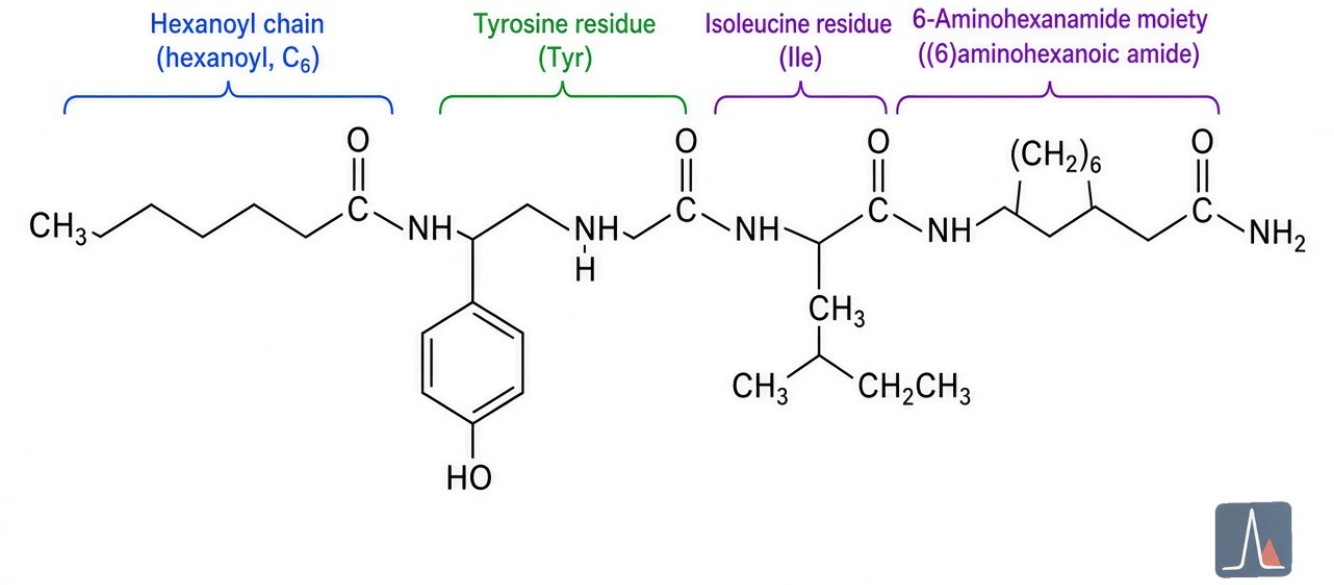
# Gepubliceerde rapporten over dihexa

22 oktober 2026

Geïndexeerde cel- en dierpublicaties beschrijven dihexa als een kort, aan angiotensine-IV verwant peptidomimeticum dat is onderzocht op effecten van de hepatocytgroeifactorroute in modellen van cognitieve stoornis en neurodegeneratie, en di




**Gepubliceerde rapporten over dihexa**

Geïndexeerde cel- en dierpublicaties beschrijven dihexa als een kort, aan angiotensine-IV verwant peptidomimeticum dat is onderzocht op effecten van de hepatocytgroeifactorroute (HGF), en die gegevens stellen gebruik van het onderzoeksflesje niet vast. ! Molecuulstructuurdiagram van dihexa Chemische structuur van N-hexaanzuur-Tyr-Ile-(6)-aminohexaanzuuramide (dihexa).

Dihexa is uitsluitend bedoeld voor laboratoriumonderzoek. Materialen op deze site zijn uitsluitend bedoeld voor laboratoriumonderzoek. Het zijn geen geneesmiddelen. Het rapporteren van een humane studie is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal op die wijze te gebruiken.

## Chemische identiteit en cataloguscontext

Dihexa, systematisch genoemd N-hexaanzuur-Tyr-Ile-(6)-aminohexaanzuuramide (ook PNB-0408), is een synthetisch peptidomimeticum dat is afgeleid van de N-terminale tripeptidesequentie van angiotensine IV. Het werd aan beide uiteinden chemisch gewijzigd om de metabole stabiliteit, lipofilie en permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière in preklinische modellen te verhogen, met behoud van activiteit die samenhangt met het oorspronkelijke angiotensine-IV-fragment. In tegenstelling tot grotere peptide-catalogusitems is dihexa een

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.

klein molecuul (ongeveer 505 Da), ontworpen om de snelle afbraak en de geringe centrale penetratie te omzeilen die typisch zijn voor ongewijzigde angiotensinepeptiden.

In de Rierink-catalogus staat het strikt vermeld voor laboratoriumgebruik. Er bestaat geen regulatoire goedkeuring voor therapeutische toepassing bij mens of dier, en er zijn tot 2026 geen humane farmacokinetische, veiligheids- of werkzaamheidsgegevens gepubliceerd in de geïndexeerde literatuur.

