Opublikowane raporty dotyczące Dihexa

25 października 2026

Zindeksowane prace z zakresu badań komórkowych i zwierzęcych opisują dihexa jako syntetyczny analog angiotensin IV badany pod kątem odczytów czynnika wzrostu hepatocytów i synaptogenezy, odmienny od literatury dotyczącej fragmentu ACTH, związków pokrewnych tuftsin oraz tripeptydowych nootropików alre

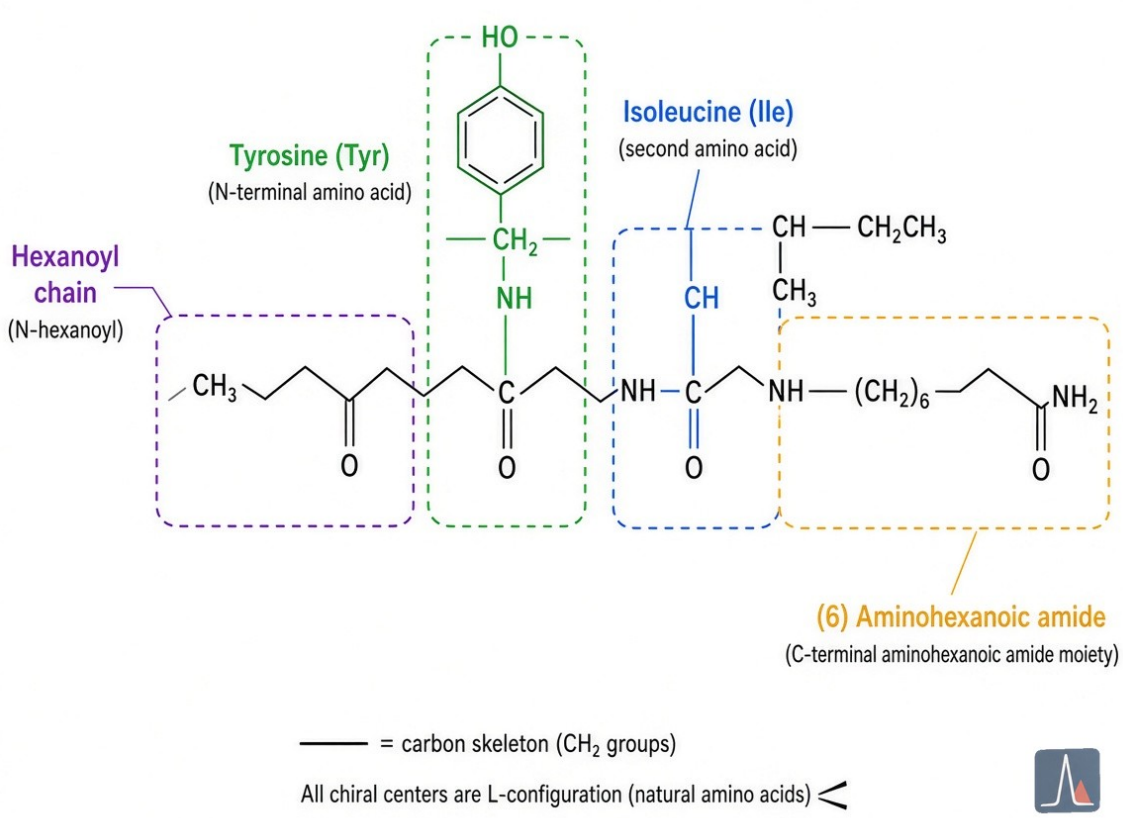
Opublikowane raporty dotyczące Dihexa

Zindeksowane prace z zakresu badań komórkowych i zwierzęcych opisują dihexa jako syntetyczny analog angiotensin IV badany pod kątem odczytów czynnika wzrostu hepatocytów i synaptogenezy, odmienny od już omówionej literatury dotyczącej fragmentu ACTH, związków pokrewnych tuftsin oraz tripeptydowych nootropików. Zapisy te nie potwierdzają stosowania fiolek badawczych. Dihexa jest przeznaczony wyłącznie do badań laboratoryjnych.

Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

Dihexa (N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide; PNB-0408; CAS 1401708-83-5) jest metabolicznie stabilizowanym peptydomimetykiem wywodzącym się z rdzenia Tyr-Ile związku angiotensin IV (AngIV). N-końcową heksanoilację oraz C-końcową modyfikację z użyciem 6-aminohexanoic acid wprowadzono w celu poprawy odporności na peptydazy, biodostępności doustnej i przenikania przez barierę krew–mózg, przy zachowaniu farmakoforu związanego z aktywnością prokognitywną we wczesnych badaniach nad AngIV. W katalogu Rierink jest on umieszczony wśród związków eksperymentalnych badanych pod kątem odczytów neurotroficznych i plastyczności synaptycznej, odmiennie od analogów ACTH(4-10), takich jak Semax, heptapeptydów pokrewnych tuftsin, peptydów pochodzenia szyszynkowego, takich jak Pinealon lub Epithalon, oraz krótkich tripeptydów o działaniu przeciwzapalnym, takich jak KPV.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.



Struktura chemiczna dihexa (N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide).

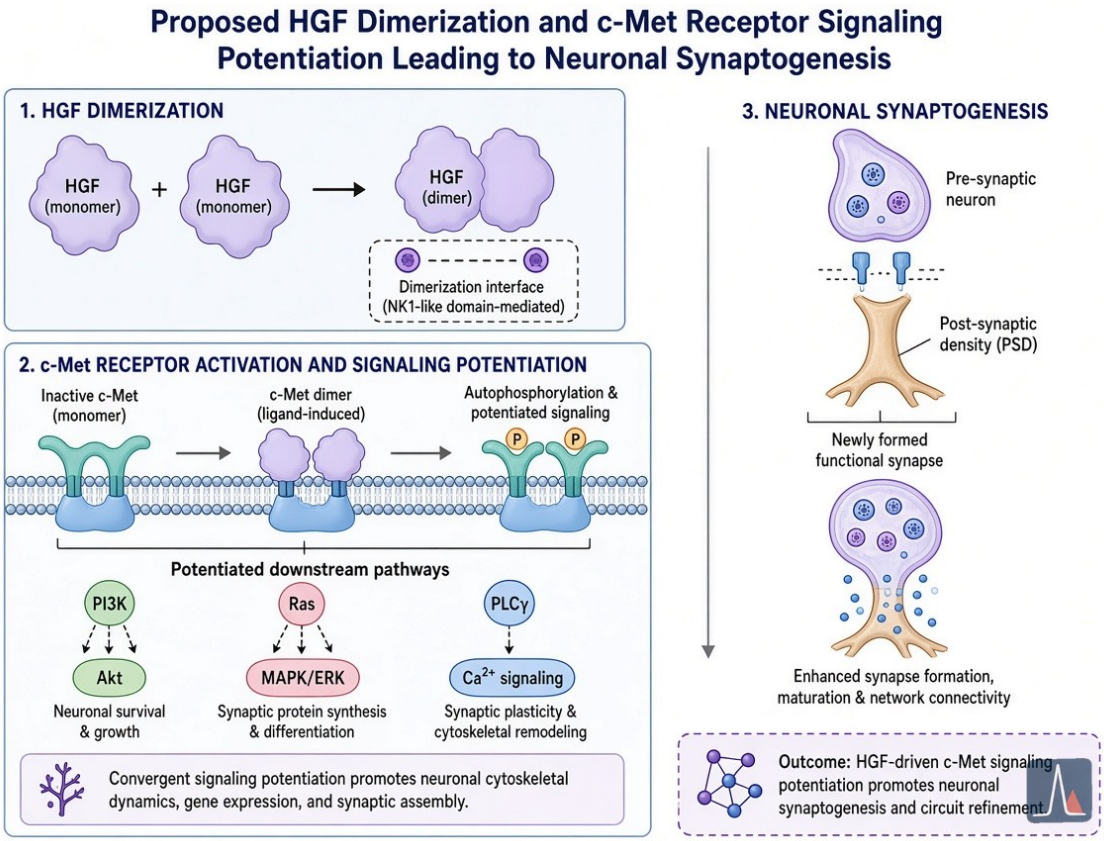
Związek nie jest bezpośrednim mimetykiem HGF, lecz postawiono hipotezę, że działa jako allosteryczny potencjator stabilizujący dimeryzację HGF i zwiększający wrażliwość receptorowej kinazy tyrozynowej c-Met na endogenny HGF. Umieszcza to literaturę dotyczącą tego związku w obszarze zależnej od czynników wzrostu arboryzacji dendrytycznej, spinogenezy i synaptogenezy, a nie bezpośredniego agonizmu receptorowego, szlaków przeciwdrobnoustrojowych lub mitochondrialnych innych materiałów katalogowych. Wszystkie materiały katalogowe i powiązane zapisy są przeznaczone wyłącznie do badań laboratoryjnych. Relacjonowanie opublikowanych wyników przedklinicznych nie stanowi wskazówki do stosowania jakiegokolwiek materiału badawczego u zwierząt lub ludzi.

