Rapports publiés sur P21

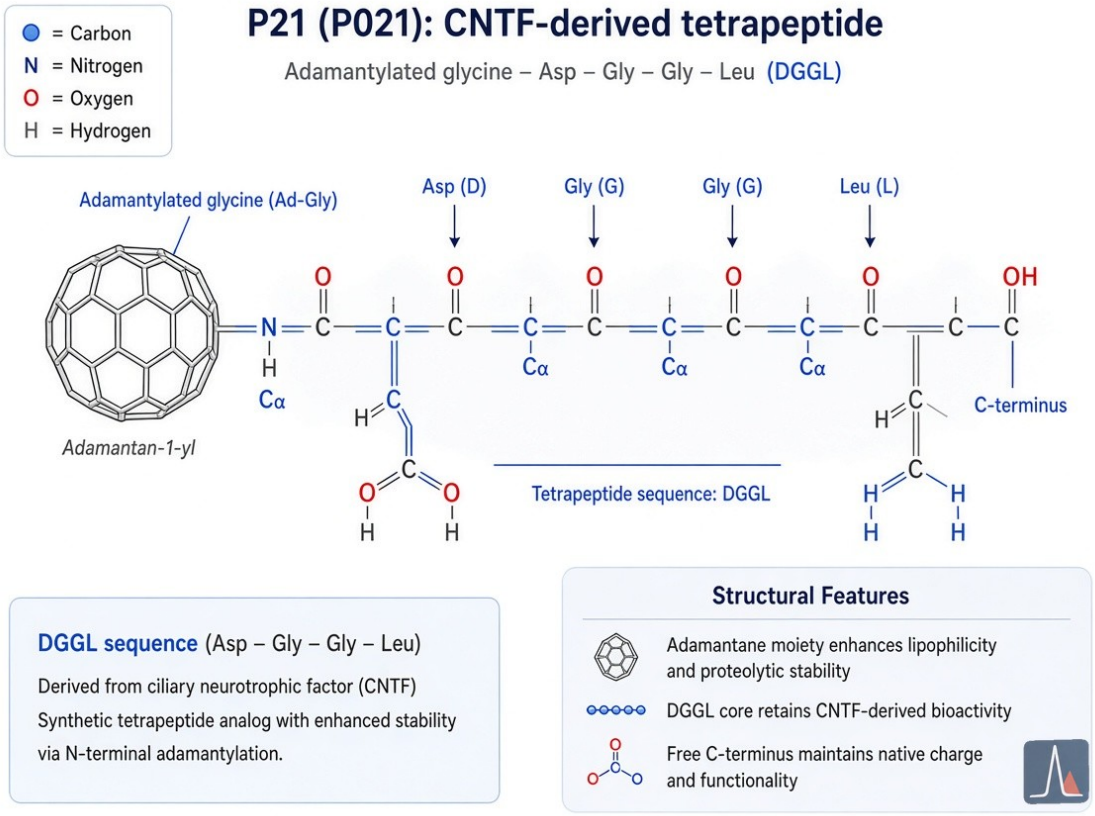
29 octobre 2026

Les rapports publiés caractérisent P21 (P021), un mimétique tétrapeptidique dérivé du CNTF et modifié par un adamantane, comme un outil préclinique étudié pour la promotion de la neurogenèse hippocampique, la régulation à la hausse du BDNF, la plasticité synaptique, la réduction de l'hyperphosphoryl

