Rapporti pubblicati su P21

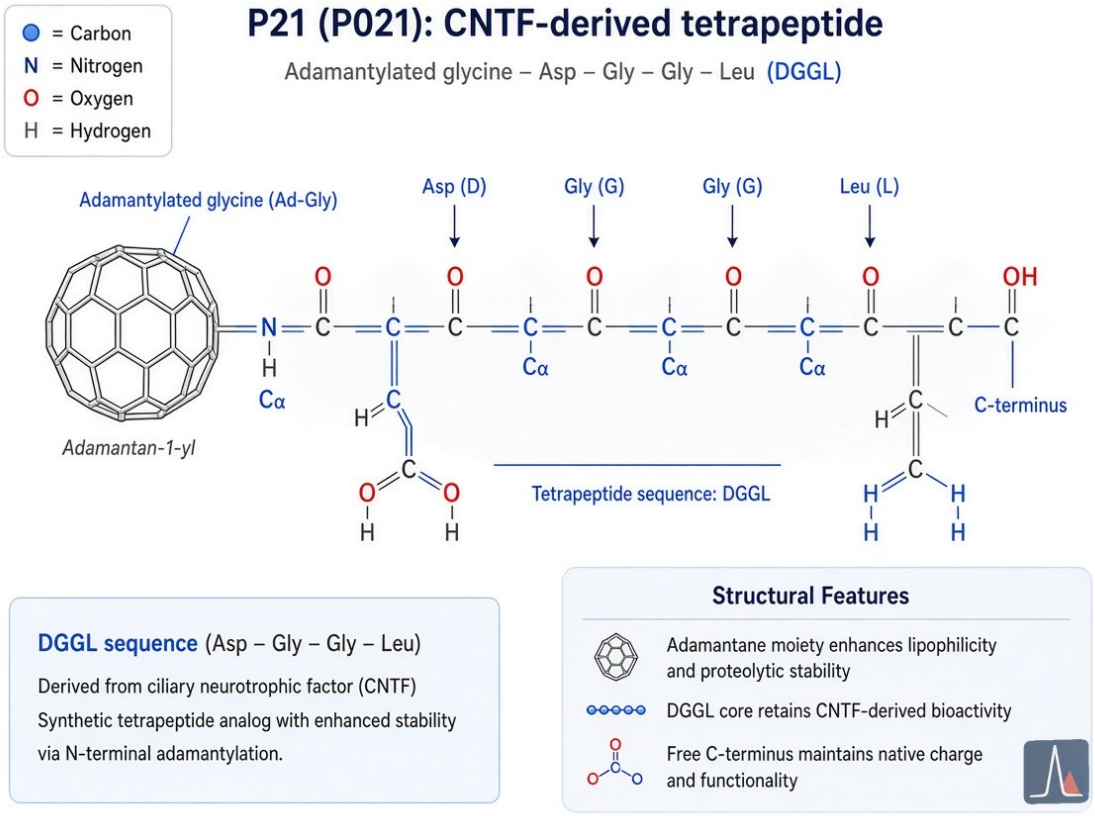
29 ottobre 2026

I rapporti pubblicati caratterizzano P21 (P021), un mimetico tetrapeptidico derivato dal CNTF e modificato con adamantano, come strumento preclinico studiato per la promozione della neurogenesi ippocampale, la sovraregolazione di BDNF, la plasticità sinaptica, la ridotta iperfosforil

