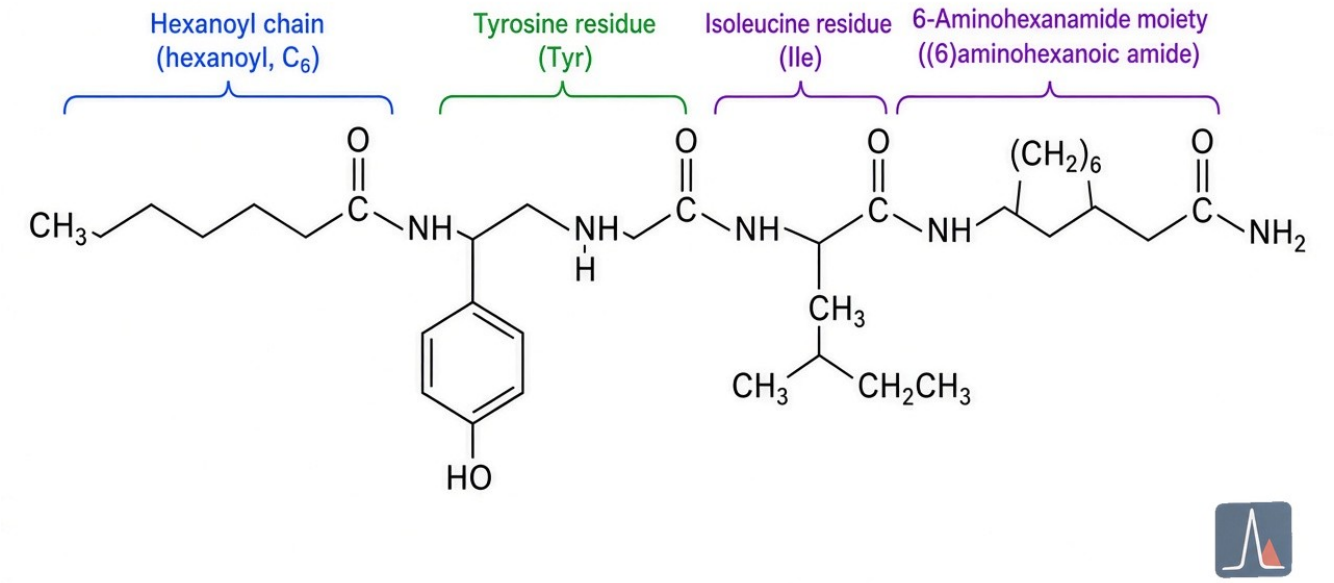
Opublikowane raporty dotyczące Dihexa

22 października 2026

Indeksowane prace komórkowe i zwierzęce opisują dihexa jako krótki peptydomimetyk związany z angiotensyną IV, badany pod kątem wpływu na szlak czynnika wzrostu hepatocytów w modelach zaburzeń poznawczych i neurodegeneracji, a zapisy te nie ustalają



Opublikowane raporty dotyczące Dihexa

Indeksowane prace komórkowe i zwierzęce opisują dihexa jako krótki peptydomimetyk związany z angiotensyną IV, badany pod kątem wpływu na szlak czynnika wzrostu hepatocytów (HGF), a zapisy te nie ustalają zastosowania fiolki badawczej. !Dihexa molecular structure diagram Struktura chemiczna N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide (dihexa).

Dihexa jest przeznaczony wyłącznie do badań laboratoryjnych. Materiały na tej stronie są przeznaczone wyłącznie do badań laboratoryjnych. Nie są lekami. Opisanie badania z udziałem ludzi nie stanowi wskazówki do stosowania materiału badawczego w ten sposób.

Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

Dihexa, systematycznie nazwany N-hexanoic-Tyr-Ile-(6) aminohexanoic amide (również PNB-0408), jest syntetycznym peptydomimetykiem pochodzącym z N-końcowej sekwencji tripeptydowej angiotensyny IV. Został chemicznie zmodyfikowany na obu końcach w celu zwiększenia stabilności metabolicznej, lipofilowości i przenikalności przez barierę krew–mózg w modelach przedklinicznych, przy zachowaniu aktywności związanej z macierzystym fragmentem angiotensyny IV. W przeciwieństwie do większych pozycji katalogowych peptydów, dihexa jest małą cząsteczką (około 505 Da) zaprojektowaną w celu przezwyciężenia szybkiej degradacji i słabej penetracji ośrodkowej typowych dla niemodyfikowanych peptydów angiotensyny.