Podstawowa synaptogeneza in vitro oraz proponowane badania HGF/c-Met (prace in_vitro i metodyczne, 2013–2015)

McCoy et al. (2013) donieśli, że dihexa zwiększała gęstość kolców dendrytycznych, ekspresję markerów synaptycznych (synaptofizyna, PSD-95) oraz funkcjonalną aktywność synaptyczną (podwyższoną częstość miniaturowych pobudzających prądów postsynaptycznych) w pierwotnych hodowlach neuronów hipokampa szczura przy stężeniach pikomolarnych. W tej samej pracy opisano dihexa jako o rzędy wielkości silniejszą niż BDNF w wybranych testach rozgałęziania dendrytów. Kolejne badanie mechanistyczne (Benoist et al., 2014) zaproponowało, że efekty te zależały od wysycającego wiązania o wysokim powinowactwie do HGF (zgłoszone Kd 65 pM), potencjacji fosforylacji receptora c-Met w obecności podprogowych stężeń HGF oraz zależnego od HGF rozpraszania komórek MDCK. Zarówno farmakologiczna blokada antagonistą

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

HGF, jak i skierowane przeciwko c-Met shRNA według doniesień znosiły odpowiedzi spinogenne, synaptogenne i związane z rozpraszaniem komórek. W tych pracach przedstawiono również dihexa jako aktywną po podaniu doustnym i przenikającą BBB w doświadczeniach farmakokinetycznych na gryzoniach. 1 2



Schemat proponowanej potencjacji sygnalizacji HGF/c-Met przez dihexa.

Dihexa była dodatkowo stosowana jako funkcjonalny substytut HGF w protokołach opartych na małych cząsteczkach do różnicowania ludzkich pluripotencjalnych komórek macierzystych w komórki hepatocytopodobne, zastępując rekombinowany HGF w końcowym etapie dojrzewania i wspierając ekspresję markerów wątrobowych. W modelu linii bocznej danio pręgowanego 1 µM dihexa chroniła czuciowe komórki włoskowate przed śmiercią indukowaną aminoglikozydami bez zmniejszania wychwytu toksyny; ochrona była osłabiana przez antagonistę HGF lub inhibitory kinaz dalszych szlaków (Akt, TOR, MEK), co wspiera wewnątrzkomórkowy mechanizm zależny od HGF. 3

