Gepubliceerde rapporten over dihexa

25 oktober 2026

Geïndexeerde cel- en dierartikelen beschrijven dihexa als een synthetisch angiotensine-IV-analogon dat is onderzocht op hepatocytengroeifactor- en synaptogenesereadouts, onderscheiden van de ACTH-fragment-, tuftsine-gerelateerde en tripepti

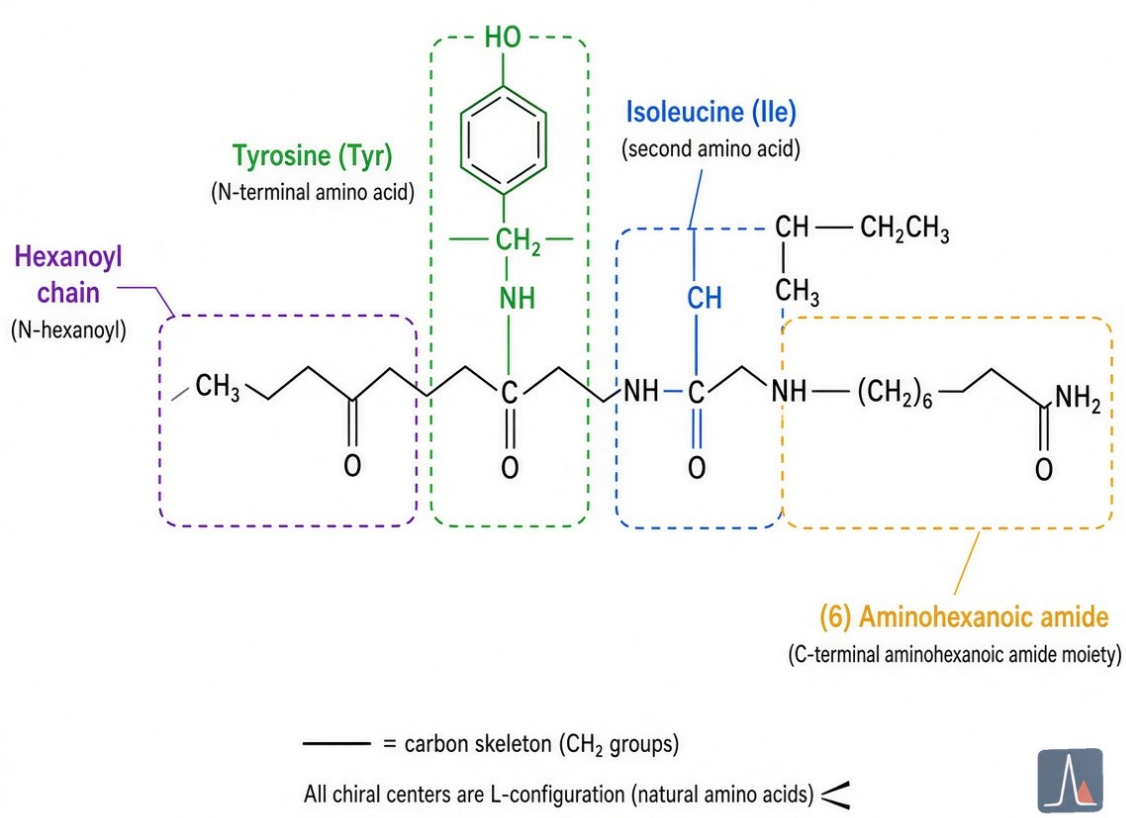
Gepubliceerde rapporten over dihexa

Geïndexeerde cel- en dierartikelen beschrijven dihexa als een synthetisch angiotensine-IV-analogon dat is onderzocht op hepatocytengroeifactor- en synaptogenesereadouts, onderscheiden van de ACTH-fragment-, tuftsine-gerelateerde en tripeptide-noötropicaliteratuur die al is toegelicht. Die publicaties stellen geen gebruik van het onderzoeksflesje vast. Dihexa is uitsluitend voor laboratoriumonderzoek.

