Rapporti pubblicati su Dihexa

25 ottobre 2026

Gli articoli indicizzati su cellule e animali descrivono dihexa come un analogo sintetico dell’angiotensina IV studiato per le letture del fattore di crescita degli epatociti e della sinaptogenesi, distinto dalla letteratura nootropa sui frammenti di ACTH, correlata alla tuftsina e sui tripeptidi già

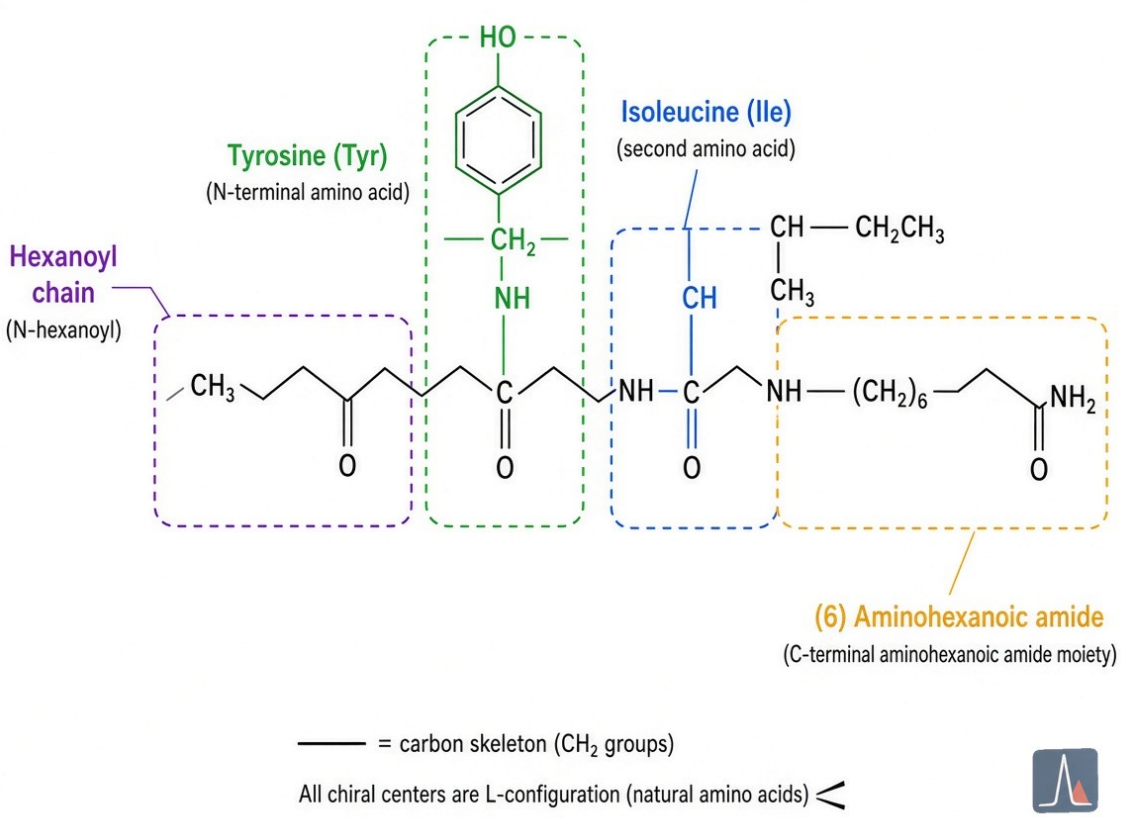
Rapporti pubblicati su Dihexa

Gli articoli indicizzati su cellule e animali descrivono dihexa come un analogo sintetico dell’angiotensina IV studiato per le letture del fattore di crescita degli epatociti e della sinaptogenesi, distinto dalla letteratura nootropa sui frammenti di ACTH, correlata alla tuftsina e sui tripeptidi già illustrata. Tali registrazioni non stabiliscono l’uso della fiala di ricerca. Dihexa è destinato esclusivamente alla ricerca di laboratorio.