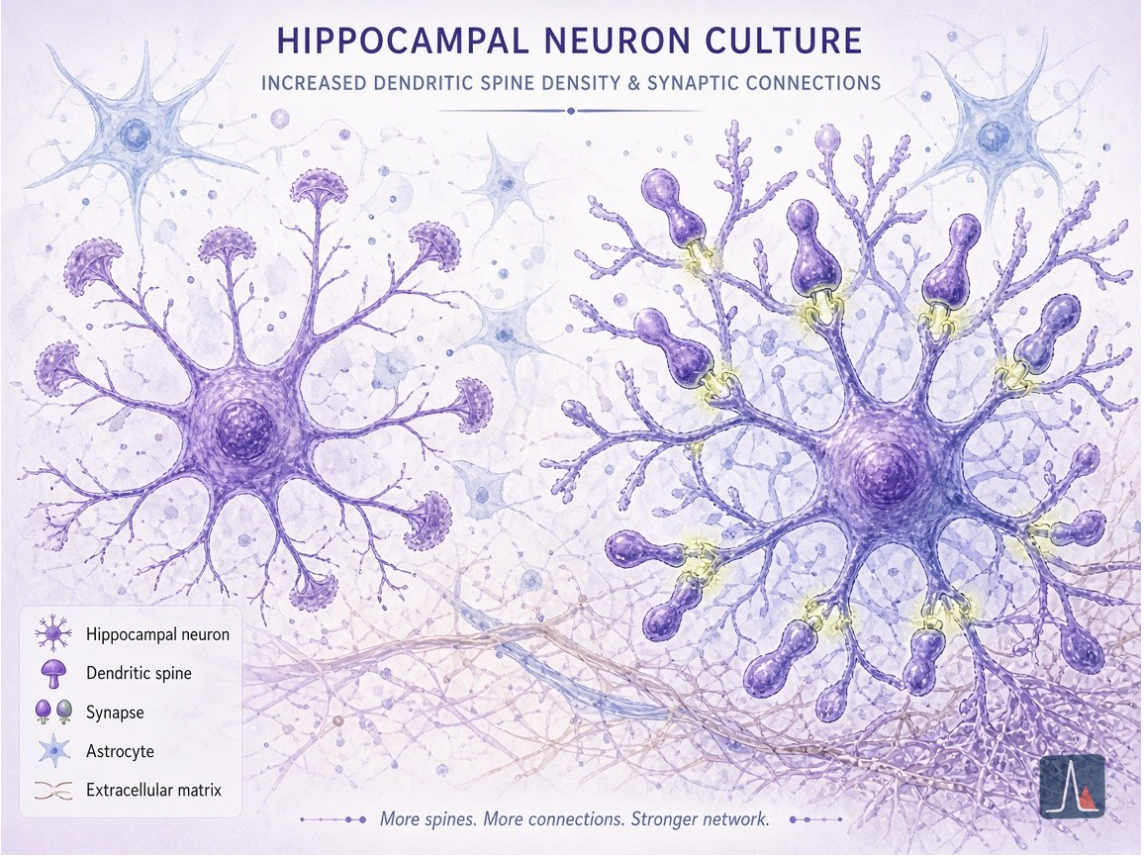
Istotny kontekst integralności danych dotyczy podstawowych prac mechanistycznych. Praca Benoist et al. z 2014 r. została formalnie wycofana przez Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics w 2025 r. po tym, jak dochodzenie Washington State University stwierdziło, że określone ryciny zawierały sfałszowane lub sfabrykowane dane; odpowiedzialność przypisano dwóm autorom. Praca odkrywcza McCoy et al. z 2013 r. jest objęta utrzymującym się wyrażeniem zaniepokojenia wydanym w 2021 r. Wcześniejsze powiązane prace (2011–2012) tej samej grupy również zostały wycofane. Zawiadomienia te nie obalają wszystkich obserwacji behawioralnych ani histologicznych, lecz istotnie podważają zaufanie do pierwotnie przedstawionego mechanizmu wiązania HGF o wysokim powinowactwie i allosterycznej

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

potencjacji. Niezależna replikacja precyzyjnej interakcji molekularnej jest zatem wymagana. 4