Chemische identiteit en cataloguscontext

Dihexa (N-hexaanzuur-Tyr-Ile-(6)-aminohexaanzuuramide; PNB-0408; CAS 1401708-83-5) is een metabolisch gestabiliseerd peptidomimeticum, afgeleid van de Tyr-Ile-kern van angiotensine IV (AngIV). N-terminale hexanoylering en C-terminale modificatie met 6-aminohexaanzuur werden ingevoerd om de weerstand tegen peptidasen, de orale biologische beschikbaarheid en de penetratie van de bloed-hersenbarrière te verbeteren, met behoud van het farmacofoor dat in vroeg AngIV-onderzoek met procognitieve activiteit werd geassocieerd. In de Rierink-catalogus staat het bij experimentele verbindingen die worden onderzocht op neurotrofe en synaptische-plasticiteitsreadouts, onderscheiden van ACTH(4-10)-analoga zoals Semax, tuftsine-gerelateerde heptapeptiden, uit de pijnappelklier afgeleide peptiden zoals Pinealon of Epithalon, en korte ontstekingsremmende tripeptiden zoals KPV.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.



Chemische structuur van dihexa (N-hexaanzuur-Tyr-Ile-(6)-aminohexaanzuuramide).

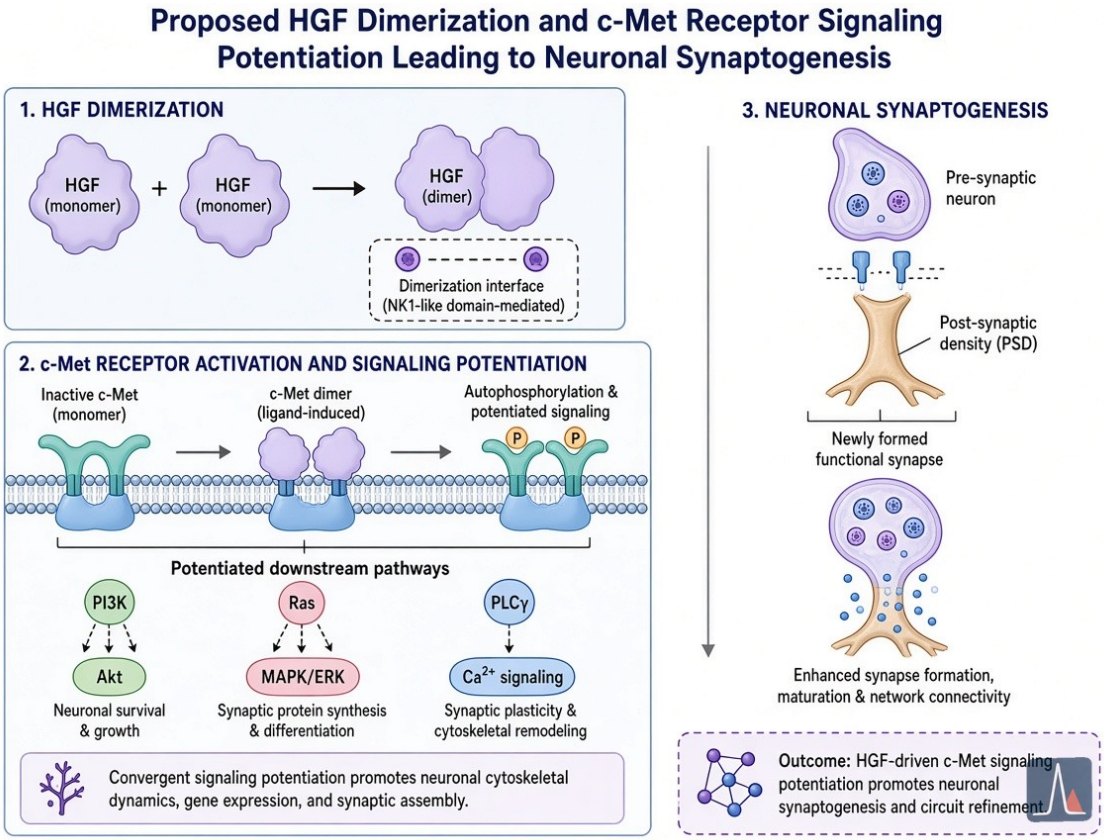
De verbinding is geen directe HGF-mimeticum, maar werd verondersteld te werken als een allosterische potentiator die de dimerisatie van HGF stabiliseert en de gevoeligheid van de c-Met-receptortyrosinekinase voor endogeen HGF verhoogt. Daarmee valt de literatuur in het domein van door groeifactoren gemedieerde dendritische arborisatie, spinogenese en synaptogenese, en niet in dat van directe receptoragonisme, antimicrobiële of mitochondriale routes van andere gecatalogiseerde materialen. Alle catalogusmaterialen en bijbehorende publicaties zijn uitdrukkelijk uitsluitend voor laboratoriumonderzoek. Het rapporteren van gepubliceerde preklinische bevindingen is geen aanwijzing om enig onderzoeksmateriaal bij dieren of mensen te gebruiken.