Rapporti pubblicati su P21

I rapporti pubblicati caratterizzano P21 (indicato anche come P021 o Peptide 021; Ac-DGGLAG-NH_2 con glicina adamantilata C-terminale) come un piccolo mimetico peptidergico derivato dal CNTF, biodisponibile per via orale e permeabile alla barriera emato-encefalica, progettato per stimolare la produzione endogena di BDNF, promuovere la neurogenesi ippocampale adulta, potenziare la plasticità sinaptica, inibire la segnalazione di LIF, ridurre l'attività di GSK-3β e attenuare l'iperfosforilazione della tau, senza la cachessia, la perdita di peso o l'immunogenicità associate al CNTF nativo. Quasi tutto il lavoro in vivo indicizzato proviene da un unico laboratorio (principalmente Khalid Iqbal e collaboratori presso il New York State Institute for Basic Research), con rapporti coerenti di effetti neurogenici, neurotrofici, anti-tau e pro-cognitivi in topi normali, ratti anziani, topi transgenici 3xTg-AD, topi Ts65Dn con sindrome di Down e altri modelli. Uno studio del 2024 ha fornito risultati positivi in un modello cellulare neuronale umano con knockout di CDKL5, ma un beneficio comportamentale limitato, nessuna elevazione di BDNF e nessun recupero strutturale rilevante nei corrispondenti topi knockout in vivo. Gli studi sui roditori riportano una buona tollerabilità con somministrazione orale cronica fino a 18 mesi. Non sono stati pubblicati dati clinici, farmacocinetici, di sicurezza o osservazionali nell'uomo e non risultano sperimentazioni registrate su ClinicalTrials.gov al 2026. Questi documenti non stabiliscono alcun uso nelle persone. Riferire studi pubblicati non costituisce un'indicazione a utilizzare in tal modo il materiale di ricerca.

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 P21 (P021).

Identità chimica e contesto di catalogo

P21 è un pentapeptide sintetico (peso molecolare di circa 578 Da) corrispondente ai residui 148–151 del fattore neurotrofico ciliare umano (CNTF), con una glicina modificata con adamantano aggiunta all'estremità C-terminale per conferire stabilità metabolica, resistenza alle esopeptidasi e permeabilità alla barriera emato-encefalica. È stato sviluppato mediante mappatura degli epitopi con anticorpi neutralizzanti contro il CNTF. Il composto è elencato nel catalogo Rierink come P21 ed è fornito esclusivamente per la ricerca di laboratorio. Non è un medicinale, non dispone di autorizzazioni regolatorie per uso umano o veterinario ed è estraneo alla proteina regolatrice del ciclo cellulare p21 (CDKN1A). La confusione di denominazione tra il peptide e la proteina compare in alcune ricerche bibliografiche, ma è irrilevante per il mimetico neurotrofico.

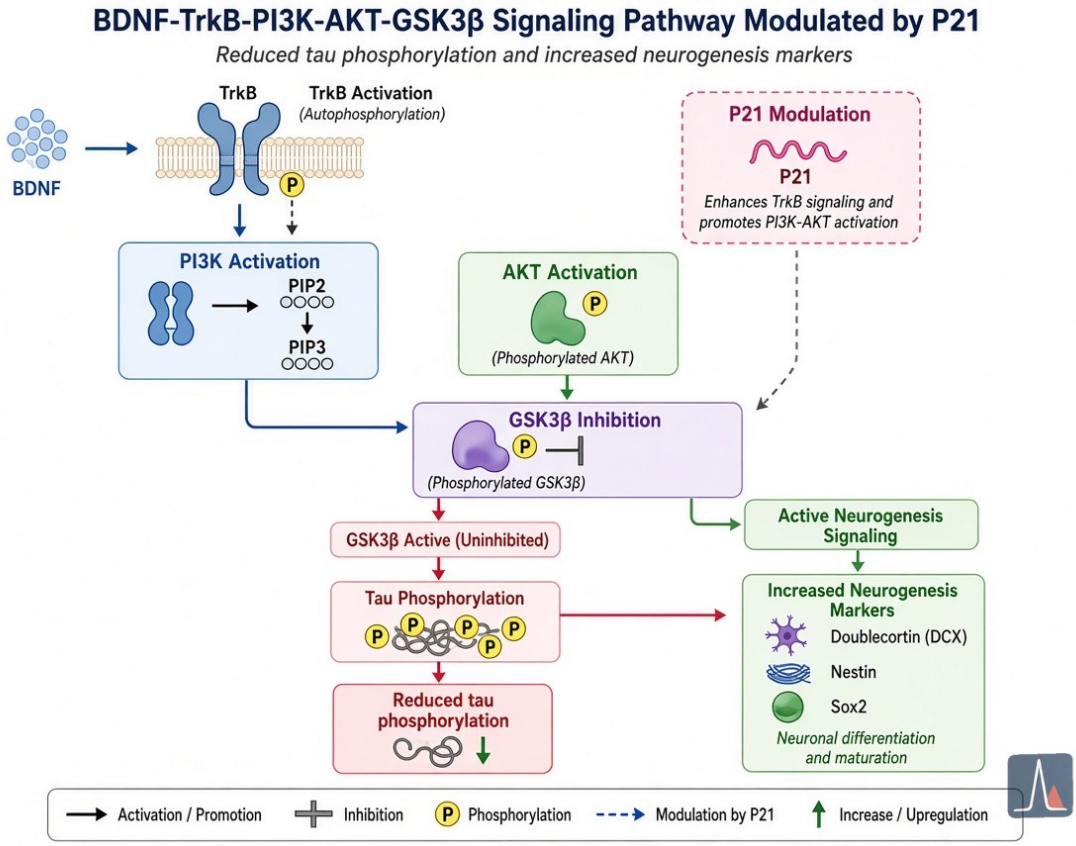
Studi di scoperta fondativa, meccanicistici in vitro e di neurogenesi in roditori normali (in_vitro, articoli di metodo e su animali, 2010–2011)