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.

W katalogu Rierink jest wymieniony wyłącznie do użytku laboratoryjnego. Nie istnieje zatwierdzenie regulacyjne do terapeutycznego stosowania u ludzi ani u zwierząt, a w literaturze indeksowanej według stanu na 2026 r. nie opublikowano danych dotyczących farmakokinetyki, bezpieczeństwa ani skuteczności u ludzi.

Podstawowe raporty przedkliniczne (in_vitro i zwierzęce, 2013)

Wstępna charakterystyka dihexa ukazała się w publikacji z 2013 r. w czasopiśmie *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (McCoy et al.). W hodowanych neuronach hipokampa związek opisywano jako sprzyjający arboryzacji dendrytycznej i synaptogenezie przy stężeniach pikomolarnych. U szczurów traktowanych skopolaminą oraz u starszych szczurów ze spontanicznym obniżeniem funkcji poznawczych podanie ogólnoustrojowe lub doustne wiązano z poprawą wyników w zadaniu labiryntu wodnego Morrisa dotyczącym uczenia się przestrzennego i pamięci. W części eksperymentów te poprawy behawioralne utrzymywały się poza okresem dawkowania, co jest zgodne z hipotezą plastyczności strukturalnej, a nie z wyłącznie ostrym działaniem farmakologicznym.

Ograniczenie: Od 2021 r. publikacja jest objęta wydanym przez czasopismo Expression of Concern w związku z kwestiami integralności danych podniesionymi w toku postępowania Washington State University. Zapis przedstawiono zatem z tym wyraźnym zastrzeżeniem; nie można go traktować jako w pełni zwalidowanego pierwotnego dowodu. Nie zawarto danych dotyczących ludzi. !Schemat szlaku sygnałowego HGF/c-Met Schematyczne przedstawienie hipotetycznego szlaku sygnałowego HGF/c-Met badanego we wczesnej literaturze dotyczącej dihexa (później wycofany artykuł mechanistyczny).

Wycofana charakterystyka mechanistyczna (in_vitro, zwierzęca i metodyczna, 2014)

Publikacja uzupełniająca z 2014 r. z tego samego laboratorium (Benoist et al.) proponowała, że prokognitywne i synaptogenne działania dihexa oraz pokrewnych analogów angiotensyny IV zależą od allosterycznego wzmocnienia wiązania czynnika wzrostu hepatocytów (HGF) z jego receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej c-Met. W testach na komórkach HEK-293 opisywano, że dihexa wiąże HGF z wysokim powinowactwem oraz nasila fosforylację c-Met i rozpraszanie komórek przy podprogowych stężeniach HGF. Hodowle neuronów hipokampa wykazywały zwiększoną gęstość kolców dendrytycznych i markerów synaptycznych; efekty te według doniesień były blokowane przez antagonistę HGF lub shRNA skierowane przeciwko c-Met. In vivo podanie dokomorowe antagonisty HGF miało blokować korzyść dla pamięci przestrzennej po doustnym dihexa w labiryncie wodnym Morrisa.

Ograniczenie: Artykuł formalnie wycofano w kwietniu 2025 r., po tym jak czasopismo i uniwersytet stwierdziły, że liczne ryciny zawierały sfałszowane lub sfabrykowane dane. Dwóch autorów wskazano jako wyłącznie odpowiedzialnych. Powiązany artykuł z 2012 r. dotyczący analogów angiotensyny IV jako modulatorów HGF wycofano w tym samym czasie. Wycofania te istotnie osłabiają kanoniczną narrację mechanistyczną, która była szeroko cytowana. Zapisy streszczono tutaj wyłącznie w celu udokumentowania tego, co pierwotnie zgłoszono, a następnie wycofano; nie stanowią one wiarygodnego dowodu. Nie raportowano wyników u ludzi. !Schemat kolca dendrytycznego i synaptogenezy Koncepcyjna ilustracja tworzenia kolców dendrytycznych i synaptogenezy mierzonych w hodowlach neuronów hipokampa.

