# Gepubliceerde rapporten over P21

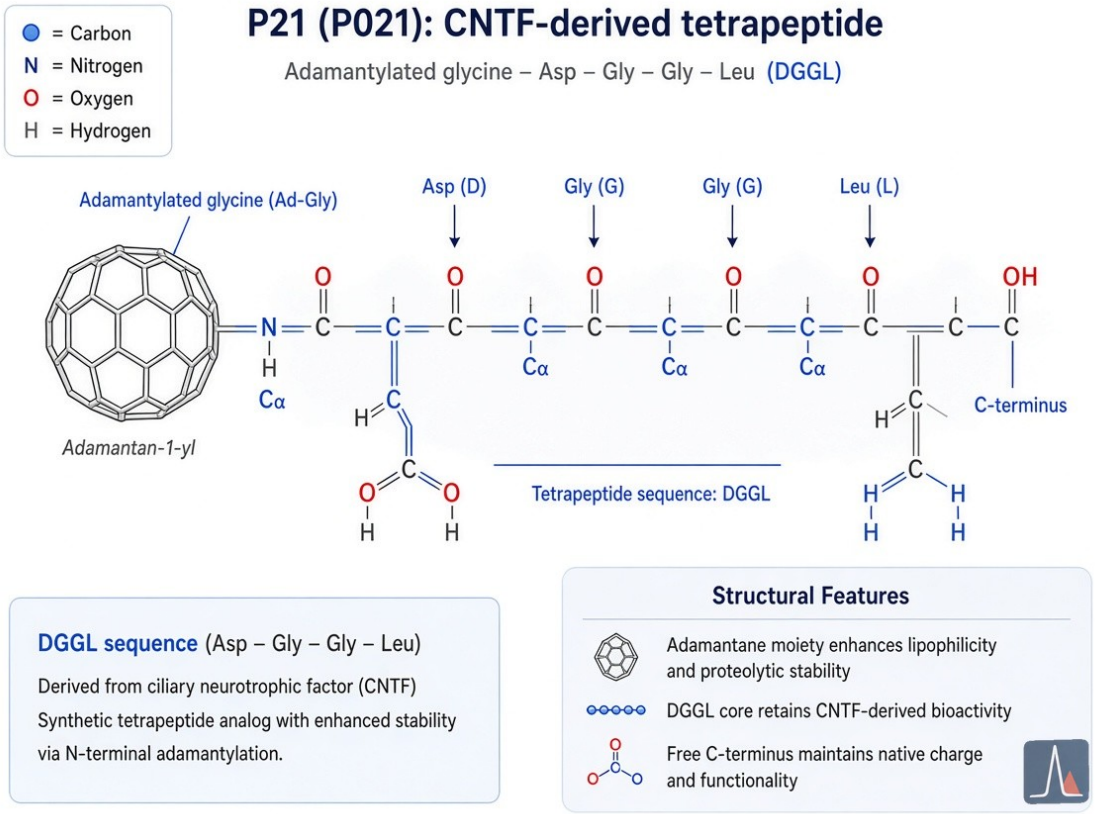
29 oktober 2026

Gepubliceerde rapporten typeren P21 (P021), een van CNTF afgeleid, met adamantaan gemodificeerd tetrapeptide-mimeticum, als een preklinisch hulpmiddel dat is onderzocht op bevordering van hippocampale neurogenese, BDNF-opregulatie, synaptis

## Gepubliceerde rapporten over P21

Gepubliceerde rapporten typeren P21 (ook aangeduid als P021 of Peptide 021; Ac-DGGLAG-$NH_2$ met C-terminaal geadamantyleerd glycine) als een klein, oraal biologisch beschikbaar, bloed-hersenbarrière-permeabel, van CNTF afgeleid peptiderg mimeticum dat is ontworpen om endogene BDNF-productie te stimuleren, volwassen hippocampale neurogenese te bevorderen, synaptische plasticiteit te versterken, LIF-signalering te remmen, GSK-3β-activiteit te verminderen en tau-hyperfosforylering te dempen, zonder de cachexie, het gewichtsverlies of de immunogeniciteit die met natief CNTF samenhangen. Bijna al het geïndexeerde in-vivowerk komt uit één laboratorium (voornamelijk Khalid Iqbal en medewerkers aan het New York State Institute for Basic Research), met consistente meldingen van neurogene, neurotrofe, anti-tau- en procognitieve effecten bij normale muizen, oude ratten, 3xTg-AD-transgene muizen, Ts65Dn-Downsyndroommuizen en andere modellen. Een studie uit 2024 leverde positieve resultaten op in een humaan neuronaal CDKL5-knock-outcelmodel, maar beperkte gedragsverbetering, geen BDNF-stijging en geen grote structurele redding bij overeenkomstige knock-outmuizen in vivo. Knaagdierstudies melden goede verdraagbaarheid bij chronische orale toediening tot 18 maanden. Er zijn geen humane klinische, farmacokinetische, veiligheids- of observationele gegevens gepubliceerd, en op ClinicalTrials.gov zijn per 2026 geen trials geregistreerd. Deze dossiers stellen geen gebruik bij mensen vast. Het rapporteren van gepubliceerde studies is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal op die manier te gebruiken.