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

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.

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.

Limitazioni: Esperimenti condotti dal laboratorio sviluppatore; i miglioramenti comportamentali nei roditori sani giovani-adulti potrebbero non tradursi in stati di età avanzata o di malattia; l'esposizione cerebrale è stata dedotta da marcatori a valle anziché da una misurazione diretta.



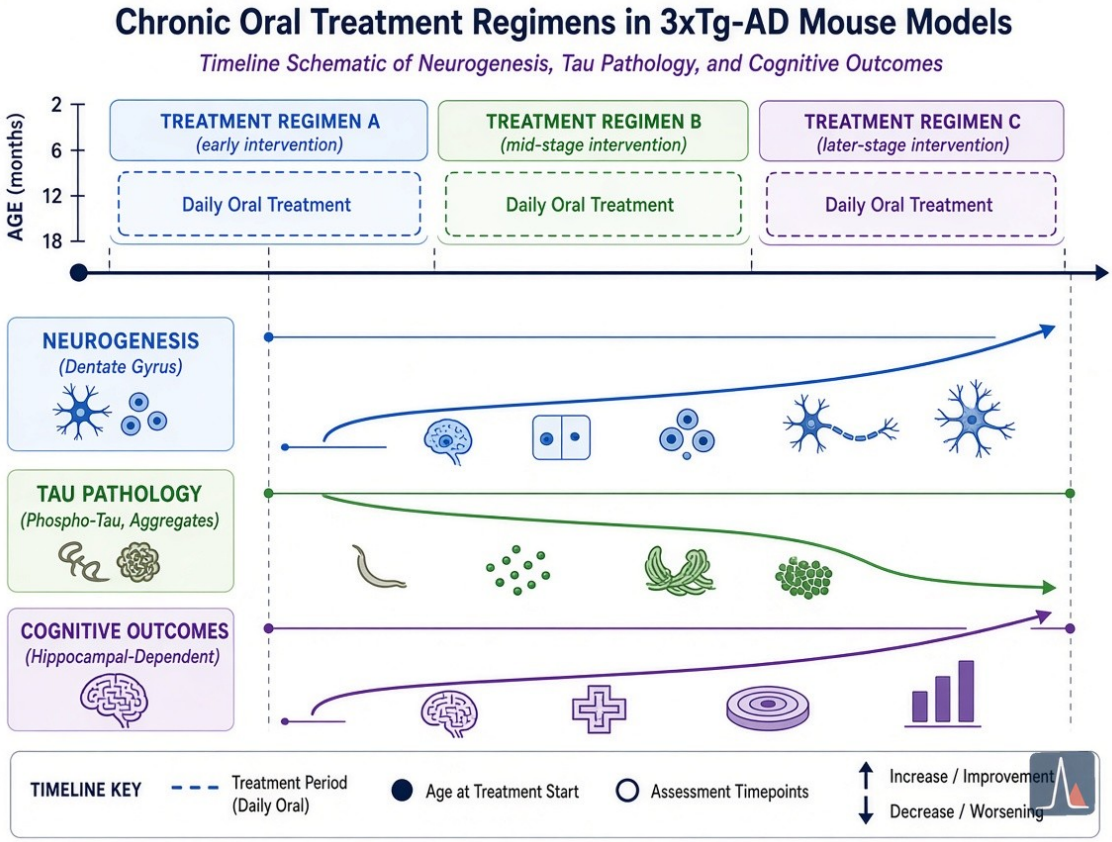
Meccanismo proposto dell'azione di P21.

