoire contrôlés. Une réplication indépendante et transparente supplémentaire dans divers modèles, ainsi qu'une réévaluation mécanistique rigoureuse après rétractation, serait nécessaire avant que des conclusions plus fermes puissent être tirées.

Sources

• 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.
• Des revues et des articles de protocole supplémentaires (2015–2026) citant dihexa dans la différenciation des cellules souches ou recensant des analogues de l'angiotensin IV ont été consultés à titre de contexte.

Toutes les citations ont été obtenues auprès de PubMed/Europe PMC ou des sites des revues. Nous vous prions instamment de consulter la notice actuelle de PubMed ou le dossier de la revue pour les avis de rétractation, les expressions de préoccupation et le texte intégral.

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

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.