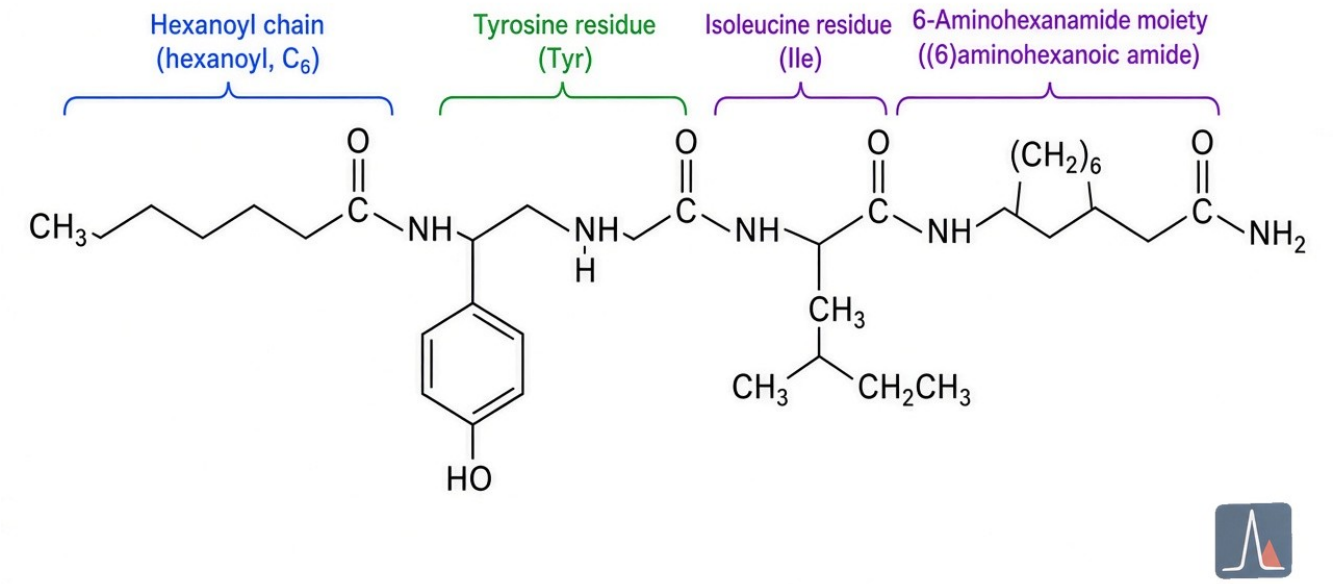
Rapporti pubblicati su Dihexa

22 ottobre 2026

Gli articoli indicizzati su cellule e animali descrivono dihexa come un peptidomimetico breve correlato all’angiotensina IV, studiato per gli effetti sulla via del fattore di crescita degli epatociti in modelli di compromissione cognitiva e neurodegenerazione, e tali registrazioni non stabiliscono



Rapporti pubblicati su Dihexa

Gli articoli indicizzati su cellule e animali descrivono dihexa come un peptidomimetico breve correlato all’angiotensina IV, studiato per gli effetti sulla via del fattore di crescita degli epatociti (HGF), e tali registrazioni non stabiliscono l’uso della fiala di ricerca. !Diagramma della struttura molecolare di Dihexa Struttura chimica di N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide (dihexa).

Dihexa è destinato esclusivamente alla ricerca di laboratorio. I materiali presenti su questo sito sono destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio. Non sono medicinali. La segnalazione di uno studio clinico sull’uomo non costituisce un’indicazione a utilizzare il materiale di ricerca in tal modo.

Identità chimica e contesto di catalogo

Dihexa, denominato sistematicamente N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide (anche PNB-0408), è un peptidomimetico sintetico derivato dalla sequenza tripeptidica N-terminale dell’angiotensina IV. È stato modificato chimicamente a entrambe le estremità per aumentare la stabilità metabolica, la lipofilia e la permeabilità della barriera emato-encefalica nei modelli preclinici, mantenendo l’attività associata al frammento parentale di angiotensina IV. A differenza delle voci di catalogo relative a peptidi di maggiori dimensioni, dihexa è una piccola

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.

molecola (circa 505 Da) progettata per superare la rapida degradazione e la scarsa penetrazione centrale tipiche dei peptidi dell'angiotensina non modificati.

Nel catalogo Rierink è elencato esclusivamente per uso di laboratorio. Non esiste alcuna approvazione regolatoria per l'applicazione terapeutica umana o veterinaria e, al 2026, non sono stati pubblicati nella letteratura indicizzata dati farmacocinetici, di sicurezza o di efficacia nell'uomo.