Modelli animali preclinici dell'invecchiamento cognitivo e del ripristino sinaptico (articoli su animali, 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 support during the period of synaptic compensation (Bolognin et al. 2014, PMID 24702821).

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.

Limitazioni: Esecuzione in un singolo laboratorio; il modello di ratto anziano coglie alcuni, ma non tutti, gli aspetti dell'invecchiamento cognitivo umano; gli esiti funzionali a lungo termine oltre la finestra di trattamento non sono stati riportati.



Cronologie di trattamento nei modelli transgenici di AD.

Studi di modificazione della malattia e di prevenzione nei modelli transgenici di malattia di Alzheimer (articoli su animali, 2014–2026)

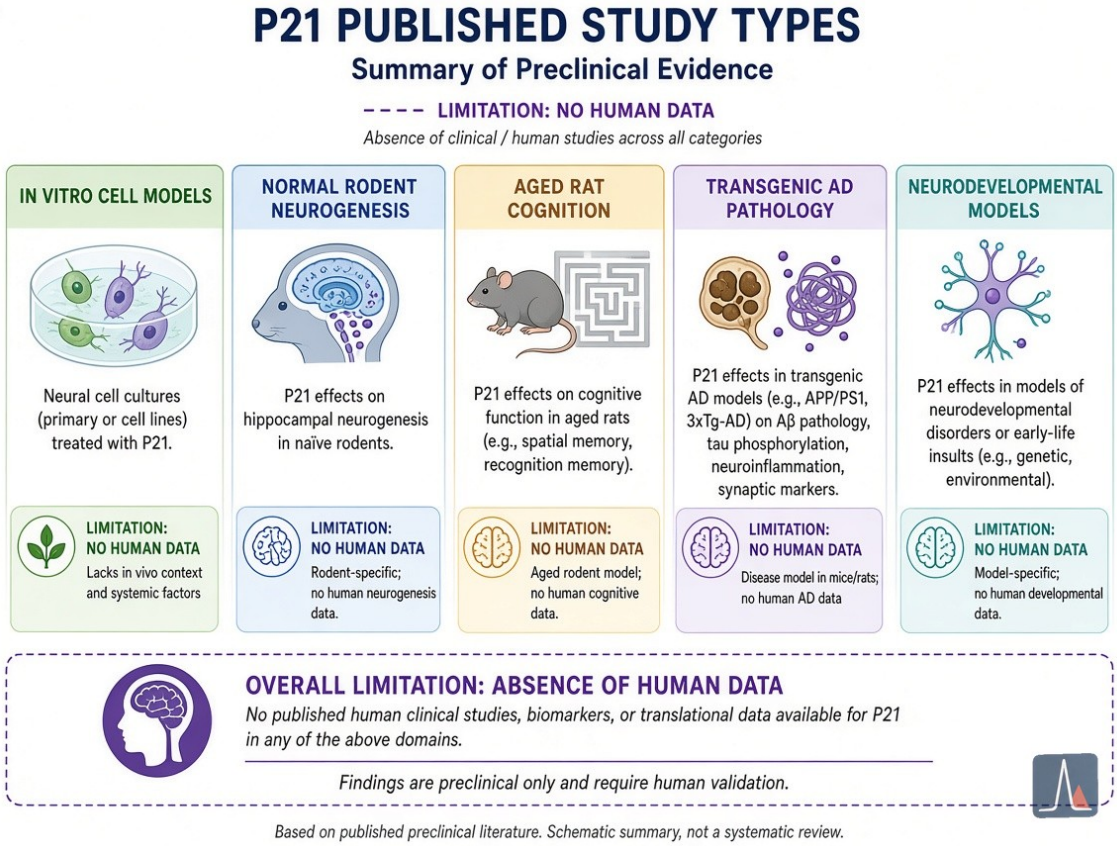
Multiple studies in the triple-transgenic 3xTg-AD mouse (which develops both amyloid and tau pathologies) tested therapeutic and preventive regimens. When initiated at 9–10 months of age (moderate pathology stage) and continued for 12 months via diet, P21 produced robust reduction in abnormal tau hyperphosphorylation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

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.