## Fundamentele preklinische rapporten (in vitro en dier, 2013)

De eerste karakterisering van dihexa verscheen in een publicatie uit 2013 in het *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (McCoy et al.). In gekweekte hippocampale neuronen werd gemeld dat de verbinding dendritische arborisatie en synaptogenese bevorderde bij picomolaire concentraties. Bij met scopolamine behandelde ratten en oudere ratten met spontane cognitieve achteruitgang werd systemische of orale toediening in verband gebracht met een betere prestatie in de Morris-waterdoolhoftaak voor ruimtelijk leren en geheugen. Deze gedragsverbeteringen hielden in sommige experimenten aan na de doseerperiode, wat past bij een hypothese van structurele plasticiteit en niet bij een louter acute farmacologische werking.

**Beperking**: Bij de publicatie is sinds 2021 een door het tijdschrift uitgegeven Expression of Concern van kracht, in verband met vragen over de integriteit van de gegevens die tijdens een onderzoek van Washington State University zijn gerezen. Het verslag wordt daarom met dat uitdrukkelijke voorbehoud gepresenteerd; het kan niet als volledig gevalideerd primair bewijs worden behandeld. Er waren geen humane gegevens opgenomen. !Schema van de HGF/c-Met-signaalroute Schematische weergave van de veronderstelde HGF/c-Met-signaalroute die in de vroege dihexaliteratuur is bestudeerd (mechanismepublicatie later ingetrokken).

## Ingetrokken mechanistische karakterisering (in vitro, dier en methode, 2014)

Een vervolgpublicatie uit 2014 van hetzelfde laboratorium (Benoist et al.) stelde voor dat de procognitieve en synaptogene werkingen van dihexa en verwante angiotensine-IV-analogen afhangen van allosterische potentiëring van de binding van hepatocytgroeifactor (HGF) aan de receptortyrosinekinase c-Met. In HEK-293-celassays werd gemeld dat dihexa met hoge affiniteit aan HGF bindt en de c-Met-fosforylering en celverspreiding versterkt bij subdrempelconcentraties van HGF. Kweken van hippocampale neuronen vertoonden een verhoogde dichtheid van dendritische spines en synaptische markers; effecten die naar verluidt werden geblokkeerd door een HGF-antagonist of door tegen c-Met gerichte shRNA. In vivo zou intracerebroventriculaire toediening van een HGF-antagonist het ruimtelijke-geheugenvoordeel van oraal dihexa in de Morris-waterdoolhof blokkeren.

**Beperking**: Deze publicatie is in april 2025 formeel ingetrokken nadat het tijdschrift en de universiteit hadden geconcludeerd dat meerdere figuren vervalste of gefabriceerde gegevens bevatten. Twee auteurs werden als uitsluitend verantwoordelijk aangewezen. Een verwante publicatie uit 2012 over angiotensine-IV-analogen als HGF-modulatoren werd tegelijkertijd ingetrokken. Deze intrekkingen verzwakken het canonieke mechanistische verhaal dat breed was geciteerd, materieel. De verslagen worden hier uitsluitend samengevat om vast te leggen

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.

wat oorspronkelijk was gerapporteerd en vervolgens is ingetrokken; zij vormen geen betrouwbaar bewijs. Er werden geen humane uitkomsten gerapporteerd. !Diagram van dendritische spines en synaptogenese Conceptuele illustratie van de vorming van dendritische spines en synaptogenese, gemeten in kweken van hippocampale neuronen.

## Bescherming van haarcellen van de zijlijn bij zebravissen (diermodel, 2015)

Uribe et al. (2015) onderzochten dihexa bij larvale zebravissen, een modelsysteem voor toxicologie van sensorische haarcellen. Blootstelling aan aminoglycoside-antibiotica veroorzaakt snelle dood van haarcellen in de neuromasten van de zijlijn. Gelijktijdige behandeling met dihexa (optimale concentratie rond 1 µM) gaf een robuuste, dosisafhankelijke bescherming van deze mechanosensorische cellen. Het beschermende effect werd deels afgezwakt door een HGF-antagonist (6-AH) en door remmers van de stroomafwaartse routes Akt, TOR en MEK, wat past bij betrokkenheid van HGF-gerelateerde intracellulaire signalering. Structurele wijzigingen aan de N-terminus van dihexa hieven de activiteit op, wat op doelspecificiteit wijst.

**Beperking**: Dit is een niet-zoogdierassay van larvale sensorische epitheel, gericht op acute ototoxiciteit en niet op cognitie in het centrale zenuwstelsel of chronische neurodegeneratie. Resultaten in neuromasten van vissen vertalen zich niet noodzakelijk naar zoogdierhersenen of menselijke patiënten. Er werden geen gedrags- of cognitieve eindpunten beoordeeld. !Schema van de Morris-waterdoolhof Schema van de Morris-waterdoolhofopstelling die in meerdere knaagdierstudies naar het ruimtelijk geheugen met dihexa is gebruikt.