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.

Ochrona komórek włoskowatych linii bocznej danio pręgowanego (model zwierzęcy, 2015)

Uribe et al. (2015) badali dihexa u larw danio pręgowanego, układu modelowego w toksykologii czuciowych komórek włoskowatych. Narażenie na antybiotyki aminoglikozydowe powoduje szybką śmierć komórek włoskowatych w neuromastach linii bocznej. Jednoczesne traktowanie dihexa (optymalne stężenie około 1 µM) dawało silną, zależną od dawki ochronę tych komórek mechanosensorycznych. Efekt ochronny był częściowo osłabiany przez antagonistę HGF (6-AH) oraz przez inhibitory dalszych szlaków Akt, TOR i MEK, co jest zgodne z zaangażowaniem wewnątrzkomórkowej sygnalizacji związanej z HGF. Modyfikacje strukturalne N-końca dihexa znosiły aktywność, co sugeruje swoistość wobec celu.

Ograniczenie: Jest to niemammalny, larwalny test nabłonka czuciowego ukierunkowany na ostrą ototoksyczność, a nie na poznanie w ośrodkowym układzie nerwowym ani na przewlekłą neurodegenerację. Wyniki uzyskane w neuromastach ryb niekoniecznie przekładają się na tkankę mózgową ssaków ani na pacjentów ludzkich. Nie oceniano behawioralnych ani poznawczych punktów końcowych. !Schemat labiryntu wodnego Morrisa Schemat aparatu labiryntu wodnego Morrisa stosowanego w licznych badaniach pamięci przestrzennej u gryzoni dotyczących dihexa.

Ratowanie funkcji poznawczych w transgenicznym mysim modelu choroby Alzheimera (model zwierzęcy, 2021)

Niezależne laboratorium opisało wyniki dotyczące dihexa w podwójnie transgenicznym mysim modelu APP/PS1 patologii amyloidowej (Sun et al., *Brain Sciences*, 2021). Podanie doustne lub ogólnoustrojowe wiązało się z poprawą uczenia przestrzennego i retencji pamięci w labiryncie wodnym Morrisa w porównaniu z kontrolami APP/PS1 otrzymującymi nośnik. Analiza histologiczna wykazała zwiększoną gęstość neuronalną w hipokampie i korze (barwienie Nissla), podwyższoną immunoreaktywność synaptofizyny, zmniejszoną aktywację astrocytów i mikrogleju, obniżone cytokiny prozapalne (IL-1β, TNF-α) oraz podwyższoną przeciwzapalną IL-10. Analizy Western blot wskazywały na aktywację szlaku PI3K/AKT; farmakologiczne hamowanie PI3K wortmanniną odwracało kilka efektów przeciwzapalnych i antyapoptotycznych. Opisano również wzrost tkankowych stężeń angiotensyny IV po leczeniu dihexa.

Ograniczenie: Jest to transgeniczny model mysi z inżynieryjną nadekspresją zmutowanego ludzkiego białka prekursorowego amyloidu oraz preseniliny-1. Efekty są zatem swoiste dla modelu i mogą nie podlegać uogólnieniu na sporadyczną, późno ujawniającą się chorobę u ludzi ani na inne konteksty neurodegeneracyjne. Liczebności grup były niewielkie, a długoterminowego bezpieczeństwa ani tumorigeniczności (z uwagi na mitogenny charakter sygnalizacji HGF/c-Met) nie oceniano. Nie przedstawiono danych ludzkich. !Schemat neurozapalenia w tkance mózgowej Koncepcyjne przedstawienie aktywacji gleju i zachowania neuronów ocenianych na skrawkach mózgu myszy transgenicznych.