Przedkliniczne modele zwierzęce zaburzeń poznawczych, starzenia i transgenicznej neurodegeneracji (prace na zwierzętach, 2013–2024)

U szczurów traktowanych skopolaminą oraz u szczurów naturalnie starzejących się doustna lub pozajelitowa dihexa odwracała deficyty w nabywaniu zadania w labiryncie wodnym Morrisa oraz w wykonaniu próby sondowej. Efekty w modelu skopolaminowym były zależne od dawki i istotne statystycznie przy wyższej badanej dawce doustnej; sprawność u zwierząt w podeszłym wieku została przywrócona w kierunku poziomów obserwowanych u młodych kontroli. Utrzymywanie się korzyści przez tygodnie po zaprzestaniu dawkowania interpretowano jako zgodne ze strukturalną przebudową synaptyczną. Korelaty histologiczne obejmowały podwyższoną immunoreaktywność synaptofizyny w hipokampie. 1

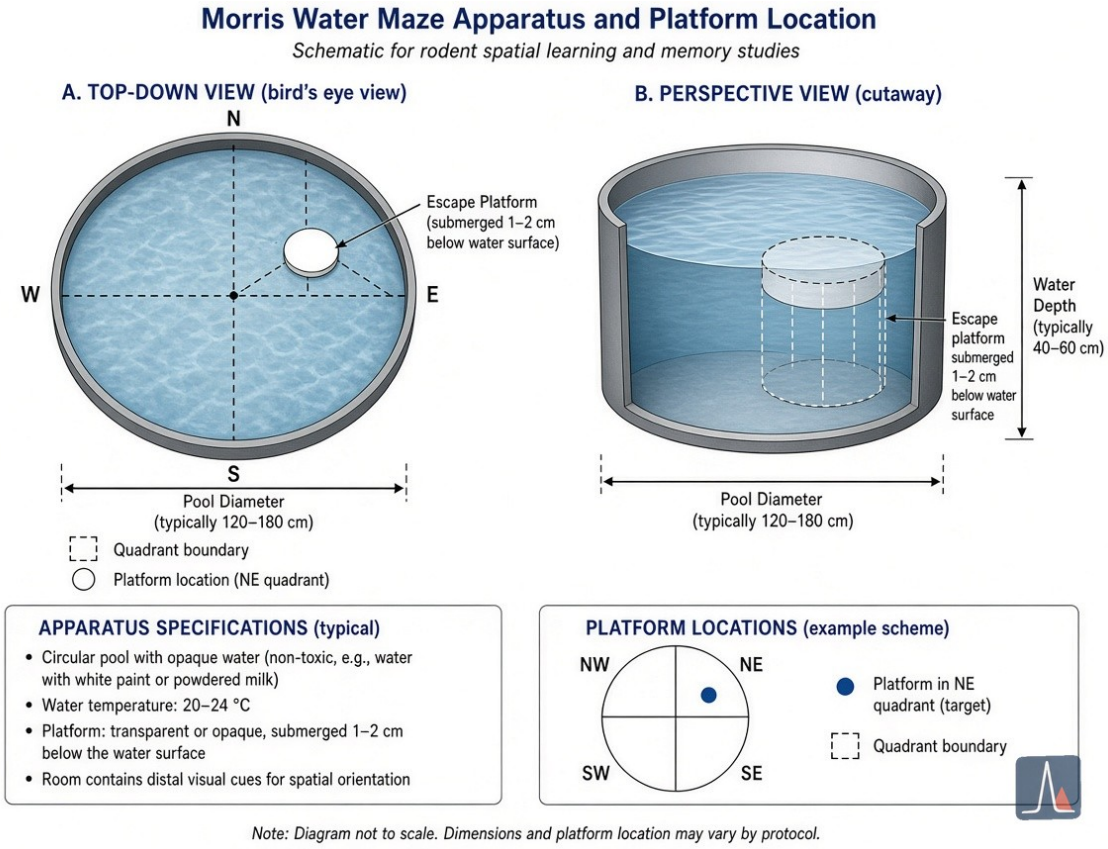


Przedstawienie zwiększonej gęstości kolców dendrytycznych i synaptogenezy w neuronach hipokampa.