Rapports publiés sur P21

Les rapports publiés caractérisent P21 (également désigné P021 ou Peptide 021 ; Ac-DGGLAG-NH_2 avec une glycine adamantylée en C-terminal) comme un petit mimétique peptidergique dérivé du CNTF, biodisponible par voie orale et perméable à la barrière hémato-encéphalique, conçu pour stimuler la production endogène de BDNF, favoriser la neurogenèse hippocampique adulte, renforcer la plasticité synaptique, inhiber la signalisation LIF, réduire l'activité de GSK-3β et atténuer l'hyperphosphorylation de tau, sans la cachexie, la perte de poids ou l'immunogénicité associées au CNTF natif. La quasi-totalité des travaux in vivo indexés provient d'un seul laboratoire (principalement Khalid Iqbal et ses collaborateurs au New York State Institute for Basic Research), avec des rapports concordants d'effets neurogènes, neurotrophiques, anti-tau et procognitifs chez des souris normales, des rats âgés, des souris transgéniques 3xTg-AD, des souris Ts65Dn modèles du syndrome de Down et d'autres modèles. Une étude de 2024 a fourni des résultats positifs dans un modèle cellulaire neuronal humain knock-out pour CDKL5, mais un bénéfice comportemental limité, aucune élévation du BDNF et aucun sauvetage structurel majeur chez les souris knock-out correspondantes in vivo. Les études chez le rongeur font état d'une bonne tolérance lors d'une administration orale chronique allant jusqu'à 18 mois. Aucune donnée clinique, pharmacocinétique, de sécurité ou observationnelle chez l'humain n'a été publiée, et aucun essai n'est enregistré sur ClinicalTrials.gov en 2026. Ces dossiers n'établissent aucun usage chez les personnes. Le fait de rapporter des études publiées ne constitue pas une indication d'utiliser le matériel de recherche de cette manière.

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 P21 (P021).

Identité chimique et contexte du catalogue

P21 est un pentapeptide synthétique (masse moléculaire d'environ 578 Da) correspondant aux résidus 148–151 du facteur neurotrophique ciliaire humain (CNTF), auquel une glycine modifiée par un adamantane a été ajoutée en C-terminal afin de conférer une stabilité métabolique, une résistance aux exopeptidases et une perméabilité à la barrière hémato-encéphalique. Il a été mis au point par cartographie d'épitopes à l'aide d'anticorps neutralisants dirigés contre le CNTF. Le composé est répertorié dans le catalogue Rierink sous P21 et est fourni strictement pour la recherche en laboratoire. Ce n'est pas un médicament, il ne dispose d'aucune autorisation réglementaire pour un usage humain ou vétérinaire, et il n'a aucun lien avec la protéine régulatrice du cycle cellulaire p21 (CDKN1A). La confusion de nom entre le peptide et la protéine apparaît dans certaines recherches bibliographiques, mais elle est sans rapport avec le mimétique neurotrophique.

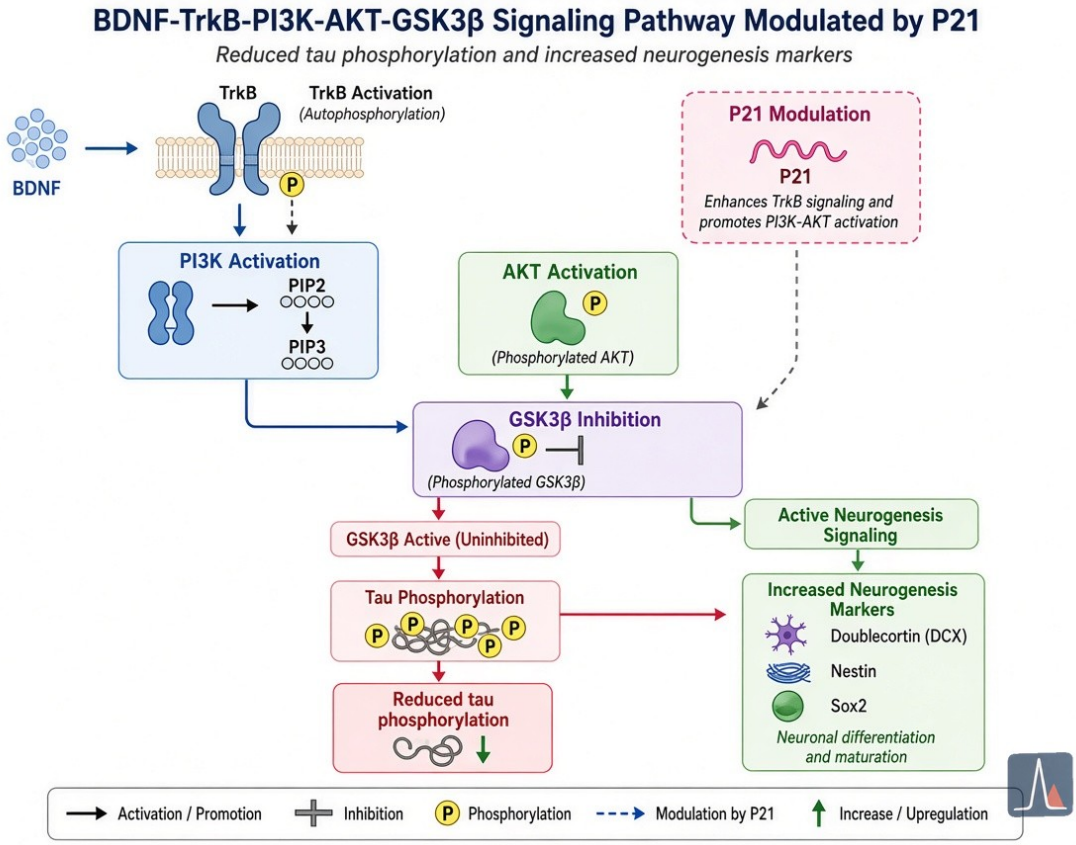
Découverte fondatrice, études mécanistiques in vitro et études de neurogenèse chez le rongeur normal (articles in_vitro, method et animal, 2010–2011)