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 P21 (P021).

## Chemische identiteit en cataloguscontext

P21 is een synthetisch pentapeptide (molecuulgewicht ongeveer 578 Da) dat overeenkomt met residuen 148–151 van humaan ciliaire neurotrofe factor (CNTF), met een met adamantaan gemodificeerd glycine aan de C-terminus om metabole stabiliteit, resistentie tegen exopeptidasen en permeabiliteit van de bloed-hersenbarrière te verlenen. Het werd ontwikkeld via epitoopkartering met neutraliserende antilichamen tegen CNTF. De verbinding staat in de Rierink-catalogus vermeld als P21 en wordt strikt geleverd voor laboratoriumonderzoek. Het is geen geneesmiddel, heeft geen wettelijke goedkeuringen voor humaan of veterinair gebruik en staat los van het celcyclusregulerende eiwit p21 (CDKN1A). Naamsverwarring tussen het peptide en het eiwit komt in sommige literatuurzoekopdrachten voor, maar is niet relevant voor het neurotrofe mimeticum.

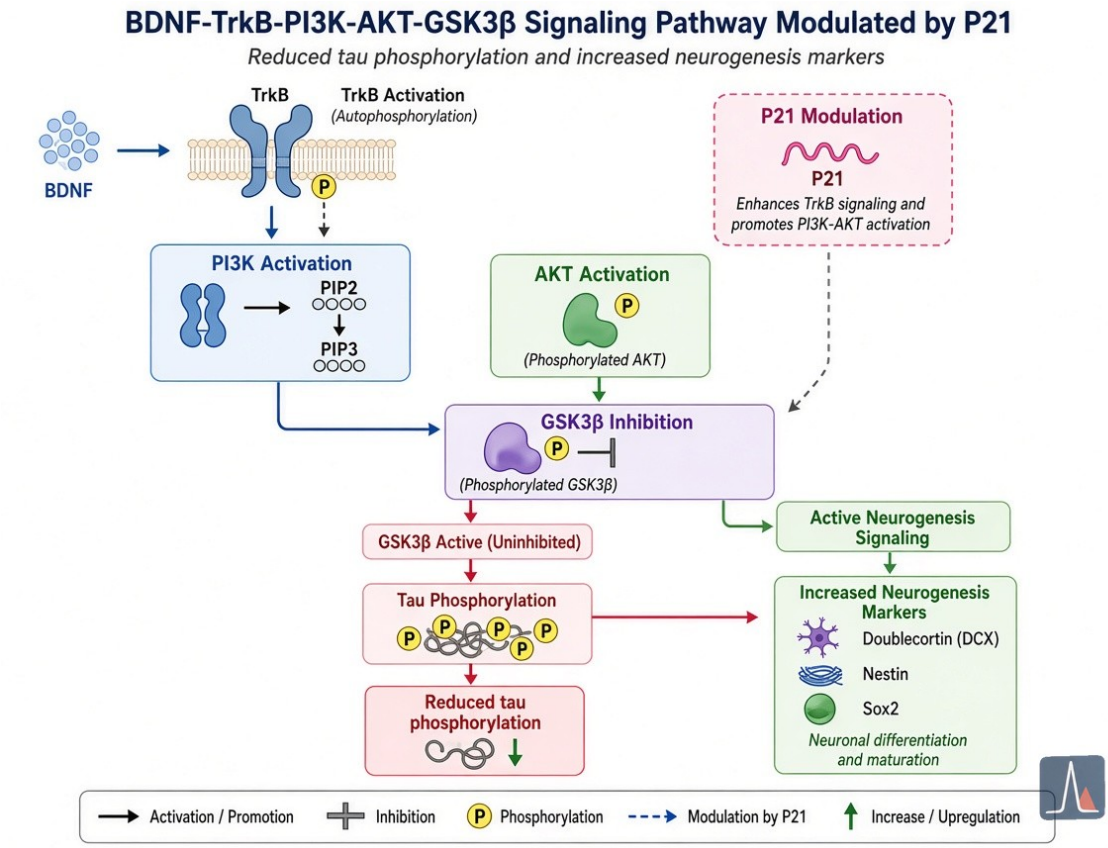
## Fundamentele ontdekking, in-vitromechanistisch onderzoek en neurogenesestudies bij normale knaagdieren (in_vitro-, method- en dierartikelen, 2010–2011)