## Cognitief herstel in een transgeen muismodel voor de ziekte van Alzheimer (diermodel, 2021)

Een onafhankelijk laboratorium rapporteerde bevindingen met dihexa in het dubbeltransgene APP/PS1-muismodel van amyloïdpathologie (Sun et al., *Brain Sciences*, 2021). Orale of systemische toediening werd in verband gebracht met beter ruimtelijk leren en betere geheugenretentie in de Morris-waterdoolhof in vergelijking met met vehiculum behandelde APP/PS1-controles. Histologische analyse toonde een verhoogde neurondichtheid in hippocampus en cortex (Nissl-kleuring), verhoogde synaptofysine-immunoreactiviteit, verminderde activering van astrocyten en microglia, verlaagde pro-inflammatoire cytokinen (IL-1β, TNF-α) en verhoogd anti-inflammatoir IL-10. Western blots wezen op activering van de PI3K/AKT-route; farmacologische remming van PI3K met wortmannine keerde verscheidene anti-inflammatoire en anti-apoptotische effecten om. Ook werd gemeld dat de weefselspiegels van angiotensine IV na behandeling met dihexa stegen.

**Beperking**: Dit is een transgeen muismodel met kunstmatige overexpressie van mutant humaan amyloïdprecursoreiwit en preseniline-1. Effecten zijn daarom modelspecifiek en hoeven niet te generaliseren naar sporadische, laat ontstane ziekte bij de mens of naar andere neurodegeneratieve contexten. De groepsgroottes waren bescheiden, en langetermijnveiligheid of tumorigeniciteit (gezien het mitogene karakter van HGF/c-Met-signalering) is niet beoordeeld. Er werden geen humane gegevens gepresenteerd. !Diagram van neuro-inflammatie in hersenweefsel Conceptuele weergave van glia-activering en behoud van neuronen, beoordeeld in hersencoupes van transgene muizen.

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.

## Perifere zenuwbeschadiging en gemengde toxinemodellen (diermodellen, 2021 en 2024)

In een rattenmodel van doorsnijding en herstel van de nervus ischiadicus werd dihexa, alleen of in combinatie met mesenchymale stamcellen of granulocytkoloniestimulerende factor, in verband gebracht met versneld functioneel motorisch herstel 8–16 weken na de beschadiging (Weiss et al., 2021). De verbeteringen waren het meest uitgesproken in de combinatiearmen; effecten van monotherapie met dihexa waren minder duidelijk af te zonderen.

Daarentegen vond een onafhankelijke studie uit 2024 in een 3-nitropropionzuurmodel (3-NP) bij ratten, bedoeld om een aan de ziekte van Huntington verwante metabole aantasting van het striatum en motorische en cognitieve tekorten na te bootsen, geen beschermend effect van PNB-0408 (Wells et al.). Systemisch 3-NP veroorzaakte gewichtsverlies, verminderd ruimtelijk leren en uitgesproken motorische disfunctie. Behandeling met dihexa over verscheidene doses en schema's verzwakte geen van deze eindpunten of de bijbehorende histopathologie. De auteurs concludeerden dat dihexa in dit specifieke toxinemodel mogelijk niet werkzaam is, en riepen op tot verdere evaluatie in andere systemen.

**Beperking**: Beide studies zijn chirurgische of toxinemodellen bij knaagdieren, met inherente variatie in de ernst van de laesie, kleine tot matige groepsgroottes en geen direct humaan correlaat. Het nulresultaat in het aan Huntington verwante model laat zien dat preklinisch voordeel niet universeel is over alle neurodegeneratieparadigma's. Er bestaan geen gegevens over klinische vertaling.

## Gebruik in differentiatieprotocollen van stamcellen naar hepatocyten (in-vitromethode, vanaf 2015)

Verscheidene onafhankelijke stamcellaboratoria hebben dihexa gebruikt als functioneel vervangingsmiddel voor recombinant HGF bij gerichte differentiatie van humane geïnduceerde pluripotente stamcellen naar hepatocytachtige cellen. In media voor de maturatiestadium ondersteunde dihexa de expressie van hepatische markers en functionele uitlezingen (albuminesecretie, glycogeenopslag, cytochroomactiviteit) waar anders exogeen HGF nodig zou zijn. Deze protocollen behandelen dihexa als een handig, stabiel kleinmoleculig surrogaat en niet als een directe mechanistische sonde van plasticiteit van het centrale zenuwstelsel.