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

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.

expression of synaptic proteins (MAP2, synaptophysin, PSD-95), and modulation of the 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.

Limites : Expériences conduites par le laboratoire développeur ; les améliorations comportementales chez de jeunes rongeurs adultes sains peuvent ne pas se transposer à des états âgés ou pathologiques ; l'exposition cérébrale a été inférée à partir de marqueurs en aval plutôt que par mesure directe.



Mécanisme proposé de l'action de P21.

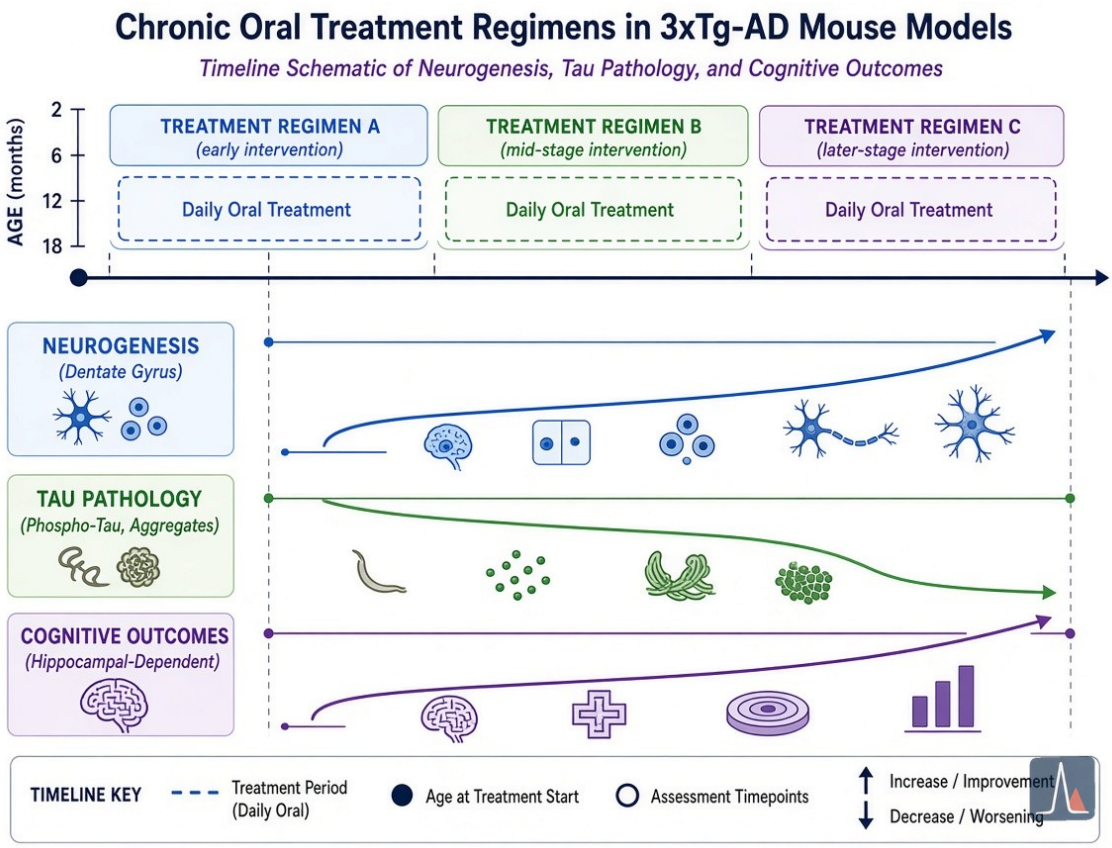
Modèles animaux précliniques du vieillissement cognitif et de la restauration synaptique (articles animal, 2014)