Identità chimica e contesto di catalogo

Dihexa (N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide; PNB-0408; CAS 1401708-83-5) è un peptidomimetico stabilizzato dal punto di vista metabolico, derivato dal nucleo Tyr-Ile dell’angiotensina IV (AngIV). L’esanoilazione N-terminale e la modificazione C-terminale con 6-aminohexanoic acid sono state introdotte per migliorare la resistenza alle peptidasi, la biodisponibilità orale e la penetrazione della barriera emato-encefalica, conservando il farmacoforo associato all’attività procognitiva nelle prime ricerche sull’AngIV. Nel catalogo Rierink è collocato tra i composti sperimentali esplorati per letture neurotrofiche e di plasticità sinaptica, distinto dagli analoghi dell’ACTH(4-10) quali Semax, dagli eptapeptidi correlati alla tuftsina, dai peptidi di origine pineale quali Pinealon o Epithalon e dai tripeptidi antinfiammatori brevi quali KPV.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.



Struttura chimica di dihexa (N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide).

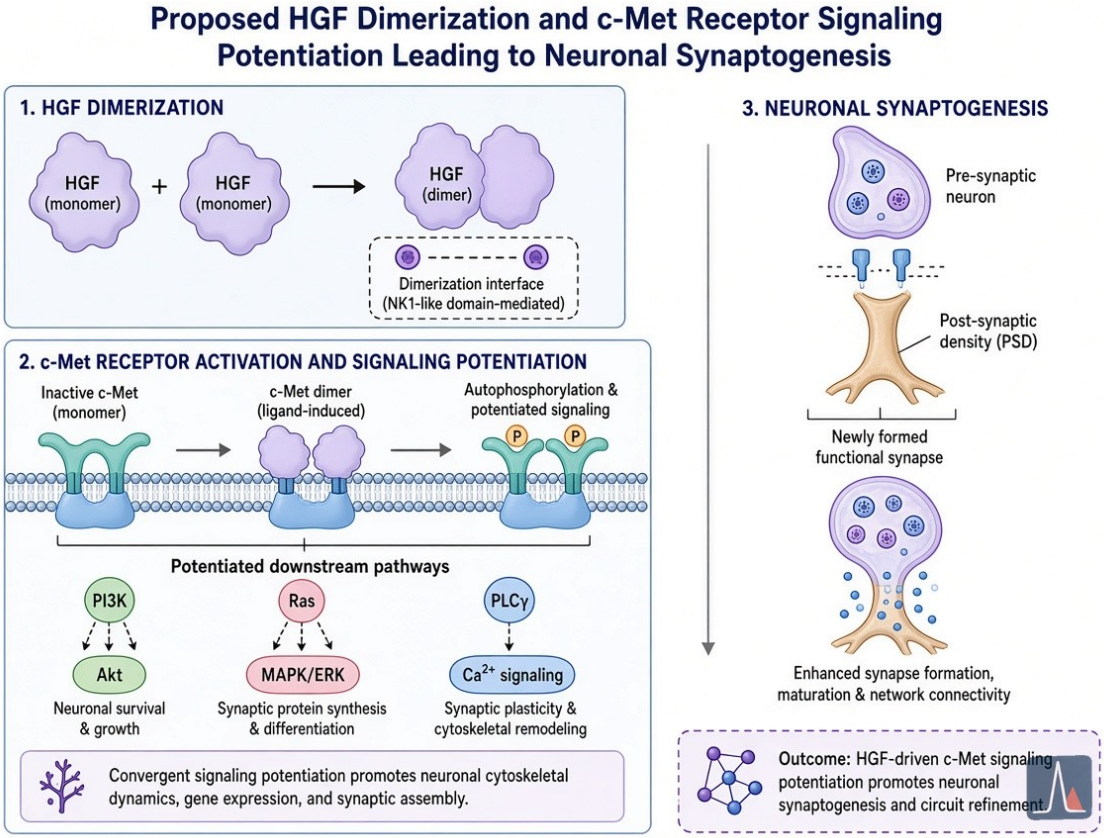
Il composto non è un mimetico diretto dell'HGF, ma è stato ipotizzato che agisca come potenziatore allosterico che stabilizza la dimerizzazione dell'HGF e aumenta la sensibilità della tirosina chinasi recettoriale c-Met all'HGF endogeno. Ciò colloca la relativa letteratura nel dominio dell'arborizzazione dendritica, della spinogenesi e della sinaptogenesi mediate da fattori di crescita, piuttosto che nell'agonismo recettoriale diretto o nelle vie antimicrobiche o mitocondriali di altri materiali catalogati. Tutti i materiali del catalogo e i documenti associati sono esplicitamente destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio. La segnalazione di risultati preclinici pubblicati non costituisce una guida all'uso di alcun materiale di ricerca negli animali o nelle persone.