Fundamenteel werk identificeerde een actieve CNTF-regio (aanvankelijk een 11-meer, Peptide 6 genoemd, versmald tot het tetrapeptide DGGL) en voegde de adamantaangroep toe. In-vitrostudies toonden competitief LIF-receptorantagonisme, transcriptionele opregulatie van BDNF, bevordering van proliferatie van neurale voorlopercellen en differentiatie tot rijpe neuronen, verhoogde expressie van synaptische eiwitten (MAP2, synaptofyine, PSD-95) en

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.

modulatie van de BDNF/TrkB/PI3K/AKT-route die leidt tot remmende fosforylering van GSK-3β. Bij normale volwassen C57BL/6-muizen verhoogde perifere toediening de BrdU-incorporatie, doublecortine-positieve neuroblasten en integratie van rijpe neuronen in de subgranulaire zone van de gyrus dentatus, verhoogde synaptische markers en verbeterde de prestaties bij taken voor ruimtelijk referentiële geheugen en leren (Li et al. 2010, PMID 20600002; Chohan et al. 2011, PMID 19767127). Deze vroege studies leverden een proof-of-concept voor neurogene en plasticiteitsversterkende activiteit bij niet-zieke dieren.

**Beperkingen:** Experimenten uitgevoerd door het ontwikkelende laboratorium; gedragsverbeteringen bij gezonde jongvolwassen knaagdieren vertalen zich mogelijk niet naar oude of zieke toestanden; hersenblootstelling werd afgeleid uit downstreammarkers in plaats van directe meting.




Voorgesteld werkingsmechanisme van P21.

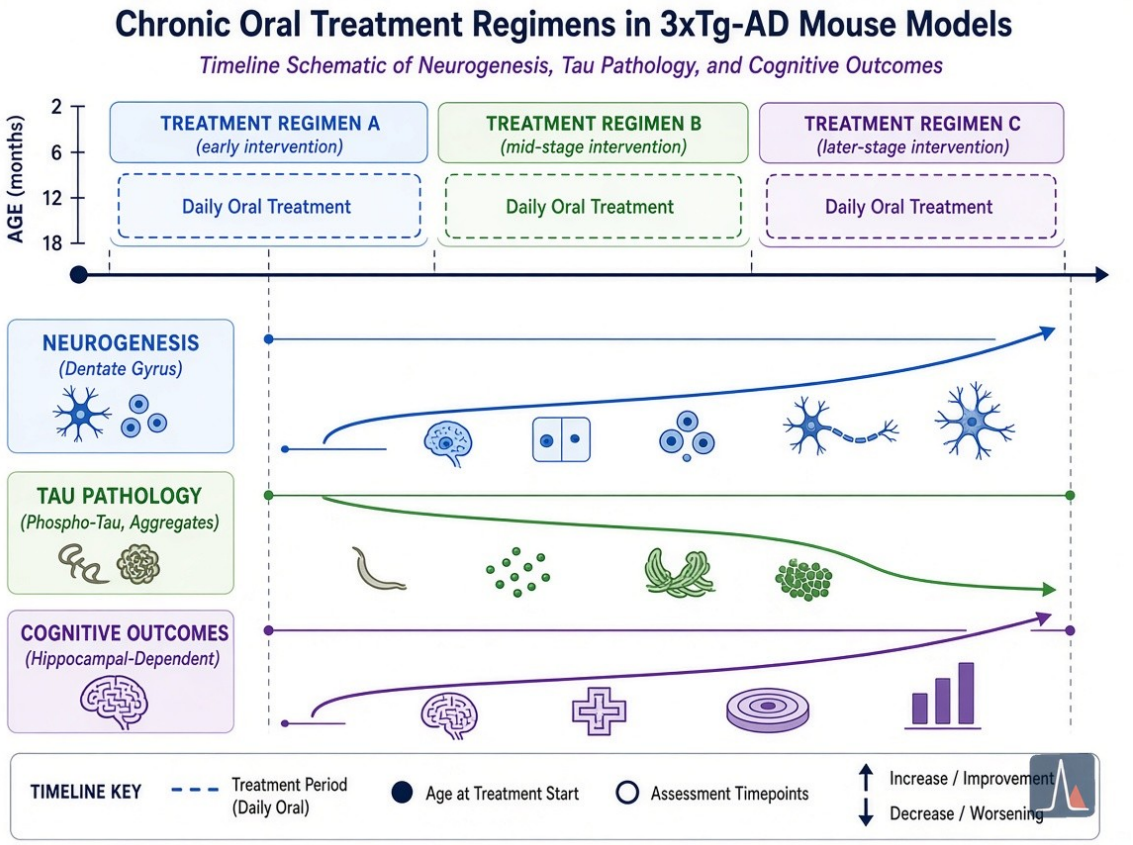
## Preklinische diermodellen van cognitieve veroudering en synaptisch herstel (dierartikelen, 2014)