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

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.

support during the period of synaptic compensation (Bolognin et al. 2014, PMID 24702821).

Limites : Exécution par un seul laboratoire ; le modèle de rat âgé rend compte de certains aspects, mais pas de tous, du vieillissement cognitif humain ; les résultats fonctionnels à long terme au-delà de la fenêtre de traitement n'ont pas été rapportés.



Chronologies de traitement dans les modèles AD transgéniques.

Études modificatrices de la maladie et préventives dans des modèles transgéniques de maladie d'Alzheimer (articles animal, 2014–2026)

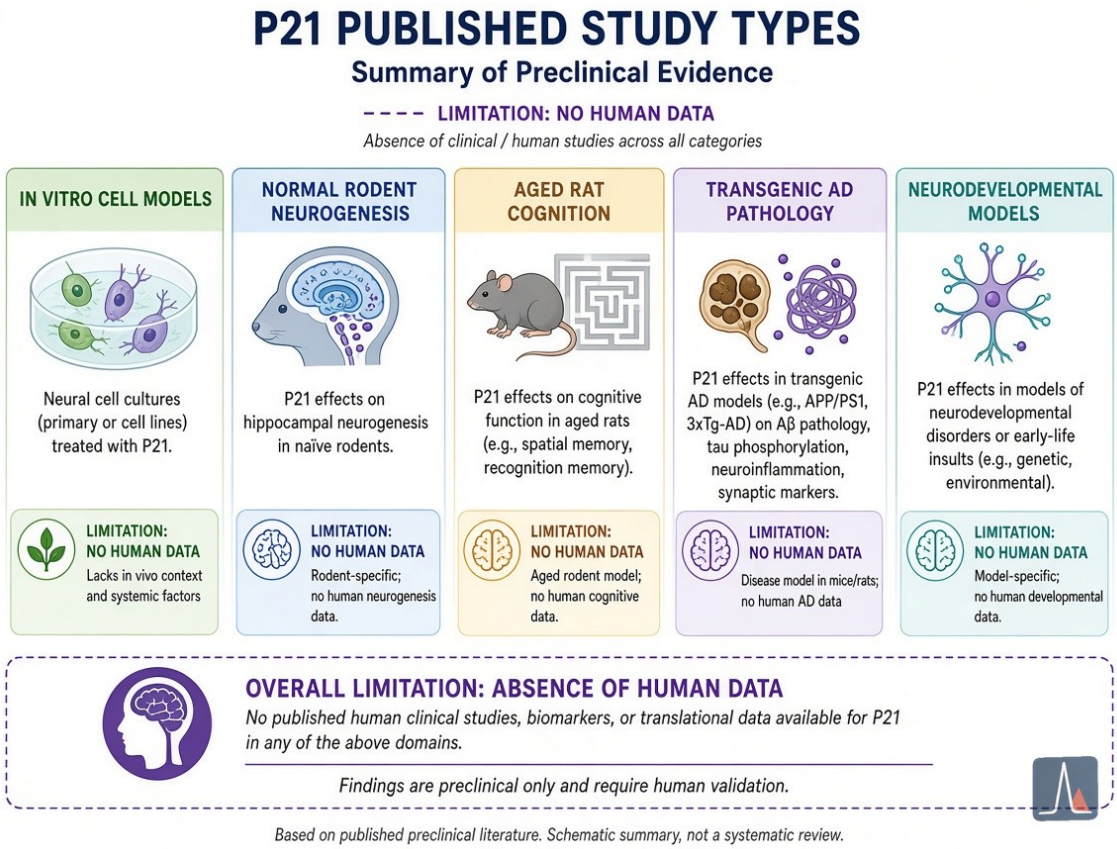
Multiple studies in the triple-transgenic 3xTg-AD mouse (which develops both amyloid and tau pathologies) tested therapeutic and preventive regimens. When initiated at 9–10 months of age (moderate pathology stage) and continued for 12 months via diet, P21 produced robust reduction in abnormal tau hyperphosphorylation 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