Fundamentele in-vitrostudies naar synaptogenese en voorgestelde HGF/c-Met-studies (in_vitro- en methodartikelen, 2013–2015)

McCoy et al. (2013) rapporteerden dat dihexa de dichtheid van dendritische spines, de expressie van synaptische markers (synaptofysine, PSD-95) en de functionele synaptische activiteit (verhoogde frequentie van miniatuur-exciterende postsynaptische stromen) in primaire hippocampale neuronculturen van de rat verhoogde bij picomolaire concentraties. Hetzelfde werk beschreef dihexa als ordes van grootte potenter dan BDNF in geselecteerde assays voor dendritische vertakking. Een latere mechanistische studie (Benoist et al., 2014) stelde voor dat deze effecten afhingen van verzadigbare binding met hoge affiniteit aan HGF (gerapporteerde Kd ≈ 65 pM), potentiëring van de fosforylering van de c-Met-receptor in aanwezigheid van

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

subdrempelconcentraties HGF, en van HGF-afhankelijke verstrooiing van MDCK-cellen. Zowel farmacologische blokkade met een HGF-antagonist als op c-Met gerichte shRNA zou de spinogene, synaptogene en celverstrooiingsresponsen hebben opgeheven. Deze artikelen introduceerden dihexa ook als oraal werkzaam en BBB-permeabel in farmacokinetische experimenten bij knaagdieren. 1 2



Schema van de voorgestelde potentiëring van HGF/c-Met-signalering door dihexa.

Dihexa is daarnaast gebruikt als functioneel HGF-substituut in door kleine moleculen aangestuurde protocollen voor de differentiatie van humane pluripotente stamcellen tot hepatocytachtige cellen, waarbij recombinant HGF in de laatste rijpingsstap werd vervangen en de expressie van hepatische markers werd ondersteund. In een zebravismodel van de zijlijn beschermde 1 µM dihexa sensorische haarcellen tegen door aminoglycosiden geïnduceerde celdood zonder de opname van het toxine te verminderen; de bescherming werd verzwakt door een HGF-antagonist of remmers van stroomafwaartse kinasen (Akt, TOR, MEK), wat een intracellulair, HGF-afhankelijk mechanisme ondersteunt. 3