Niezależna chińska grupa badawcza (Sun et al., 2021) oceniała doustną dihexa u myszy podwójnie transgenicznych APP/PS1. U zwierząt poddanych działaniu związku obserwowano poprawę latencji ucieczki i liczby przekroczeń platformy w labiryncie wodnym Morrisa, zwiększoną liczbę neuronów korowych (barwienie Nissla), podwyższone poziomy białka synaptofizyny, zmniejszoną aktywację astrocytów i mikrogleju, obniżone cytokiny prozapalne (IL-1β, TNF-α), zwiększone przeciwzapalne IL-10 oraz zaangażowanie szlaku PI3K/AKT. Inhibitor

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

PI3K (wortmannin) częściowo odwracał antyapoptotyczne i przeciwzapalne zmiany histologiczne, co sugeruje udział szlaku niezależnie od wycofanych danych dotyczących wiązania HGF. Wyniki te stanowią jedną z nielicznych niezależnych pozytywnych replikacji korzyści poznawczych i synaptycznych w transgenicznym modelu amyloidowym. 5



Schemat testu labiryntu wodnego Morrisa do oceny pamięci przestrzennej.

Szersze modele dały mieszane wyniki. W paradygmacie przecięcia i naprawy nerwu kulszowego u szczura dodatkowe podanie dihexa z mezenchymalnymi komórkami macierzystymi lub G-CSF poprawiało wyniki funkcji nerwu strzałkowego i nerwu łydkowego, oceny odcisków chodu oraz zmniejszało przykurcze zgięciowe stopy w późniejszych punktach czasowych. Raport z 2025 r. dotyczący szczurów z powtarzalnym łagodnym urazowym uszkodzeniem mózgu opisywał przywrócenie pamięci roboczej przy centralnej infuzji dihexa, które było blokowane przez antagonistę HGF/MET, co jest zgodne z zaangażowaniem szlaku w warunkach urazu. Jednak Wells et al. (2024) nie stwierdzili działania ochronnego PNB-0408 wobec utraty masy ciała, dysfunkcji motorycznej, upośledzenia poznawczego ani patologii prążkowia w szczurzym modelu neurodegeneracji typu huntingtonowskiego indukowanym 3-nitropropionic acid, co stanowi wyraźny wynik negatywny w paradygmacie toksyny mitochondrialnej. 6