Bij oude (22–24 maanden) Fischer-ratten dempte chronisch oraal P21 in het voer de leeftijdsgerelateerde achteruitgang bij leer- en geheugentaken significant, herstelde het de hippocampale neurogenese, verhoogde het de BDNF-eiwitniveaus, normaliseerde het de expressie van synaptische eiwitten in cortex en hippocampus en verbeterde het de metabolietprofielen bij magnetische resonantiespectroscopie (verminderd myo-inositol). CSF-tauniveaus werden eveneens genormaliseerd tot het bereik van jongvolwassenen, zonder aantoonbare immuunrespons. Deze bevindingen positioneerden P21 als kandidaat om

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.

cognitieve veroudering tegen te gaan via neurotrofe ondersteuning tijdens de periode van synaptische compensatie (Bolognin et al. 2014, PMID 24702821).

**Beperkingen:** Uitvoering door één laboratorium; het oude-ratmodel vangt sommige maar niet alle aspecten van humane cognitieve veroudering; functionele uitkomsten op lange termijn buiten het behandelvenster werden niet gerapporteerd.




Behandeltijdlijnen in transgene AD-modellen.

## Ziektemodificerende en preventieve studies in transgene modellen van de ziekte van Alzheimer (dierartikelen, 2014–2026)

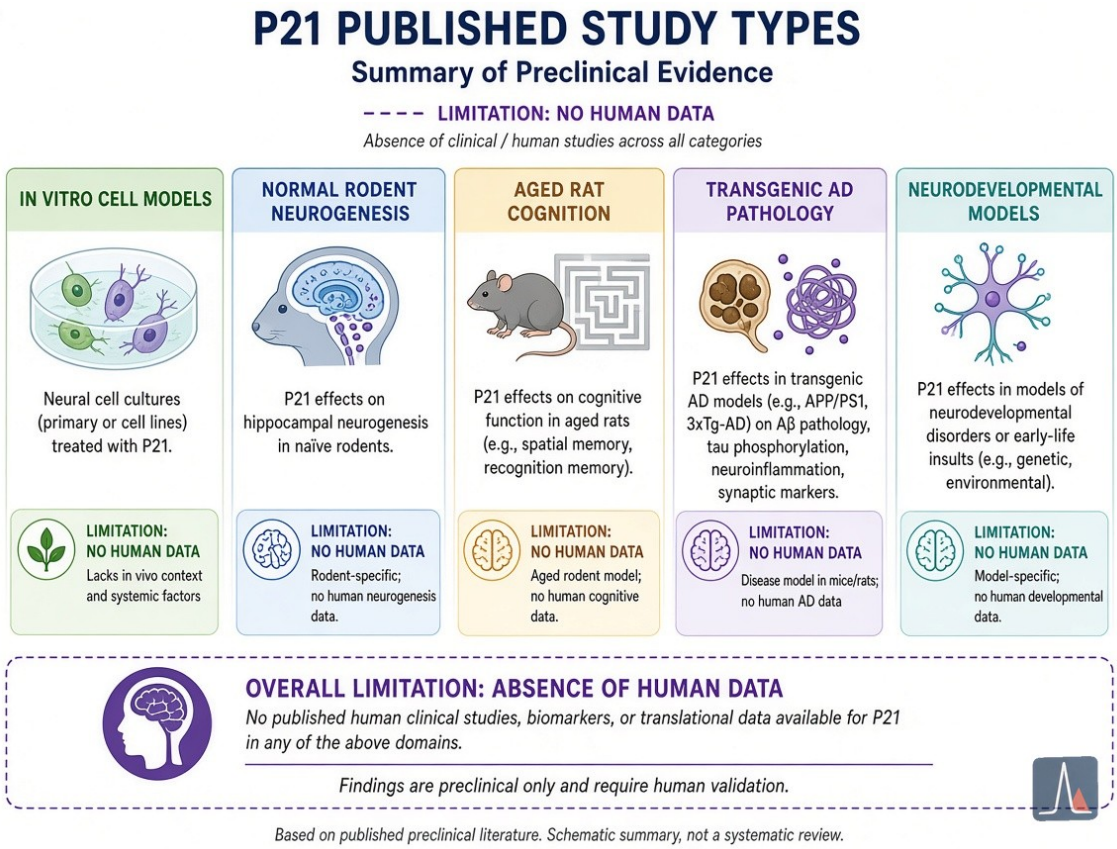
Meerdere studies bij de triple-transgene 3xTg-AD-muis (die zowel amyloïd- als taupathologie ontwikkelt) testten therapeutische en preventieve regimes. Wanneer gestart op de leeftijd van 9–10 maanden (stadium met matige pathologie) en 12 maanden via het voer voortgezet, gaf P21 een sterke vermindering van abnormale tau-hyperfosforylering en -ophoping op meerdere AD-relevante epitopen, een bescheiden maar