32854771; Falangola et al. 2026).

Limitazioni: In misura preponderante dal laboratorio di origine, con brevetti dichiarati; il modello 3xTg-AD è aggressivo e potrebbe non riprodurre appieno la malattia di Alzheimer umana sporadica a esordio tardivo; gli effetti sull'Aβ sono stati più lievi rispetto agli effetti sulla tau; il recupero funzionale è stato misurato durante il trattamento o poco dopo.



Panoramica dei tipi di studio pubblicati e dei limiti delle evidenze.

Studi sulla sindrome di Down, sul deficit di CDKL5 e su altri modelli di disturbi del neurosviluppo o di lesione (articoli su animali e in_vitro, 2017–2024)

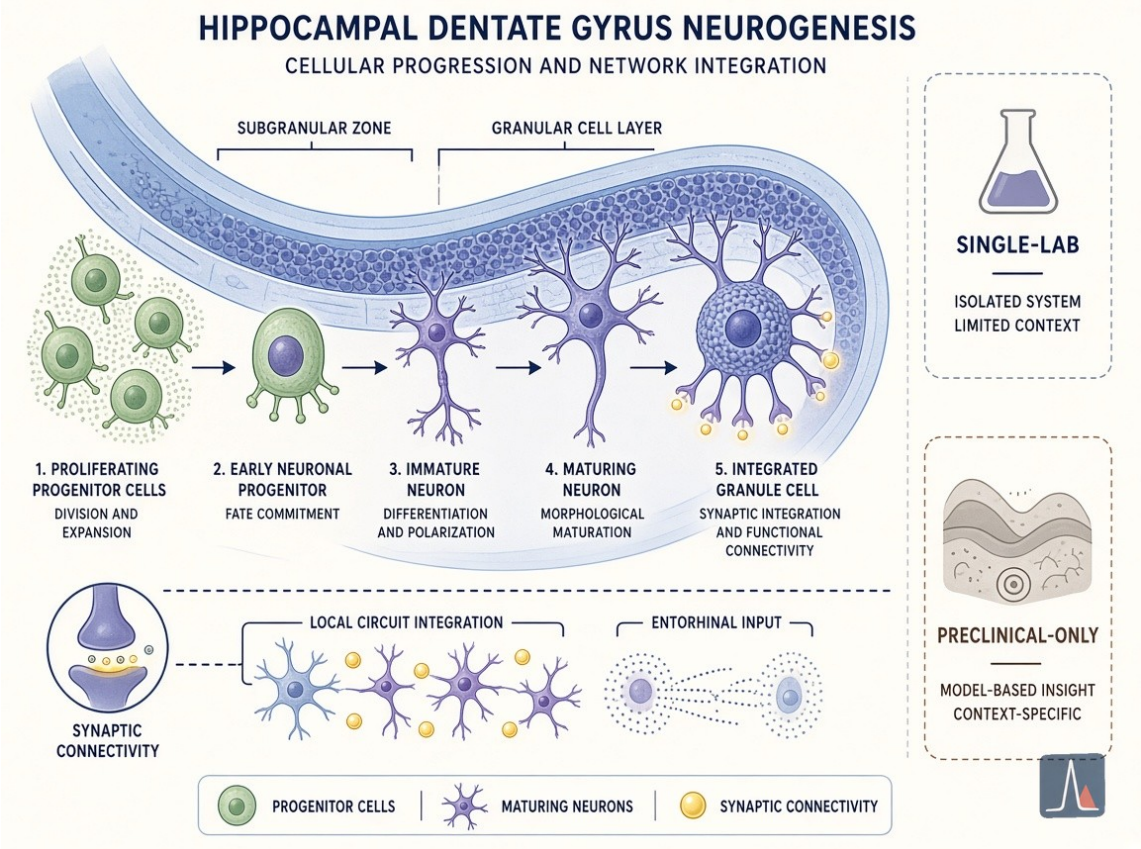
In the Ts65Dn mouse model of Down syndrome, prenatal-to-early-postnatal oral P21 rescued developmental delay in pups and prevented adult hippocampus-dependent memory deficits, normalizing BDNF, CREB activity, synaptic markers, and reducing neuroinflammation (PMID 28368015). In a mild-to-moderate traumatic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

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.

author from the originating group was a co-author and disclosed competing interests including patents.