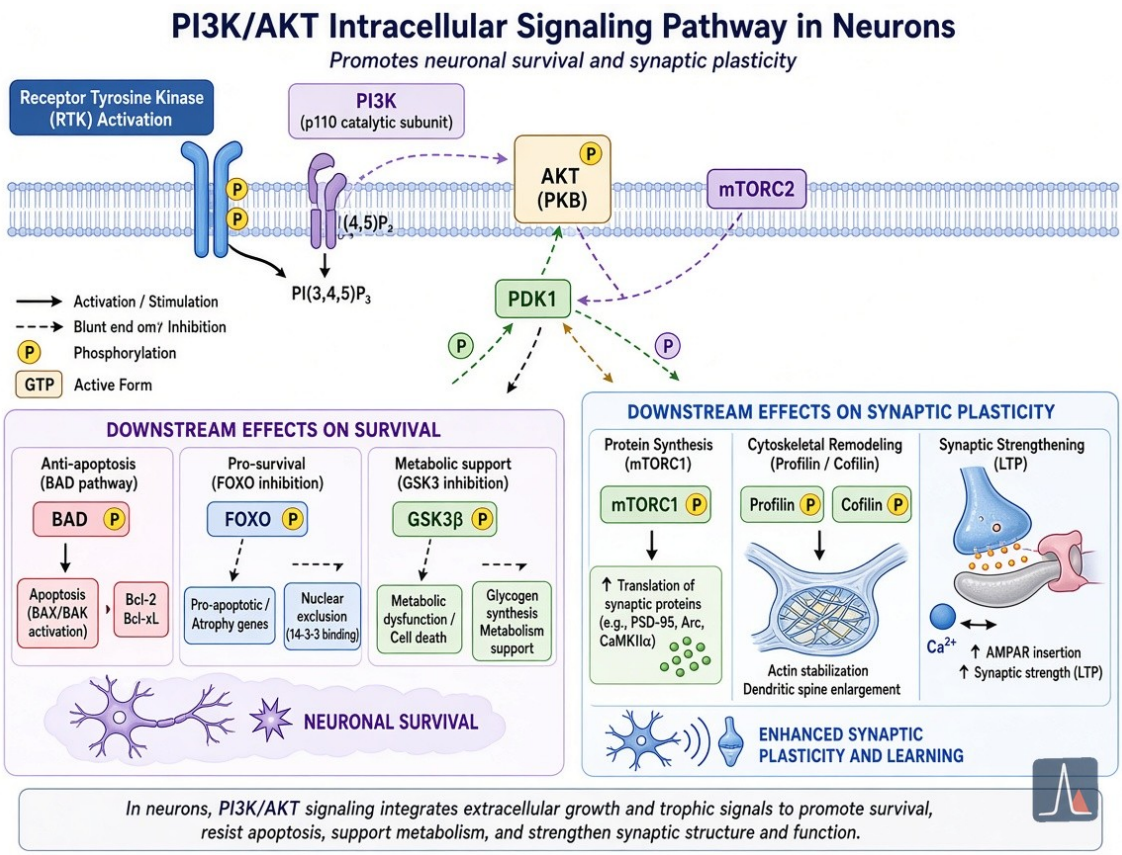
Przeglądy, retrakcje, powiązane próby translacji klinicznej oraz powtarzające się ograniczenia (prace przeglądowe, 2015–2026)

Przeglądy sprzed retrakcji (Wright & Harding, 2015) syntetyzowały dowody łączące biologię mózgowego AngIV/AT4 (IRAP) z układem HGF/c-Met i proponowały tę oś jako wcześniej niedoceniany cel w chorobie Alzheimera oraz chorobie Parkinsona na podstawie ról w

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

neurogenezie, synaptogenezie, przeżyciu komórek i ochronie przed czynnikami uszkadzającymi. Systematyczny przegląd eksperymentalnej literatury dotyczącej AngIV z 2018 r. uznał, że stabilizowane analogi, w tym dihexa, dawały spójne poprawy w zwierzęcych modelach deficytu poznawczego, zwłaszcza w zadaniach przestrzennych i unikania, z najsilniejszymi efektami przy podaniu w pobliżu treningu lub testowania. Literatura po 2025 r. wyraźnie omawia retrakcje w JPET oraz expression of concern, przeklasyfikowując pierwotne twierdzenia o allosterycznym wzmocnieniu HGF oraz o tym, że substancja jest „millions-fold more potent than BDNF", jako hipotezy, których podstawowe dane wspierające są naruszone. Pojawiła się niezależna replikacja fenotypów behawioralnych i histologicznych w wybranych modelach (APP/PS1, TBI), jednak precyzyjny cel molekularny i niezwykła siła działania wymagają ponownej walidacji według współczesnych standardów. 7