significante verlaging van oplosbare Aβ-niveaus, een niet-significante trend naar verminderde plaquebelasting, en redding van tekorten in neurogenese, dendritische vertakking, synaptische markers en cognitie (Morris-waterdoolhof, herkenning van een nieuw object). Het voorgestelde mechanisme was BDNF-gemedieerde remmende fosforylering van GSK-3β (Kazim et al. 2014, PMID 25046994).

Preventieve toediening vanaf de leeftijd van 3 maanden tot 21 maanden, of van prenatale dag 8 tot postnatale dag 21 gevolgd door standaardvoer, voorkwam of dempte latere synaptische/dendritische tekorten, neuro-inflammatie (verminderd GFAP), tau- en Aβ-pathologieën, stoornis van het episodisch geheugen en cognitieve achteruitgang sterk. Eén

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.

preventieparadigma meldde ook een aanzienlijk verbeterde overleving. Een diffusie-MRI-studie uit 2026 (met corrigendum) detecteerde overeenkomstige verbeteringen in de hersenmicrostructuur, consistent met verminderde neurodegeneratie (Baazaoui et al. 2017, PMID 28655344; aanvullende preventiegegevens PMID 32854771; Falangola et al. 2026).

**Beperkingen:** Overwegend afkomstig van het oorspronkelijke laboratorium met aangegeven octrooien; het 3xTg-AD-model is agressief en recapituleert mogelijk niet volledig sporadische laat ontstane humane AD; Aβ-effecten waren milder dan tau-effecten; functionele redding werd gemeten tijdens of kort na de behandeling.




Overzicht van gepubliceerde studietypen en grenzen van het bewijs.

## Studies bij het syndroom van Down, CDKL5-deficiëntie en andere neuro-ontwikkelings- of letselmodellen (dier- en in_vitro-artikelen, 2017–2024)