**Beperking**: Dit zijn gecontroleerde in-vitrodifferentiatieassays met humane cellen in kweek. Zij tonen bruikbaarheid als laboratoriumreagens, maar beantwoorden geen neurologische, cognitieve of systemische veiligheidsvragen.

## Narratieve reviews van het hersensysteem angiotensine IV / HGF / c-Met (review, 2015–2026)

Meerdere narratieve reviews, voornamelijk van de oorspronkelijke onderzoeksgroep of met citatie van dat werk, hebben HGF/c-Met-signalering in de hersenen gepositioneerd als een aannemelijk doelwit voor synaptisch herstel bij de ziekte van Alzheimer en verwante aandoeningen. Deze syntheses benadrukken de rollen van de route in mitogenese, motogenese, neurogenese en synaptogenese. Latere onafhankelijke reviews (waaronder orthopedische en peptidecontextartikelen uit 2026) wijzen op het gebrek aan klinische

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.

gegevens, de intrekking van fundamentele mechanismepublicaties en de theoretische zorg dat chronische potentiëring van een mitogene receptor die bij meerdere vormen van kanker is betrokken, een oncogen risico zou kunnen meebrengen—een hypothese die in langetermijnstudies ongetest blijft. Een systematische review uit 2018 van cognitieve effecten van angiotensine IV en angiotensine-(1-7) inventariseerde overwegend positieve geheugenbevindingen bij knaagdieren, maar benadrukte dat directe intracerebroventriculaire toediening rond het leermoment vaak werkzamer was dan systemische routes.

**Beperking**: Het betreft uitsluitend secundaire syntheses. Zij bundelen preklinische waarnemingen en erkennen uitdrukkelijk het ontbreken van gegevens uit humane studies en de invloed van intrekkingen op het vertrouwen in het mechanisme. Er worden geen nieuwe experimentele resultaten gepresenteerd.

## Samenvatting van het bewijs en de onderzoekscontext

De geïndexeerde literatuur over dihexa bestaat uitsluitend uit celkweek-, larvale zebravis-, stamceldifferentiatie- en knaagdierstudies, gericht op HGF/c-Met-gerelateerde signalering, synaptogenese, neuroprotectie en gedragsmaten van ruimtelijk geheugen. Positieve associaties met de dichtheid van dendritische spines, expressie van synaptische eiwitten, verminderde neuro-inflammatie en betere prestatie in de Morris-waterdoolhof komen in verscheidene rapporten voor, in het bijzonder in de onafhankelijke APP/PS1-muisstudie uit 2021, die PI3K/AKT impliceerde in plaats van uitsluitend het ingetrokken HGF-mechanisme. Een onafhankelijk toxinemodel uit 2024 leverde echter een duidelijk nulresultaat op, en de twee meest geciteerde publicaties die orale activiteit en synaptogenese (2013) en afhankelijkheid van HGF/c-Met (2014) vaststelden, dragen respectievelijk een Expression of Concern en een volledige intrekking wegens fabricage van gegevens.

Er bestaan geen in PubMed geïndexeerde humane klinische studies, farmacokinetische studies of langetermijnveiligheidsevaluaties. Zoekacties in ClinicalTrials.gov en verklaringen van de FDA bevestigen het ontbreken van geregistreerde gegevens over humane blootstelling. Theoretische risico’s die samenhangen met het potentiëren van een receptortyrosinekinase die centraal staat in celproliferatie, migratie en angiogenese in de kankerbiologie, zijn in geen enkele duur of populatie onderzocht.

Deze preklinische waarnemingen, ook wanneer zij binnen hun specifieke modellen gunstig zijn, vormen geen bewijs dat dihexa analoge effecten bij mensen teweegbrengt, en stellen evenmin een veilige of werkzame vertaalroute van laboratorium naar mens vast. De hier samengevatte verslagen zijn studierapporten met uitdrukkelijke methodologische, modelspecifieke, replicatie- en gegevensintegriteitsbeperkingen. Zij kunnen niet worden geëxtrapoleerd ter ondersteuning van gebruik van catalogusonderzoeksmateriaal buiten gecontroleerde laboratoriumomstandigheden. Verdere onafhankelijke, transparante replicatie in diverse modellen, samen met een rigoureuze mechanistische herevaluatie na de intrekking, zou nodig zijn voordat sterkere conclusies kunnen worden getrokken.

## Bronnen

• 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).

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.

• 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.
• Additional reviews and protocol papers (2015–2026) citing dihexa in stem-cell differentiation or surveying angiotensin IV analogs were consulted for context.

Alle citaties zijn verkregen via PubMed/Europe PMC of tijdschriftwebsites. Lezers wordt aangeraden het actuele PubMed- of tijdschriftverslag te raadplegen voor intrekkingsberichten, expressions of concern en de volledige tekst.

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.