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.

substantially improved survival. A 2026 diffusion MRI study (with corrigendum) detected corresponding improvements in brain microstructure consistent with reduced neurodegeneration (Baazaoui et al. 2017, PMID 28655344; additional prevention data PMID 32854771; Falangola et al. 2026).

Limites : Provenant de façon très majoritaire du laboratoire d'origine, avec brevets déclarés ; le modèle 3xTg-AD est agressif et peut ne pas récapituler pleinement l'AD humaine sporadique à début tardif ; les effets sur Aβ étaient plus modérés que les effets sur tau ; le sauvetage fonctionnel a été mesuré pendant le traitement ou peu après.



Vue d'ensemble des types d'études publiées et des limites des preuves.

Études sur le syndrome de Down, la déficience en CDKL5 et d'autres modèles neurodéveloppementaux ou lésionnels (articles animal et in_vitro, 2017–2024)

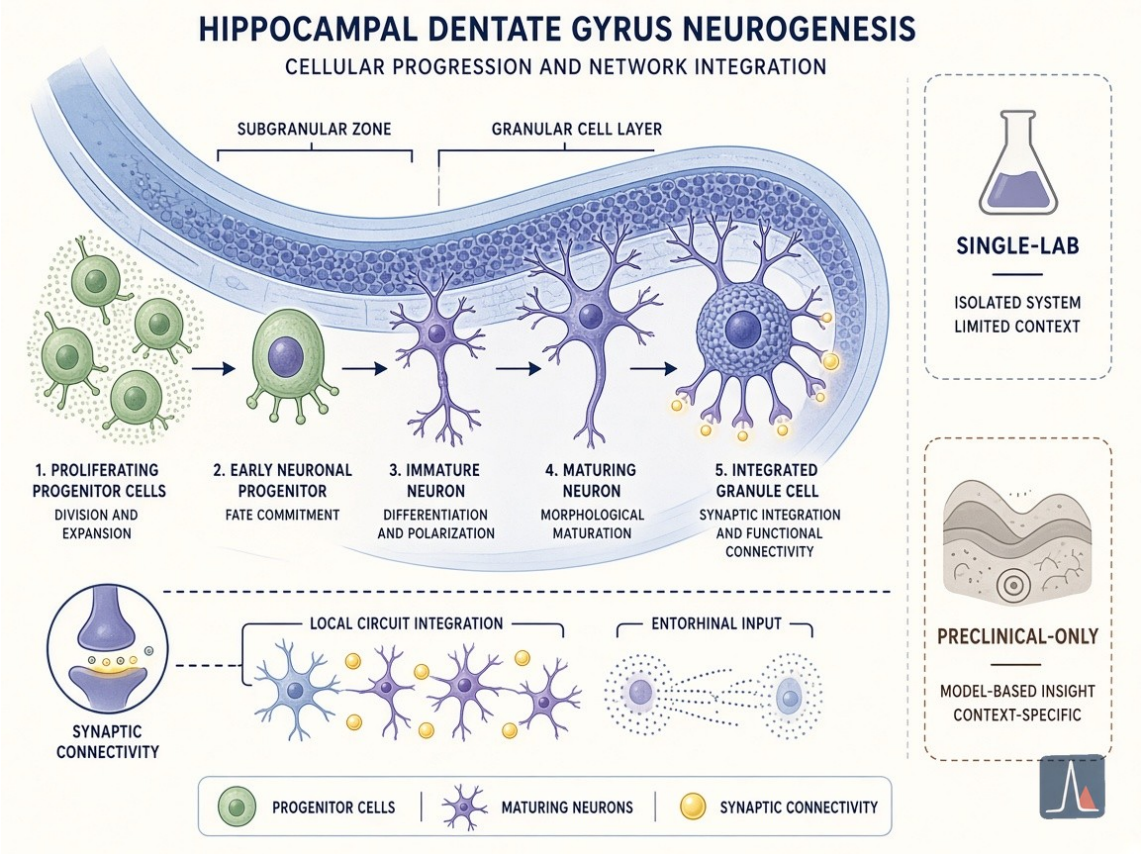
In the Ts65Dn mouse model of Down syndrome, prenatal-to-early-postnatal oral P21 rescued developmental delay in pups and prevented adult hippocampus-dependent memory deficits, normalizing BDNF, CREB activity, synaptic markers, and reducing neuroinflammation (PMID 28368015). In a mild-to-moderate traumatic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