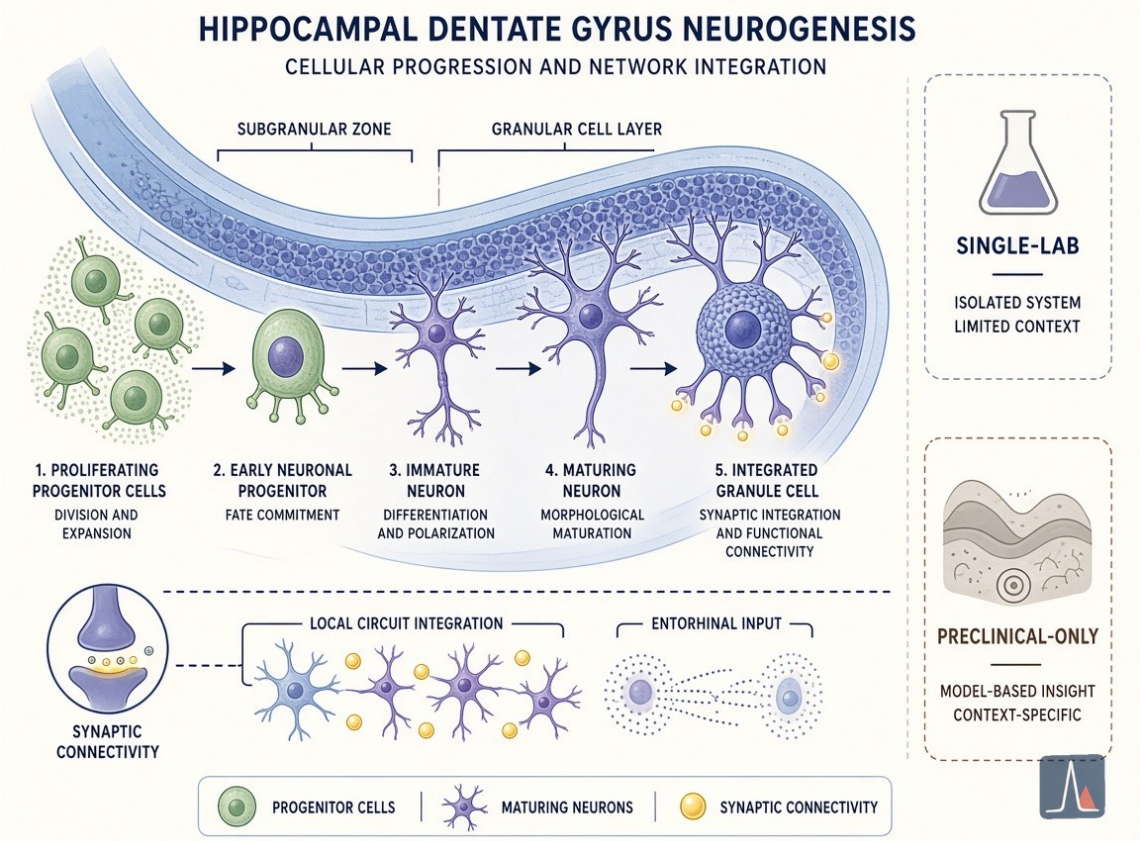
In het Ts65Dn-muismodel van het syndroom van Down redde prenataal tot vroeg postnataal oraal P21 de ontwikkelingsachterstand bij pups en voorkwam het volwassen hippocampusafhankelijke geheugentekorten, met normalisatie van BDNF, CREB-activiteit en synaptische markers en vermindering van neuro-inflammatie (PMID 28368015). In een model van licht tot matig traumatisch hersenletsel versterkte een behandeling van 30 dagen de neurogenese na het letsel en behield het de dendritische en synaptische dichtheid.

Een studie uit 2024 onderzocht P021 bij CDKL5-deficiëntiestoornis. In een humaan SH-SY5Y CDKL5-knock-outneuronaal model herstelde de behandeling tekorten in celproliferatie, overleving, neurietuitgroei, rijping en GSK-3β-signalering. Bij Cdkl5-knock-outmuizen die vanaf

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.

de juveniele leeftijd werden behandeld, bleven de voordelen echter beperkt tot bescheiden gedragsverbeteringen; er was geen aantoonbare stijging van BDNF, geen redding van hippocampale neurogenese of spinedichtheid en geen grote correctie van neuro-anatomische defecten (Mottolese et al. 2024, DOI 10.1186/s11689-024-09583-4). De senior auteur van de oorspronkelijke groep was mede-auteur en maakte concurrerende belangen bekend, waaronder octrooien.

**Beperkingen:** Gemengde uitkomsten in de meer onafhankelijke CDKL5-in-vivoarm trekken de universaliteit van het BDNF-mechanisme in twijfel; kleine effectgroottes in sommige gedragsdomeinen; belangenverstrengeling was aanwezig, ook in de “externe” studie.