Powiązany rozwój farmaceutyczny małocząsteczkowych mimetyków HGF (np. fosgonimeton) osiągnął badania fazy 2/3 w łagodnej do umiarkowanej chorobie Alzheimera; badanie LIFT-AD nie spełniło pierwotnego globalnego testu statystycznego ani kluczowych punktów końcowych drugorzędowych, co doprowadziło do przerwania programu. Oświadczenia FDA dotyczące dihexa acetate odnotowują brak zidentyfikowanych danych o narażeniu ludzi jakąkolwiek drogą oraz brak informacji wystarczających do oceny ryzyka bezpieczeństwa w kontekstach sporządzania leków recepturowych (compounding). Wielokrotnie przytaczane obawy teoretyczne obejmują protoonkogenny charakter c-Met (czynnika napędowego w wielu nowotworach, wobec których inhibitory są w użyciu klinicznym) oraz brak profilowania przewlekłej toksykologii, rakotwórczości lub długoterminowego bezpieczeństwa u gatunków innych niż gryzonie. Według stanu na 2026 r. nie istnieją opublikowane dane farmakokinetyczne, biomarkerowe, fizjologiczne ani z badań klinicznych u ludzi dotyczące samego dihexa.



Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Szlak PI3K/AKT wskazany w niezależnych badaniach na myszach APP/PS1.

Kontekst dowodów i powracające ograniczenia

Indeksowana literatura przedkliniczna dotycząca dihexa koncentruje się na synaptogenezie w hodowlach komórkowych, przywracaniu pamięci przestrzennej u gryzoni w modelach deficytu, histologicznym zachowaniu synaps i neuronów oraz modulacji neurozapalenia na tle APP/PS1. Sygnały dodatnie zgłaszano w modelach skopolaminowych, u starszych szczurów, w APP/PS1, w modelach komórek włoskowatych oraz łagodnego TBI, z jedną niezależną replikacją w ujęciu PI3K/AKT. Jednak podstawowe prace mechanistyczne ustalające bezpośrednie wiązanie HGF, allosteryczne wzmocnienie i zależność od MET zostały wycofane w 2025 r. z powodu fabrykacji danych, fundamentalna praca dotycząca zachowania i synaptogenezy jest objęta expression of concern, a w modelu toksynowym podobnym do choroby Huntingtona istnieje wyraźny wynik ujemny. Literatura jest niewielka, w dużym stopniu pochodzi z jednego laboratorium sprzed ustaleń dotyczących rzetelności i nie obejmuje niezależnej szerokiej replikacji pierwotnych twierdzeń o sile działania.

Powracające ograniczenia obejmują oparcie na wąskim zestawie testów poznawczych opartych na labiryntach, niewielkie liczebności grup we wczesnych badaniach, ograniczoną toksykologię zależności dawka–odpowiedź i dawkowania przewlekłego, brak danych dotyczących gatunków innych niż gryzonie lub naczelnych, całkowity brak informacji o narażeniu ludzi oraz wiarygodne pytania o długoterminowe bezpieczeństwo związane z utrzymaną aktywacją szlaku czynnika wzrostu. Choć dihexa pozostaje interesującym odczynnikiem laboratoryjnym do badań podstawowych nad plastycznością synaptyczną, biologią angiotensyny IV oraz odczytami związanymi z HGF/MET, zapisy te nie ustalają skuteczności, bezpieczeństwa ani użyteczności translacyjnej dla żadnego wskazania. Do ponownej oceny pierwotnie wysuniętych hipotez wymagane byłyby wysokiej jakości, przejrzyste, niezależne replikacje oraz współczesne badania mechanistyczne. Żaden materiał katalogowy nie powinien być interpretowany jako lek ani stosowany poza ściśle kontrolowanymi warunkami laboratoryjnymi.

Źródła

• 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.
• Zawiadomienia o retrakcji (2025), *J Pharmacol Exp Ther* (wiele prac tej samej grupy).

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Dodatkowe przeglądy z lat 2015–2026, syntezy systematyczne oraz oświadczenia regulacyjne dotyczące compounding zostały uwzględnione w celu uzyskania kontekstu dotyczącego ograniczeń, retrakcji oraz braku danych ludzkich. Wszystkie cytowania pochodzą z literatury pierwotnej lub przeglądowej indeksowanej w PubMed.

Wszelkie omówione informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani w weterynarii. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.