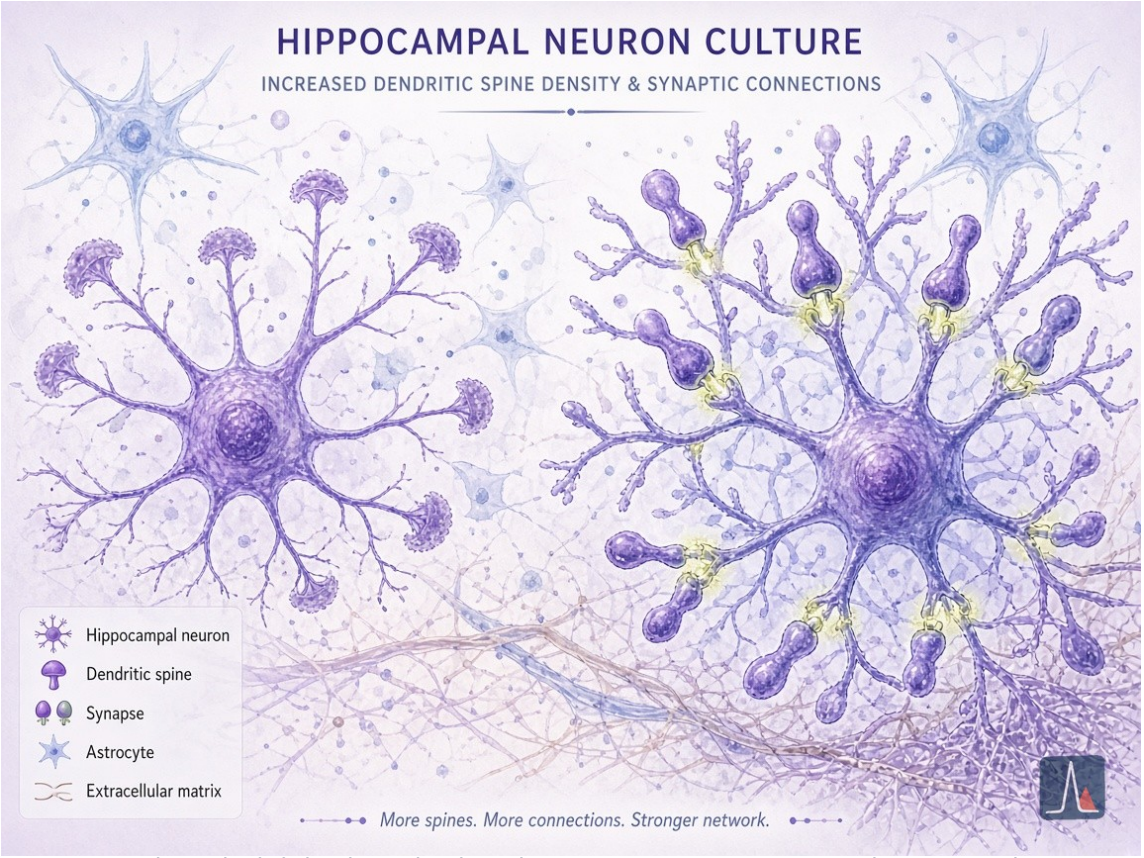
Voor het fundamentele mechanistische werk geldt een belangrijke context van data-integriteit. Het artikel van Benoist et al. uit 2014 werd in 2025 formeel teruggetrokken door het Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, nadat een onderzoek van Washington State University concludeerde dat specifieke figuren vervalste of gefabriceerde gegevens bevatten; de verantwoordelijkheid werd bij twee auteurs gelegd. Het ontdekkingsartikel van McCoy et al. uit 2013 draagt een aanhoudende expression of concern uit 2021. Eerdere verwante artikelen (2011–2012) van dezelfde groep werden eveneens teruggetrokken. Deze mededelingen weerleggen niet alle gedrags- of histologische waarnemingen, maar ondermijnen wel wezenlijk het vertrouwen in het oorspronkelijk gepresenteerde mechanisme van HGF-binding met hoge

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

affiniteit en allosterische potentiëring. Onafhankelijke replicatie van de precieze moleculaire interactie is daarom nodig. 4

Preklinische diermodellen van cognitieve stoornis, veroudering en transgene neurodegeneratie (dierartikelen, 2013–2024)

Bij met scopolamine behandelde ratten en bij natuurlijk verouderde ratten keerde oraal of parenteraal dihexa tekorten in de acquisitie en de probe trial van de Morris-waterdoolhof om. De effecten in het scopolaminemodel waren dosisafhankelijk en statistisch significant bij de hogere geteste orale dosis; de prestatie bij verouderde dieren werd hersteld in de richting van niveaus bij jonge controles. Het aanhouden van het voordeel weken na het stoppen van de dosering werd geïnterpreteerd als consistent met structurele synaptische remodellering. Histologische correlaten omvatten verhoogde immunoreactiviteit voor synaptofysine in de hippocampus. 1