Sinaptogenesi in vitro fondativa e studi proposti su HGF/c-Met (articoli in_vitro e metodologici, 2013–2015)

McCoy et al. (2013) hanno riferito che dihexa aumentava la densità delle spine dendritiche, l'espressione dei marcatori sinaptici (synaptophysin, PSD-95) e l'attività sinaptica funzionale (frequenza elevata delle correnti postsinaptiche eccitatorie in miniatura) in colture primarie di neuroni ippocampali di ratto a concentrazioni picomolari. Lo stesso lavoro ha descritto dihexa come più potente di ordini di grandezza rispetto al BDNF in saggi selezionati di ramificazione dendritica. Un successivo studio meccanicistico (Benoist et al., 2014) ha proposto che tali effetti dipendessero da un legame saturabile ad alta affinità con l'HGF (Kd riportata 65 pM), dal potenziamento della fosforilazione del recettore c-Met in presenza di concentrazioni di HGF al di sotto della soglia e dalla dispersione delle cellule MDCK dipendente dall'HGF. Sia il blocco

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

farmacologico con un antagonista dell'HGF sia lo shRNA diretto contro c-Met avrebbero abolito le risposte spinogeniche, sinaptogeniche e di dispersione cellulare. Questi articoli hanno inoltre introdotto dihexa come attivo per via orale e permeante la BBB in esperimenti farmacocinetici sui roditori. 1 2



Schema del proposto potenziamento della segnalazione HGF/c-Met da parte di dihexa.

Dihexa è stato inoltre impiegato come sostituto funzionale dell'HGF in protocolli guidati da piccole molecole per la differenziazione di cellule staminali pluripotenti umane in cellule simili a epatociti, in sostituzione dell'HGF ricombinante nella fase finale di maturazione e a sostegno dell'espressione di marcatori epatici. In un modello della linea laterale di zebrafish, 1 µM dihexa ha protetto le cellule ciliate sensoriali dalla morte indotta da aminoglicosidi senza ridurre l'assorbimento della tossina; la protezione è stata attenuata da un antagonista dell'HGF o da inibitori di chinasi a valle (Akt, TOR, MEK), a sostegno di un meccanismo intracellulare dipendente dall'HGF. 3