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.

benefits were limited to modest behavioral improvements; there was no detectable increase in 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.

Limites : Des résultats mitigés dans le bras in-vivo CDKL5 plus indépendant remettent en question l'universalité du mécanisme BDNF ; faibles tailles d'effet dans certains domaines comportementaux ; conflit d'intérêts présent même dans l'étude « externe ».



Résultats relatifs à la neurogenèse et à la plasticité synaptique.

Absence totale de données humaines, d'essais enregistrés et d'évaluations de la sécurité clinique

Des recherches ciblées dans PubMed, Europe PMC, ClinicalTrials.gov et les registres apparentés n'ont retourné aucune étude humaine publiée, aucun profil pharmacocinétique, aucune donnée de tolérance, aucune cohorte observationnelle ni aucun essai interventionnel enregistré pour P21/P021, Ac-DGGL ou le mimétique tétrapeptidique de CNTF à la fin de 2026. Aucune étude de Phase 1 de sécurité, d'escalade de dose ou de biomarqueurs n'existe. Les déclarations du développeur font référence à des travaux d'habilitation IND en cours ou prévus et à une éventuelle avancée clinique (Phanes Biotech, Iqbal en qualité de CSO), mais aucune inscription ni aucun résultat n'était apparu en 2026. La sécurité chez l'humain est donc entièrement non caractérisée. Les données précliniques chez le rongeur ne peuvent se substituer à la pharmacocinétique humaine ni au profilage des événements indésirables.

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.

Contexte des preuves, implication du développeur, rétractations dans des travaux connexes, profil de sécurité animale et limitations récurrentes (articles de revue, de synthèse et 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.

Les observations de sécurité animale dans des études chroniques (jusqu'à 12–18 mois d'exposition alimentaire) ne signalent aucune perte de poids, cachexie, tumeur, toxicité manifeste ni activation immunitaire, ce qui répond à une limitation majeure du CNTF recombinant. Toutefois, des limitations récurrentes dominent le contexte des preuves : dépendance quasi totale à un seul groupe de recherche disposant de multiples brevets déclarés et d'intérêts de développement commercial ; rareté d'une véritable réplication indépendante exempte de co-signature ou de COI ; un résultat in vivo mitigé/négatif sur le mécanisme central BDNF ; absence de quantification directe de l'exposition cérébrale ; mauvaise traduction historique des données de prévention de l'AD chez le rongeur vers la maladie sporadique humaine ; risque de surextrapolation à partir de modèles transgéniques ; et confusion de nom avec la littérature relative à la protéine p21 non apparentée. Les risques théoriques à long terme d'une activité neurotrophique ou proneurogène soutenue (p. ex. dysrégulation des circuits ou effets prolifératifs) demeurent non testés chez l'humain.

P21 est un outil de recherche préclinique intéressant qui a généré un corpus cohérent de données chez le rongeur sur le soutien neurotrophique. Une validation indépendante supplémentaire, multilaboratoire et, de façon cruciale, des études humaines rigoureuses de pharmacocinétique, de sécurité et de preuve de concept seraient requises avant que toute conclusion translationnelle puisse être tirée. À l'heure actuelle, le composé demeure strictement destiné à la recherche en laboratoire.

Sources

• 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

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.

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).
• Synthèses indépendantes des preuves (vialog.org 2026 ledger).

Lié : p21

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.