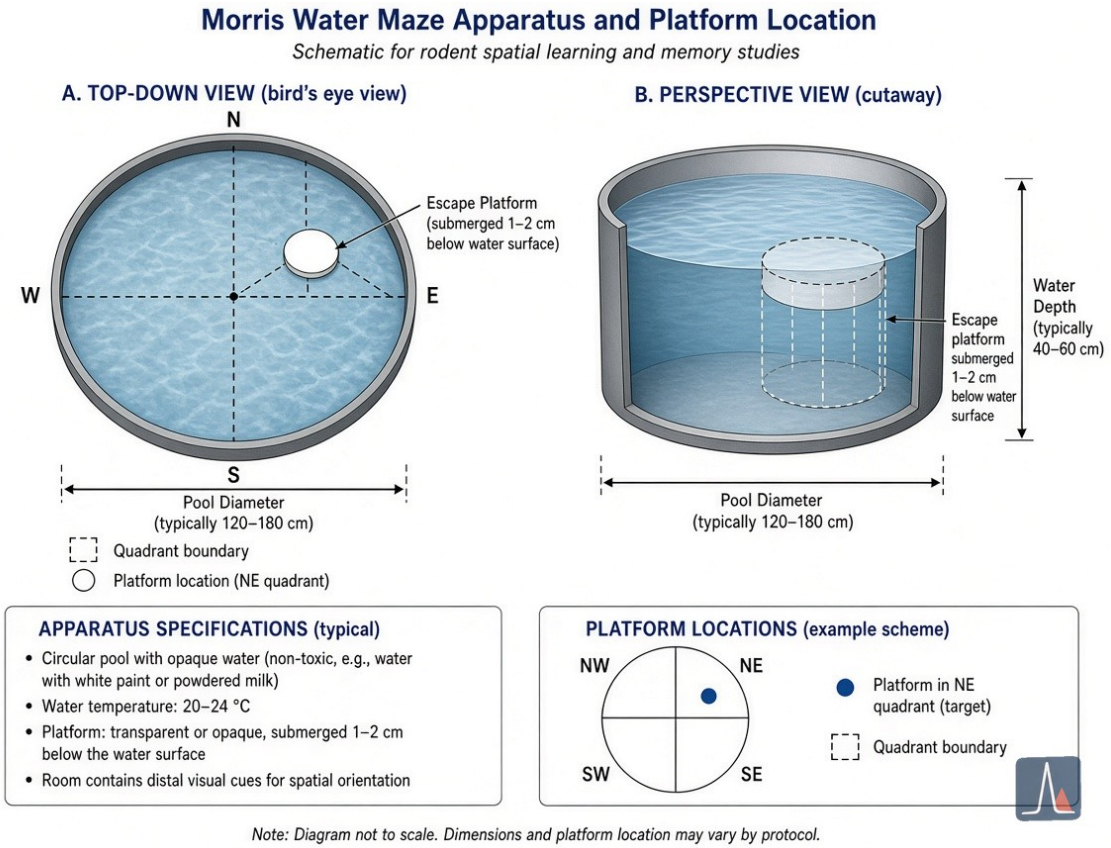


Weergave van een verhoogde dichtheid van dendritische spines en synaptogenese in hippocampale neuronen.

Een onafhankelijke Chinese onderzoeksgroep (Sun et al., 2021) evalueerde oraal dihexa bij dubbeltransgene APP/PS1-muizen. Behandelde dieren vertoonden een verbeterde ontsnappingslatentie en meer platformpassages in de Morris-waterdoolhof, hogere aantallen corticale neuronen (Nissl-kleuring), verhoogde eiwitniveaus van synaptofysine, verminderde activatie van astrocyten en microglia, lagere pro-inflammatoire cytokinen (IL-1β, TNF-α), verhoogd anti-inflammatoir IL-10, en betrokkenheid van de PI3K/AKT-route. Een PI3K-remmer (wortmannine) keerde de anti-apoptotische en anti-inflammatoire histologische veranderingen gedeeltelijk om, wat wijst op betrokkenheid van de route onafhankelijk van de teruggetrokken

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

HGF-bindingsgegevens. Deze bevindingen vormen een van de weinige onafhankelijke positieve replicaties van cognitief en synaptisch voordeel in een transgeen amyloïdemodel. 5



Schema van de Morris-waterdoolhoftest voor de beoordeling van het ruimtelijk geheugen.

Bredere modellen hebben gemengde uitkomsten opgeleverd. In een paradigma van transectie en herstel van de nervus ischiadicus bij de rat verbeterde toevoeging van dihexa aan mesenchymale stamcellen of G-CSF de functiescores van de nervus peroneus en de nervus suralis, de loopvoetafdrukgraden, en verminderde het voetflexiecontracturen op latere tijdstippen. Een rapport uit 2025 bij ratten met herhaald licht traumatisch hersenletsel beschreef herstel van het werkgeheugen bij centrale infusie van dihexa dat werd geblokkeerd door een HGF/MET-antagonist, consistent met betrokkenheid van de route in een letselsetting. Wells et al. (2024) vonden echter geen beschermend effect van PNB-0408 tegen gewichtsverlies, motorische disfunctie, cognitieve stoornis of striatale pathologie in een 3-nitropropionzuurmodel bij de rat van Huntington-achtige neurodegeneratie, wat een duidelijk negatief resultaat oplevert in een paradigma met een mitochondriaal toxine. 6