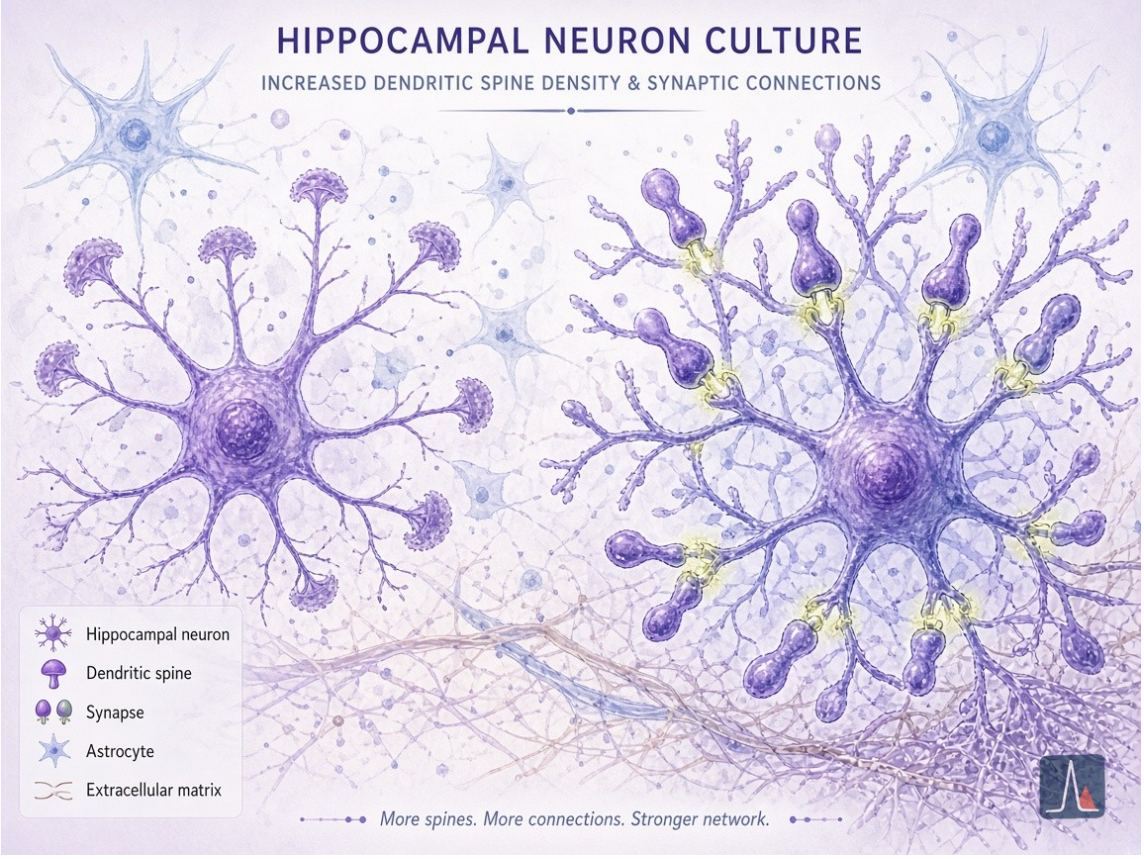
Al lavoro meccanicistico fondativo si applica un importante contesto di integrità dei dati. L'articolo di Benoist et al. del 2014 è stato formalmente ritirato dal Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics nel 2025, dopo che un'indagine della Washington State University ha concluso che figure specifiche contenevano dati falsificati o fabbricati; la responsabilità è stata attribuita a due autori. L'articolo di scoperta di McCoy et al. del 2013 reca una persistente espressione di preoccupazione emessa nel 2021. Articoli correlati precedenti (2011–2012) dello stesso gruppo sono stati anch'essi ritirati. Tali avvisi non confutano tutte le osservazioni comportamentali o istologiche, ma compromettono materialmente la fiducia nel meccanismo originale di legame ad alta affinità con l'HGF e di potenziamento allosterico, così come

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

originariamente presentato. È pertanto richiesta una replicazione indipendente della precisa interazione molecolare. 4

Modelli animali preclinici di compromissione cognitiva, invecchiamento e neurodegenerazione transgenica (articoli su animali, 2013–2024)

Nei ratti trattati con scopolamina e nei ratti invecchiati naturalmente, la dihexa somministrata per via orale o parenterale ha invertito i deficit nell'acquisizione del Morris water maze e nella prestazione alla prova probe. Gli effetti nel modello con scopolamina erano dose-dipendenti e statisticamente significativi alla dose orale più elevata testata; la prestazione negli animali invecchiati è stata riportata verso i livelli osservati nei controlli giovani. La persistenza del beneficio settimane dopo la cessazione della somministrazione è stata interpretata come coerente con un rimodellamento sinaptico strutturale. I correlati istologici comprendevano un'aumentata immunoreattività della sinaptofisina ippocampale. 1