Limitazioni: Esiti misti nel braccio in vivo su CDKL5 maggiormente indipendente mettono in discussione l'universalità del meccanismo BDNF; dimensioni dell'effetto ridotte in alcuni domini comportamentali; conflitto di interessi presente anche nello studio "esterno".



Risultati sulla neurogenesi e sulla plasticità sinaptica.

Assenza completa di dati umani, di sperimentazioni registrate e di valutazioni della sicurezza clinica

Ricerche mirate su PubMed, Europe PMC, ClinicalTrials.gov e sui registri correlati hanno restituito zero studi umani pubblicati, profili farmacocinetici, dati di tollerabilità, coorti osservazionali o sperimentazioni interventistiche registrate per P21/P021, Ac-DGGL o il mimetico tetrapeptidico del CNTF a fine 2026. Non esistono studi di sicurezza di Fase 1, di escalation della dose o sui biomarcatori. Le dichiarazioni dello sviluppatore fanno riferimento ad attività di abilitazione all'IND in corso o pianificate e a un possibile avanzamento clinico (Phanes Biotech, con Iqbal quale CSO), ma entro il 2026 non sono comparse registrazioni né risultati. La sicurezza nell'uomo è pertanto interamente non caratterizzata. I dati preclinici sui roditori non possono sostituire la farmacocinetica umana né la profilazione degli eventi avversi.

Contesto delle evidenze, coinvolgimento dello sviluppatore, ritrattazioni in lavori correlati, profilo di sicurezza nell'animale e

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.

limitazioni ricorrenti (articoli di revisione, di sintesi e di registro, 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.

Le osservazioni di sicurezza nell'animale negli studi cronici (fino a 12–18 mesi di esposizione alimentare) non riportano perdita di peso, cachessia, tumori, tossicità conclamata né attivazione immunitaria, affrontando una limitazione importante del CNTF ricombinante. Tuttavia, limitazioni ricorrenti dominano il contesto delle evidenze: dipendenza quasi totale da un singolo gruppo di ricerca con molteplici brevetti dichiarati e interessi di sviluppo commerciale; scarsa replicazione realmente indipendente, esente da coautoraggio o da COI; un risultato in vivo misto/negativo sul meccanismo centrale del BDNF; mancanza di quantificazione diretta dell'esposizione cerebrale; storica scarsa trasposizione dei dati di prevenzione dell'AD nel roditore alla malattia sporadica umana; rischio di sovraestrapolazione dai modelli transgenici; e confusione di denominazione con la letteratura non correlata sulla proteina p21. I rischi teorici a lungo termine di un'attività neurotrofica o pro-neurogenica sostenuta (ad es. disregolazione dei circuiti o effetti proliferativi) restano non verificati nelle persone.

P21 è un interessante strumento di ricerca preclinica che ha generato un corpus coerente di dati sui roditori relativamente al supporto neurotrofico. Sarebbero necessarie un'ulteriore validazione indipendente e multilaboratorio e, in modo cruciale, rigorosi studi di farmacocinetica, di sicurezza e di prova di concetto nell'uomo prima che si possa trarre alcuna conclusione traslazionale. Allo stato attuale il composto rimane strettamente destinato alla sola ricerca di laboratorio.

Fonti

• 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 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.

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.

- Iqbal group reviews (2016, PMID 27400746) and ADDF Cognitive Vitality reports (2025); 2026 diffusion MRI papers and retraction notice (PMID 42015030 for related work).
- Sintesi indipendenti delle evidenze (registro vialog.org 2026).

Collegato: p21

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.

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.