Rapporti preclinici fondamentali (in_vitro e animale, 2013)

La caratterizzazione iniziale di dihexa è apparsa in un articolo del 2013 su *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (McCoy et al.). Nei neuroni ippocampali in coltura, il composto è stato riportato come promotore dell'arborizzazione dendritica e della sinaptogenesi a concentrazioni picomolari. Nei ratti trattati con scopolamina e nei ratti anziani con declino cognitivo spontaneo, la somministrazione sistemica o orale è stata associata a un miglioramento della prestazione nel compito del labirinto acquatico di Morris relativo all'apprendimento e alla memoria spaziali. Tali miglioramenti comportamentali sono persistiti oltre il periodo di somministrazione in alcuni esperimenti, in linea con un'ipotesi di plasticità strutturale piuttosto che con un'azione farmacologica puramente acuta.

Limitazione: L'articolo reca dal 2021 un'Expression of Concern emessa dalla rivista, relativa a questioni di integrità dei dati sollevate nel corso di un'indagine della Washington State University. Il documento è pertanto presentato con tale esplicita riserva; non può essere trattato come evidenza primaria pienamente convalidata. Non erano inclusi dati sull'uomo. !Schema della via di segnalazione HGF/c-Met Rappresentazione schematica della via di segnalazione HGF/c-Met ipotizzata, studiata nella letteratura iniziale su dihexa (articolo sul meccanismo successivamente ritirato).

Caratterizzazione meccanicistica ritirata (in_vitro, animale e metodo, 2014)

Un articolo successivo del 2014, proveniente dallo stesso laboratorio (Benoist et al.), ha proposto che le azioni procognitive e sinaptogene di dihexa e degli analoghi correlati di angiotensin IV dipendano dal potenziamento allosterico del legame del fattore di crescita degli epatociti (HGF) al suo recettore tirosin-chinasico c-Met. Nei saggi su cellule HEK-293, dihexa è stato riportato come legante l'HGF con elevata affinità e come in grado di aumentare la fosforilazione di c-Met e la dispersione cellulare a concentrazioni di HGF sottosoglia. Le colture di neuroni ippocampali hanno mostrato un aumento della densità delle spine dendritiche e dei marcatori sinaptici, effetti che sarebbero stati bloccati da un antagonista dell'HGF o da shRNA diretto contro c-Met. In vivo, la somministrazione intracerebroventricolare di un antagonista dell'HGF è stata indicata come in grado di bloccare il beneficio sulla memoria spaziale di dihexa orale nel labirinto acquatico di Morris.

Limitazione: Questo articolo è stato formalmente ritirato nell'aprile 2025 dopo che la rivista e l'università hanno concluso che diverse figure contenevano dati falsificati o fabbricati. Due autori sono stati identificati come unici responsabili. Un articolo correlato del 2012 sugli analoghi di angiotensin IV come modulatori dell'HGF è stato ritirato nello stesso momento. Tali ritiri indeboliscono in modo sostanziale la narrativa meccanicistica canonica che era stata

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.

ampiamente citata. I documenti sono qui riassunti unicamente per documentare quanto originariamente riportato e successivamente ritirato; non costituiscono evidenza affidabile. Non sono stati riportati esiti nell'uomo. !Diagramma delle spine dendritiche e della sinaptogenesi Illustrazione concettuale della formazione delle spine dendritiche e della sinaptogenesi misurate in colture di neuroni ippocampali.

Protezione delle cellule ciliate della linea laterale dello zebrafish (modello animale, 2015)

Uribe et al. (2015) hanno esaminato dihexa in larve di zebrafish, un sistema modello per la tossicologia delle cellule ciliate sensoriali. L'esposizione ad antibiotici aminoglicosidici causa una rapida morte delle cellule ciliate nei neuromasti della linea laterale. Il co-trattamento con dihexa (concentrazione ottimale intorno a 1 µM) ha prodotto una protezione robusta e dose-dipendente di queste cellule meccano-sensoriali. L'effetto protettivo è stato parzialmente attenuato da un antagonista dell'HGF (6-AH) e da inibitori delle vie a valle di Akt, TOR e MEK, in linea con il coinvolgimento della segnalazione intracellulare correlata all'HGF. Modifiche strutturali all'N-terminus di dihexa hanno abolito l'attività, suggerendo specificità per il bersaglio.

Limitazione: Si tratta di un saggio su epitelio sensoriale larvale non mammifero, incentrato sull'ototossicità acuta piuttosto che sulla cognizione del sistema nervoso centrale o sulla neurodegenerazione cronica. I risultati nei neuromasti dei pesci non si traducono necessariamente nel tessuto cerebrale dei mammiferi né nei pazienti umani. Non è stato valutato alcun endpoint comportamentale o cognitivo. !Schema del Morris water maze Schema dell'apparato del Morris water maze impiegato in molteplici studi sulla memoria spaziale nei roditori con dihexa.