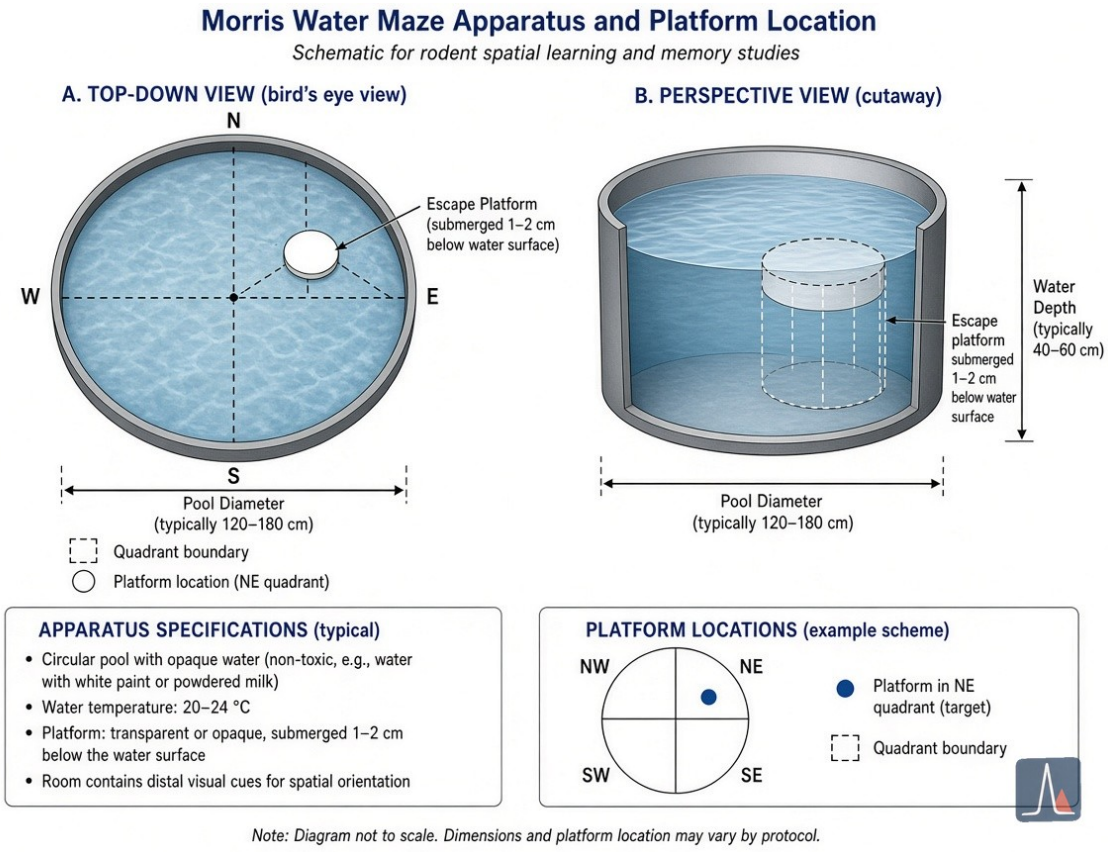


Rappresentazione dell'aumento della densità delle spine dendritiche e della sinaptogenesi nei neuroni ippocampali.

Un gruppo di ricerca cinese indipendente (Sun et al., 2021) ha valutato la dihexa orale in topi doppi transgenici APP/PS1. Gli animali trattati hanno mostrato una latenza di fuga migliorata e un aumento degli attraversamenti della piattaforma nel Morris water maze, un aumento della conta dei neuroni corticali (colorazione di Nissl), livelli elevati della proteina sinaptofisina, una ridotta attivazione di astrociti e microglia, citochine pro-infiammatorie ridotte (IL-1β, TNF-α), un

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

aumento dell'IL-10 anti-infiammatoria e il coinvolgimento della via PI3K/AKT. Un inibitore di PI3K (wortmannin) ha parzialmente invertito le modificazioni istologiche anti-apoptotiche e anti-infiammatorie, suggerendo un coinvolgimento della via indipendente dai dati ritirati sul legame con HGF. Questi risultati forniscono una delle poche repliche positive indipendenti del beneficio cognitivo e sinaptico in un modello transgenico dell'amiloide. 5



Schema del test Morris water maze per la valutazione della memoria spaziale.

Modelli più ampi hanno prodotto esiti misti. In un paradigma di transezione-riparazione del nervo sciatico nel ratto, la somministrazione aggiuntiva di dihexa con cellule staminali mesenchimali o G-CSF ha migliorato i punteggi di funzione dei nervi peroneo e surale, i gradi dell'impronta di deambulazione e ha ridotto le contratture in flessione del piede nei tempi successivi. Un report del 2025 su ratti con trauma cranico lieve ripetuto ha descritto un recupero della memoria di lavoro con infusione centrale di dihexa, bloccato da un antagonista di HGF/MET, coerente con il coinvolgimento della via in un contesto di lesione. Tuttavia, Wells et al. (2024) non hanno riscontrato alcun effetto protettivo di PNB-0408 contro la perdita di peso, la disfunzione motoria, il deterioramento cognitivo o la patologia striatale in un modello nel ratto con 3-nitropropionic acid di neurodegenerazione simil-Huntington, fornendo un chiaro risultato negativo in un paradigma con tossina mitocondriale. 6