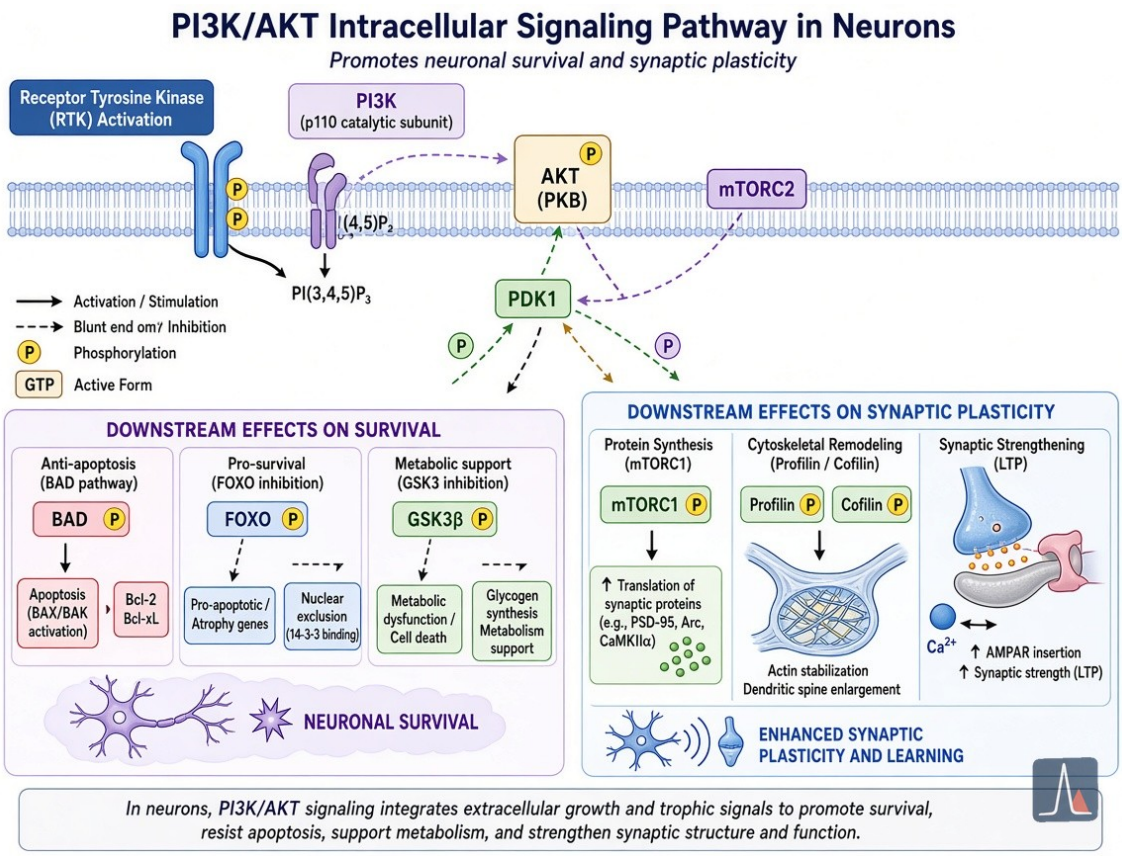
Reviews, intrekkingen, verwante pogingen tot klinische vertaling en terugkerende beperkingen (reviewartikelen, 2015–2026)

Reviews van vóór de intrekking (Wright & Harding, 2015) synthetiseerden bewijs dat de AngIV/AT4-biologie (IRAP) in de hersenen koppelt aan het HGF/c-Met-systeem, en stelden deze as voor als een eerder onderbelicht doelwit voor de ziekte van Alzheimer en de ziekte van Parkinson, op basis van rollen in neurogenese, synaptogenese, celoverleving en bescherming tegen beschadigingen. Een systematische review uit 2018 van de experimentele AngIV-literatuur

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

concludeerde dat gestabiliseerde analoga, waaronder dihexa, consistente verbeteringen opleverden in diermodellen van cognitief tekort, met name bij ruimtelijke en vermijdingstaken, met de sterkste effecten wanneer ze dicht bij training of testen werden gegeven. Literatuur van na 2025 bespreekt uitdrukkelijk de JPET-intrekkingen en de expression of concern, en herclassificeert de oorspronkelijke claims over allosterische HGF-potentiëring en “miljoenen keren potenter dan BDNF” als hypothesen waarvan de primaire ondersteunende gegevens zijn aangetast. Onafhankelijke replicatie van gedrags- en histologische fenotypen in geselecteerde modellen (APP/PS1, TBI) is verschenen, maar het precieze moleculaire doelwit en de buitengewone potentie vereisen nieuwe validatie volgens hedendaagse standaarden. 7