Recupero cognitivo nel modello murino transgenico di Alzheimer (modello animale, 2021)

Un laboratorio indipendente ha riportato risultati con dihexa nel modello murino doppio-transgenico APP/PS1 di patologia amiloide (Sun et al., *Brain Sciences*, 2021). La somministrazione orale o sistemica è stata associata a un miglioramento dell'apprendimento spaziale e della ritenzione della memoria nel Morris water maze rispetto ai controlli APP/PS1 trattati con veicolo. L'analisi istologica ha mostrato un aumento della densità neuronale nell'ippocampo e nella corteccia (colorazione di Nissl), elevata immunoreattività per synaptophysin, ridotta attivazione di astrociti e microglia, diminuzione delle citochine proinfiammatorie (IL-1β, TNF-α) e aumento dell'IL-10 antinfiammatoria. I Western blot hanno indicato l'attivazione della via PI3K/AKT; l'inibizione farmacologica di PI3K con wortmannin ha invertito diversi effetti antinfiammatori e antiapoptotici. È stato inoltre riportato un aumento dei livelli tissutali di angiotensin IV dopo il trattamento con dihexa.

Limitazione: Si tratta di un modello murino transgenico con sovraespressione ingegnerizzata della amyloid precursor protein umana mutante e della presenilin-1. Gli effetti sono pertanto specifici del modello e potrebbero non essere generalizzabili alla malattia umana sporadica a esordio tardivo o ad altri contesti neurodegenerativi. Le dimensioni dei gruppi erano modeste e non sono state valutate la sicurezza a lungo termine o la tumorigenicità (data la natura

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.

mitogena della segnalazione HGF/c-Met). Non sono stati presentati dati sull'uomo. !Schema dell'infiammazione neurale nel tessuto cerebrale Rappresentazione concettuale dell'attivazione gliale e della preservazione neuronale valutate in sezioni cerebrali di topo transgenico.

Lesione del nervo periferico e modelli tossinici misti (modelli animali, 2021 e 2024)

In un modello di sezione e riparazione del nervo sciatico nel ratto, dihexa somministrato da solo o in combinazione con cellule staminali mesenchimali o granulocyte-colony stimulating factor è stato associato a un recupero motorio funzionale accelerato a 8–16 settimane dal danno (Weiss et al., 2021). I miglioramenti erano più pronunciati nei bracci di combinazione; gli effetti della monoterapia con dihexa risultavano meno chiaramente isolati.

Al contrario, uno studio indipendente del 2024 in un modello di ratto con 3-nitropropionic acid (3-NP), inteso a mimare un compromesso metabolico striatale simile alla malattia di Huntington e deficit motori/cognitivi, non ha riscontrato alcun effetto protettivo di PNB-0408 (Wells et al.). Il 3-NP sistemico ha prodotto perdita di peso, compromissione dell'apprendimento spaziale e marcata disfunzione motoria. Il trattamento con dihexa, in diverse dosi e regimi, non ha attenuato alcuno di questi endpoint né l'istopatologia associata. Gli autori hanno concluso che dihexa potrebbe non essere efficace in questo particolare modello tossinico e hanno sollecitato un'ulteriore valutazione in sistemi alternativi.

Limitazione: Entrambi gli studi sono modelli chirurgici o tossinici nei roditori, con variabilità intrinseca della gravità della lesione, dimensioni dei gruppi da piccole a moderate e assenza di un correlato umano diretto. Il risultato nullo nel modello simile alla malattia di Huntington illustra che il beneficio preclinico non è universale in tutti i paradigmi di neurodegenerazione. Non esistono dati di traslazione clinica.

Impiego nei protocolli di differenziazione degli epatociti da cellule staminali (metodo in_vitro, dal 2015 in poi)

Diversi laboratori indipendenti di cellule staminali hanno impiegato dihexa come sostituto funzionale dell'HGF ricombinante nella differenziazione diretta di cellule staminali pluripotenti indotte umane verso cellule simili agli epatociti. Nei terreni dello stadio di maturazione, dihexa ha sostenuto l'espressione di marcatori epatici e letture funzionali (secrezione di albumina, accumulo di glicogeno, attività del citocromo) laddove sarebbe altrimenti richiesto HGF esogeno. Questi protocolli trattano dihexa come un surrogato stabile e pratico a piccola molecola, piuttosto che come una sonda meccanicistica diretta della plasticità del sistema nervoso centrale.