Revisioni, ritrattazioni, tentativi correlati di traslazione clinica e limitazioni ricorrenti (articoli di revisione, 2015–2026)

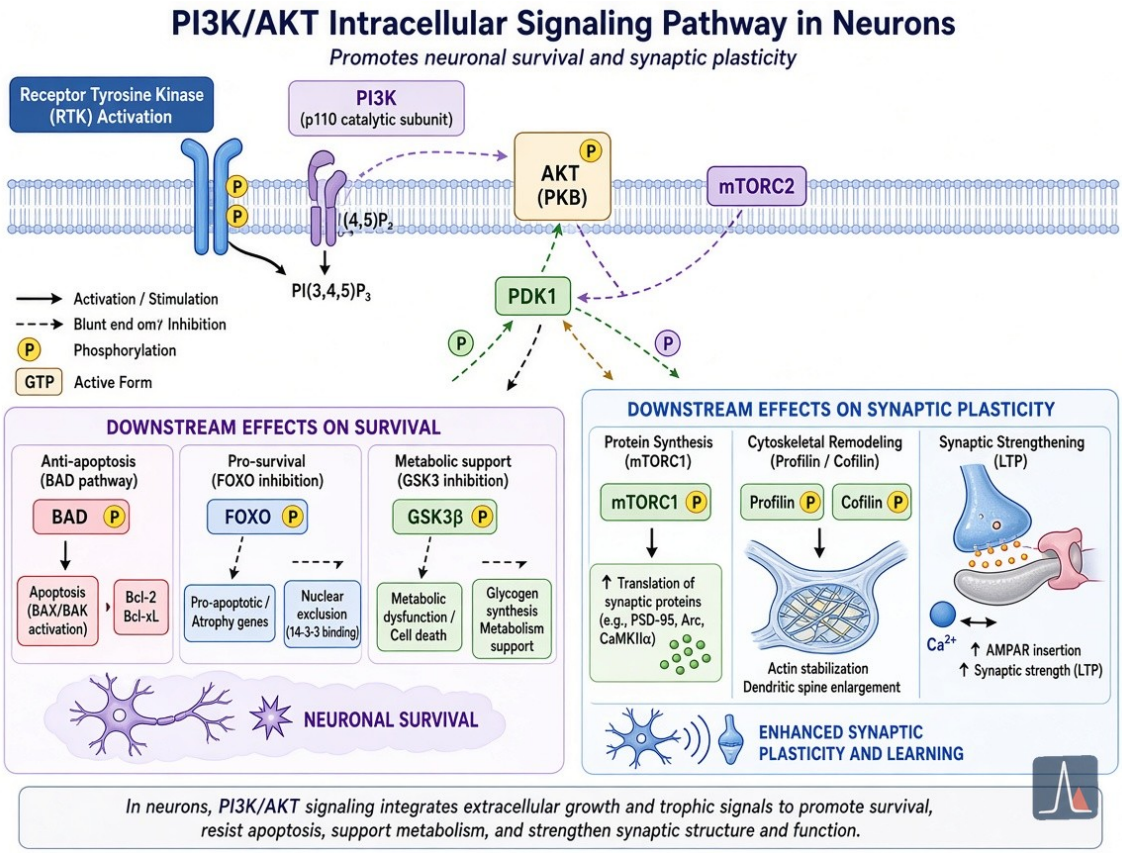
Le revisioni antecedenti alla ritrattazione (Wright & Harding, 2015) hanno sintetizzato le evidenze che collegano la biologia cerebrale di AngIV/AT4 (IRAP) al sistema HGF/c-Met e hanno

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

proposto questo asse come bersaglio in precedenza sottovalutato per la malattia di Alzheimer e la malattia di Parkinson, sulla base di ruoli nella neurogenesi, nella sinaptogenesi, nella sopravvivenza cellulare e nella protezione da insulti. Una revisione sistematica del 2018 della letteratura sperimentale su AngIV ha concluso che analoghi stabilizzati, incluso dihexa, producevano miglioramenti coerenti in modelli animali di deficit cognitivo, in particolare nei compiti spaziali e di evitamento, con effetti più marcati quando somministrati in prossimità dell'addestramento o del test. La letteratura successiva al 2025 discute esplicitamente le ritrattazioni di JPET e l'expression of concern, riclassificando le affermazioni originarie di potenziamento allosterico di HGF e di «millions-fold more potent than BDNF» come ipotesi i cui principali dati di supporto risultano compromessi. È comparsa una replicazione indipendente di fenotipi comportamentali e istologici in modelli selezionati (APP/PS1, TBI), ma il bersaglio molecolare preciso e la potenza straordinaria richiedono una nuova validazione secondo standard contemporanei. 7