Verwante farmaceutische ontwikkeling van HGF-mimetica met kleine moleculen (bijvoorbeeld fosgonimeton) bereikte fase 2/3-onderzoeken bij lichte tot matige ziekte van Alzheimer; de LIFT-AD-studie miste de primaire globale statistische toets en belangrijke secundaire eindpunten, wat leidde tot stopzetting van het programma. FDA-verklaringen over dihexa-acetaat wijzen op het ontbreken van geïdentificeerde gegevens over humane blootstelling via welke route dan ook, en op het ontbreken van informatie die volstaat om veiligheidsrisico’s in compoundingcontexten te beoordelen. Theoretische zorgen die herhaaldelijk worden genoemd, zijn de proto-oncogene aard van c-Met (een driver bij meerdere kankers waarvoor remmers klinisch worden gebruikt) en het ontbreken van chronische toxicologie, carcinogeniteitsonderzoek of langetermijnveiligheidsprofilering bij niet-knaagdiersoorten. Er bestaan tot 2026 geen gepubliceerde humane farmacokinetische, biomarker-, fysiologische of klinische onderzoeksgegevens over dihexa zelf.



PI3K/AKT-route die in onafhankelijke APP/PS1-muisstudies wordt geïmpliceerd.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

Bewijscontext en terugkerende beperkingen

De geïndexeerde preklinische literatuur over dihexa richt zich op synaptogenese in celcultuur, herstel van het ruimtelijk geheugen bij knaagdieren in tekortmodellen, histologisch behoud van synapsen en neuronen, en modulatie van neuro-inflammatie tegen een APP/PS1-achtergrond. Positieve signalen zijn gerapporteerd in scopolamine-, verouderde-rat-, APP/PS1-, haarcel- en lichte-TBI-modellen, met één onafhankelijke replicatie in een PI3K/AKT-kader. De kernmechanistische artikelen die directe HGF-binding, allosterische potentiëring en MET-afhankelijkheid vaststelden, werden echter in 2025 ingetrokken wegens datafabricatie, het fundamentele gedrags- en synaptogeneseartikel draagt een expression of concern, en er bestaat een duidelijk negatief resultaat in een Huntington-achtig toxinemodel. De literatuur is klein, vóór de integriteitsbevindingen sterk afkomstig uit één laboratorium, en mist brede onafhankelijke replicatie van de oorspronkelijke potentieclaims.

Terugkerende beperkingen zijn de afhankelijkheid van een smalle set op doolhoven gebaseerde cognitieve assays, bescheiden groepsgroottes in vroege studies, beperkte dosis-respons- en chronische doseringstoxicologie, het ontbreken van gegevens bij niet-knaagdieren of primaten, het volledige ontbreken van informatie over humane blootstelling, en plausibele vragen over de langetermijnveiligheid rond aanhoudende activatie van een groeifactorroute. Hoewel dihexa een interessant laboratoriumreagens blijft voor basisonderzoek naar synaptische plasticiteit, angiotensine-IV-biologie en HGF/MET-gerelateerde readouts, stellen deze publicaties geen werkzaamheid, veiligheid of translationeel nut voor enige indicatie vast. Hoogwaardige, transparante, onafhankelijke replicatie en moderne mechanistische studies zouden nodig zijn om de oorspronkelijk naar voren gebrachte hypothesen opnieuw te beoordelen. Geen catalogusmateriaal mag worden opgevat als een geneesmiddel of worden gebruikt buiten strikt gecontroleerde laboratoriumomstandigheden.

Bronnen

• 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.
• Retraction notices (2025), *J Pharmacol Exp Ther* (multiple papers from the same group).

Aanvullende reviews, systematische syntheses en regulatoire verklaringen over compounding uit 2015–2026 zijn geraadpleegd voor context over beperkingen, intrekkingen en het ontbreken van humane gegevens. Alle citaties zijn afkomstig uit op PubMed geïndexeerde primaire of

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

reviewliteratuur.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.