Uszkodzenie nerwu obwodowego i mieszane modele toksynowe (modele zwierzęce, 2021 i 2024)

W szczurzym modelu przecięcia i naprawy nerwu kulszowego dihexa podawana samodzielnie albo w skojarzeniu z mezenchymalnymi komórkami macierzystymi lub czynnikiem stymulującym

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.

kolonie granulocytów wiązała się z przyspieszonym funkcjonalnym powrotem funkcji motorycznych w 8.–16. tygodniu po urazie (Weiss et al., 2021). Poprawa była najbardziej wyraźna w ramionach terapii skojarzonej; efekty monoterapii dihexa były mniej jednoznacznie wyodrębnione.

Z kolei niezależne badanie z 2024 r. w szczurzym modelu z kwasem 3-nitropropionowym (3-NP), mającym naśladować striatalne upośledzenie metaboliczne oraz deficyty motoryczne i poznawcze przypominające chorobę Huntingtona, nie wykazało działania ochronnego PNB-0408 (Wells et al.). Ogólnoustrojowe podanie 3-NP powodowało utratę masy ciała, upośledzenie uczenia przestrzennego oraz wyraźną dysfunkcję motoryczną. Leczenie dihexa w kilku dawkach i schematach nie osłabiło żadnego z tych punktów końcowych ani związanej histopatologii. Autorzy uznali, że dihexa może nie być skuteczna w tym konkretnym modelu toksynowym, i wezwali do dalszej oceny w alternatywnych układach.

Ograniczenie: Oba badania są gryzonimi modelami chirurgicznymi lub toksynowymi, z właściwą im zmiennością nasilenia uszkodzenia, niewielkimi do umiarkowanych liczebnościami grup i bez bezpośredniego odpowiednika u ludzi. Wynik zerowy w modelu przypominającym chorobę Huntingtona pokazuje, że korzyść przedkliniczna nie jest uniwersalna we wszystkich paradygmatach neurodegeneracji. Nie istnieją dane dotyczące przełożenia klinicznego.

Zastosowanie w protokołach różnicowania hepatocytów z komórek macierzystych (metoda in_vitro, od 2015 r.)

Kilka niezależnych laboratoriów zajmujących się komórkami macierzystymi zastosowało dihexa jako funkcjonalny substytut rekombinowanego HGF w ukierunkowanym różnicowaniu ludzkich indukowanych pluripotencjalnych komórek macierzystych w kierunku komórek hepatocytopodobnych. W pożywkach na etapie dojrzewania dihexa wspierała ekspresję markerów wątrobowych oraz odczyty czynnościowe (wydzielanie albuminy, magazynowanie glikogenu, aktywność cytochromów) tam, gdzie w przeciwnym razie wymagany byłby egzogenny HGF. Protokoły te traktują dihexa jako wygodny, stabilny niskocząsteczkowy substytut, a nie jako bezpośrednią sondę mechanistyczną plastyczności ośrodkowego układu nerwowego.

Ograniczenie: Są to kontrolowane testy różnicowania in-vitro z użyciem ludzkich komórek w hodowli. Wykazują przydatność jako odczynnik laboratoryjny, lecz nie odnoszą się do kwestii bezpieczeństwa neurologicznego, poznawczego ani ogólnoustrojowego.

Przeglądy narracyjne układu mózgowego Angiotensin IV / HGF / c-Met (przegląd, 2015–2026)

Liczne przeglądy narracyjne, pochodzące głównie od pierwotnej grupy badawczej lub powołujące się na jej dorobek, przedstawiły mózgową sygnalizację HGF/c-Met jako prawdopodobny cel naprawy synaptycznej w chorobie Alzheimera i zaburzeniach pokrewnych. Syntezy te podkreślają rolę szlaku w mitogenezie, motogenezie, neurogenezie i synaptogenezie. Późniejsze niezależne przeglądy (w tym artykuły ortopedyczne oraz dotyczące kontekstu peptydowego z 2026 r.) odnotowują niedostatek danych klinicznych, retrakcję fundamentalnych prac mechanistycznych oraz teoretyczną obawę, że przewlekła potencjaacja receptora mitogennego powiązanego z wieloma nowotworami może nieść ryzyko onkogenne — hipotezę, która pozostaje nieprzetestowana w badaniach długoterminowych. Przegląd systematyczny z

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.