Lo sviluppo farmaceutico correlato di mimetici di HGF a piccola molecola (ad es. fosgonimeton) ha raggiunto studi di Fase 2/3 nella malattia di Alzheimer da lieve a moderata; lo studio LIFT-AD non ha superato il test statistico globale primario né i principali endpoint secondari, con conseguente interruzione del programma. Le dichiarazioni della FDA su dihexa acetate rilevano l'assenza di dati identificati di esposizione umana per qualsiasi via e la mancanza di informazioni sufficienti per valutare i rischi di sicurezza in contesti di compounding. Le preoccupazioni teoriche ripetutamente citate includono la natura proto-oncogena di c-Met (un driver in molteplici tumori, per i quali inibitori sono in uso clinico) e l'assenza di profilazione di tossicologia cronica, cancerogenicità o sicurezza a lungo termine in specie non roditori. Al 2026 non esistono dati pubblicati di farmacocinetica umana, biomarcatori, fisiologia o sperimentazione clinica relativi a dihexa stesso.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.



Via PI3K/AKT implicata in studi indipendenti su topi APP/PS1.

Contesto delle evidenze e limitazioni ricorrenti

La letteratura preclinica indicizzata su dihexa si concentra sulla sinaptogenesi in coltura cellulare, sul recupero della memoria spaziale nei roditori in modelli di deficit, sulla preservazione istologica di sinapsi e neuroni e sulla modulazione della neuroinfiammazione in un background APP/PS1. Segnali positivi sono stati riportati in modelli con scopolamina, ratti anziani, APP/PS1, cellule ciliate e TBI lieve, con una replicazione indipendente che adotta un inquadramento PI3K/AKT. Tuttavia, gli articoli meccanicistici centrali che stabilivano il legame diretto con HGF, il potenziamento allosterico e la dipendenza da MET sono stati ritrattati nel 2025 per fabbricazione di dati, l'articolo fondativo su comportamento/sinaptogenesi reca un'expression of concern ed esiste un risultato negativo chiaro in un modello tossinico di tipo Huntington. La letteratura è esigua, in larga parte derivata da un unico laboratorio prima degli accertamenti di integrità, e manca di un'ampia replicazione indipendente delle affermazioni originarie di potenza.

Le limitazioni ricorrenti includono il ricorso a un insieme ristretto di saggi cognitivi basati su labirinti, dimensioni modeste dei gruppi negli studi iniziali, tossicologia dose–risposta e di dosaggio cronico limitata, assenza di dati su non roditori o primati, totale mancanza di informazioni sull'esposizione umana e plausibili questioni di sicurezza a lungo termine relative all'attivazione sostenuta di vie dei fattori di crescita. Sebbene dihexa resti un reagente di laboratorio interessante per la ricerca di base sulla plasticità sinaptica, sulla biologia dell'angiotensin IV e sui read-out correlati a HGF/MET, queste registrazioni non stabiliscono

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

efficacia, sicurezza o utilità traslazionale per alcuna indicazione. Per rivalutare le ipotesi originariamente avanzate sarebbero necessarie replicazioni indipendenti di alta qualità e trasparenti, nonché studi meccanicistici moderni. Non interpreti alcun materiale del catalogo come un medicinale e non lo utilizzi al di fuori di contesti di laboratorio rigorosamente controllati.

Fonti

• 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.
• Avvisi di ritrattazione (2025), *J Pharmacol Exp Ther* (più articoli dello stesso gruppo).

Sono state consultate ulteriori revisioni del periodo 2015–2026, sintesi sistematiche e dichiarazioni regolatorie sul compounding per contestualizzare limitazioni, ritrattazioni e assenza di dati sull’uomo. Tutte le citazioni derivano da letteratura primaria o di revisione indicizzata su PubMed.

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all’uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.