Limitazione: Si tratta di saggi controllati di differenziazione in vitro che utilizzano cellule umane in coltura. Dimostrano l'utilità come reagente di laboratorio, ma non affrontano questioni di sicurezza neurologica, cognitiva o sistemica.

Revisioni narrative del sistema cerebrale Angiotensin IV / HGF / c-Met (revisione, 2015–2026)

Molteplici revisioni narrative, prevalentemente del gruppo di ricerca originario o che citano il

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.

suo corpus di lavori, hanno collocato la segnalazione cerebrale HGF/c-Met come un bersaglio plausibile per la riparazione sinaptica nella malattia di Alzheimer e nei disturbi correlati. Queste sintesi sottolineano i ruoli della via nella mitogenesi, nella motogenesi, nella neurogenesi e nella sinaptogenesi. Revisioni indipendenti successive (compresi articoli del 2026 in ambito ortopedico e nel contesto dei peptidi) rilevano la scarsità di dati clinici, la ritrattazione di articoli fondamentali sul meccanismo e la preoccupazione teorica che il potenziamento cronico di un recettore mitogeno implicato in molteplici tumori possa comportare un rischio oncogeno — un'ipotesi che resta non verificata in studi a lungo termine. Una revisione sistematica del 2018 sugli effetti cognitivi di angiotensin IV e angiotensin-(1-7) ha catalogato risultati prevalentemente positivi sulla memoria nei roditori, ma ha evidenziato che la somministrazione intracerebroventricolare diretta in prossimità del momento dell'apprendimento era spesso più efficace delle vie sistemiche.

Limitazione: Si tratta interamente di sintesi secondarie. Raccolgono osservazioni precliniche e riconoscono esplicitamente l'assenza di dati di sperimentazione umana e l'impatto delle ritrattazioni sulla fiducia meccanicistica. Non vengono presentati nuovi risultati sperimentali.

Sintesi delle evidenze e del contesto di ricerca

La letteratura indicizzata su dihexa consiste esclusivamente di studi su colture cellulari, zebrafish larvali, differenziazione di cellule staminali e roditori, incentrati sulla segnalazione correlata a HGF/c-Met, sulla sinaptogenesi, sulla neuroprotezione e su misure comportamentali della memoria spaziale. Associazioni positive con la densità delle spine dendritiche, l'espressione di proteine sinaptiche, la riduzione della neuroinfiammazione e il miglioramento della prestazione nel Morris water maze compaiono in diversi rapporti, in particolare nello studio indipendente del 2021 su topi APP/PS1 che ha implicato PI3K/AKT piuttosto che unicamente il meccanismo HGF ritrattato. Tuttavia, un modello indipendente con tossina del 2024 ha prodotto un chiaro risultato nullo, e i due articoli più citati che stabilivano l'attività orale/sinaptogenesi (2013) e la dipendenza da HGF/c-Met (2014) recano, rispettivamente, un Expression of Concern e una ritrattazione completa per fabbricazione di dati.

Non esistono studi clinici sull'uomo indicizzati in PubMed, studi di farmacocinetica né valutazioni di sicurezza a lungo termine. Ricerche su ClinicalTrials.gov e dichiarazioni della FDA confermano l'assenza di dati registrati sull'esposizione umana. I rischi teorici associati al potenziamento di una tirosin-chinasi recettoriale centrale per la proliferazione cellulare, la migrazione e l'angiogenesi nella biologia del cancro non sono stati affrontati per alcuna durata o popolazione.

Queste osservazioni precliniche, anche quando favorevoli nell'ambito dei rispettivi modelli specifici, non costituiscono evidenza che dihexa produca effetti analoghi nelle persone, né stabiliscono alcun percorso di traduzione dal laboratorio all'uomo sicuro o efficace. I documenti qui riassunti sono rapporti di studio con esplicite limitazioni metodologiche, specifiche del modello, di replicazione e di integrità dei dati. Non possono essere estrapolati a sostegno dell'uso di materiale di ricerca da catalogo al di fuori di contesti di laboratorio controllati. Sarebbero necessarie un'ulteriore replicazione indipendente e trasparente in modelli diversificati, unitamente a una rigorosa rivalutazione meccanicistica successiva alla ritrattazione, prima che si possano trarre conclusioni più solide.

Fonti

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.

• 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.
• Ulteriori revisioni e articoli di protocollo (2015–2026) che citano dihexa nella differenziazione delle cellule staminali o che esaminano analoghi di angiotensin IV sono stati consultati per contesto.

Tutte le citazioni sono state ottenute da PubMed/Europe PMC o dai siti delle riviste. Si esorta il lettore a consultare il record attuale di PubMed o della rivista per gli avvisi di ritrattazione, le espressioni di preoccupazione e il testo integrale.

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.