Bevindingen over neurogenese en synaptische plasticiteit.

## Volledige afwezigheid van humane gegevens, geregistreerde trials en klinische veiligheidsbeoordelingen

Gerichte zoekopdrachten in PubMed, Europe PMC, ClinicalTrials.gov en verwante registers leverden per eind 2026 nul gepubliceerde humane studies, farmacokinetische profielen, verdraagbaarheidsgegevens, observationele cohorten of geregistreerde interventietrials op voor P21/P021, Ac-DGGL of het CNTF-tetrapeptide-mimeticum. Er bestaan geen fase-1-veiligheids-, dosisescalatie- of biomarkerstudies. Verklaringen van de ontwikkelaar verwijzen naar lopend of gepland IND-ondersteunend werk en mogelijke klinische voortgang (Phanes Biotech, met Iqbal als CSO), maar tegen 2026 verschenen geen registraties of resultaten. De humane veiligheid is daarom volledig niet gekarakteriseerd. Preklinische knaagdiergegevens kunnen niet in de plaats treden van humane farmacokinetiek of profilering

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.

van bijwerkingen.

## Bewijscontext, betrokkenheid van de ontwikkelaar, intrekkingen in verwant werk, veiligheidsprofiel bij dieren en terugkerende beperkingen (review-, synthese- en ledgerartikelen, 2016–2026)

Door de ontwikkelaar geleide reviews (bijv. PMID 27400746) vatten P21 samen als een veelbelovend oraal actief neurotrof mimeticum dat geschikt is voor de ziekte van Alzheimer en verwante tauopathieën, onder verwijzing naar consistente preklinische werkzaamheid in verschillende modellen. Het Cognitive Vitality-rapport van de Alzheimer's Drug Discovery Foundation (bijgewerkt in 2025) en onafhankelijke evidence ledgers uit 2026 (bijv. vialog.org) erkennen de sterkte van de knaagdiergegevens over neurogenese, BDNF, synapsen, tau en gedrag, terwijl zij expliciet de volledige afwezigheid van humaan onderzoek en de niet-beoordeelde humane veiligheid vermelden. Een verwant artikel uit 2011 waarin een eerder 11-meer-CNTF-peptide (Peptide 6) werd vergeleken met Cerebrolysin, werd in juni 2026 ingetrokken; het testte P021 zelf niet.

Veiligheidswaarnemingen bij dieren in chronische studies (tot 12–18 maanden blootstelling via het voer) melden geen gewichtsverlies, cachexie, tumoren, duidelijke toxiciteit of immuunactivatie, waarmee een belangrijke beperking van recombinant CNTF wordt aangepakt. Terugkerende beperkingen overheersen echter de bewijscontext: bijna volledige afhankelijkheid van één onderzoeksgroep met meerdere aangegeven octrooien en commerciële ontwikkelingsbelangen; weinig werkelijk onafhankelijke replicatie zonder mede-auteurschap of belangenverstrengeling; één gemengd/negatief in-vivoresultaat over het kernmechanisme van BDNF; ontbreken van directe kwantificering van hersenblootstelling; historisch slechte vertaling van preventiegegevens bij knaagdier-AD naar sporadische humane ziekte; risico op overextrapolatie vanuit transgene modellen; en naamsverwarring met literatuur over het niet-verwante p21-eiwit. Theoretische langetermijnrisico's van aanhoudende neurotrofe of proneurogene activiteit (bijv. circuitdysregulatie of proliferatieve effecten) blijven bij mensen ongetest.

P21 is een interessant preklinisch onderzoekshulpmiddel dat een samenhangend geheel aan knaagdiergegevens over neurotrofe ondersteuning heeft opgeleverd. Verdere onafhankelijke validatie door meerdere laboratoria en, cruciaal, strenge humane farmacokinetische, veiligheids- en proof-of-conceptstudies zouden nodig zijn voordat translationele conclusies kunnen worden getrokken. Op dit moment blijft de verbinding strikt bestemd voor laboratoriumonderzoek.

## Bronnen

• 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.

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.

• 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.
• Iqbal group reviews (2016, PMID 27400746) and ADDF Cognitive Vitality reports (2025); 2026 diffusion MRI papers and retraction notice (PMID 42015030 for related work).
• Independent evidence syntheses (vialog.org 2026 ledger).

Gekoppeld: p21

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.