2018 r. dotyczący efektów poznawczych angiotensin IV oraz angiotensin-(1-7) skatalogował przeważnie pozytywne wyniki badań pamięci u gryzoni, lecz podkreślił, że bezpośrednie podanie dokomorowe w czasie zbliżonym do uczenia się było często skuteczniejsze niż drogi ogólnoustrojowe.

Ograniczenie: Wszystkie stanowią syntezy wtórne. Zestawiają obserwacje przedkliniczne i wyraźnie przyznają brak danych z badań z udziałem ludzi oraz wpływ retrakcji na pewność mechanistyczną. Nie przedstawiono żadnych nowych wyników doświadczalnych.

Podsumowanie dowodów i kontekstu badawczego

Indeksowana literatura dotycząca dihexa obejmuje wyłącznie badania na hodowlach komórkowych, larwach danio pręgowanego, różnicowaniu komórek macierzystych oraz badania na gryzoniach, skoncentrowane na sygnalizacji związanej z HGF/c-Met, synaptogenezie, neuroprotekcji i behawioralnych miarach pamięci przestrzennej. Pozytywne powiązania z gęstością kolców dendrytycznych, ekspresją białek synaptycznych, zmniejszonym stanem zapalnym układu nerwowego oraz poprawą wyników w labiryncie wodnym Morrisa pojawiają się w kilku doniesieniach, w szczególności w niezależnym badaniu na myszach APP/PS1 z 2021 r., które wskazało na udział PI3K/AKT, a nie wyłącznie na wycofany mechanizm HGF. Jednak niezależny model toksynowy z 2024 r. dał wyraźny wynik zerowy, a dwa najczęściej cytowane artykuły ustalające aktywność doustną/synaptogenezę (2013) oraz zależność od HGF/c-Met (2014) mają odpowiednio Expression of Concern oraz pełną retrakcję z powodu fabrykowania danych.

Nie istnieją indeksowane w PubMed badania kliniczne z udziałem ludzi, badania farmakokinetyczne ani długoterminowe oceny bezpieczeństwa. Przeszukania ClinicalTrials.gov oraz oświadczenia FDA potwierdzają brak zarejestrowanych danych dotyczących narażenia ludzi. Teoretyczne ryzyka związane z potencjonowaniem receptorowej kinazy tyrozynowej o kluczowym znaczeniu dla proliferacji komórek, migracji i angiogenezy w biologii nowotworów nie zostały uwzględnione w żadnym okresie trwania ani w żadnej populacji.

Powyższe obserwacje przedkliniczne, nawet jeśli korzystne w obrębie właściwych im modeli, nie stanowią dowodu, że dihexa wywołuje analogiczne efekty u ludzi, ani nie ustanawiają żadnej bezpiecznej lub skutecznej ścieżki translacji z laboratorium do człowieka. Zestawione tu zapisy są raportami z badań z wyraźnymi ograniczeniami metodologicznymi, specyficznymi dla modelu, dotyczącymi replikacji oraz integralności danych. Nie można ich ekstrapolować w celu uzasadnienia stosowania katalogowego materiału badawczego poza kontrolowanymi warunkami laboratoryjnymi. Przed wyciągnięciem jakichkolwiek mocniejszych wniosków wymagana byłaby dalsza niezależna, przejrzysta replikacja w zróżnicowanych modelach wraz z rygorystyczną ponowną oceną mechanistyczną po retrakcji.

Źródła

• 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).
• 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).

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.

• 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.
• Dodatkowe prace przeglądowe i artykuły protokolarne (2015–2026) cytujące dihexa w kontekście różnicowania komórek macierzystych lub przeglądające analogi angiotensin IV zostały uwzględnione w celu uzyskania kontekstu.

Wszystkie cytowania uzyskano z PubMed/Europe PMC lub stron czasopism. Czytelników zachęca się do zapoznania się z aktualnym rekordem PubMed lub czasopisma pod kątem zawiadomień o retrakcji, wyrażeń zaniepokojenia oraz pełnego tekstu.

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, uzdrawiania ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.