Opublikowane raporty dotyczące P21

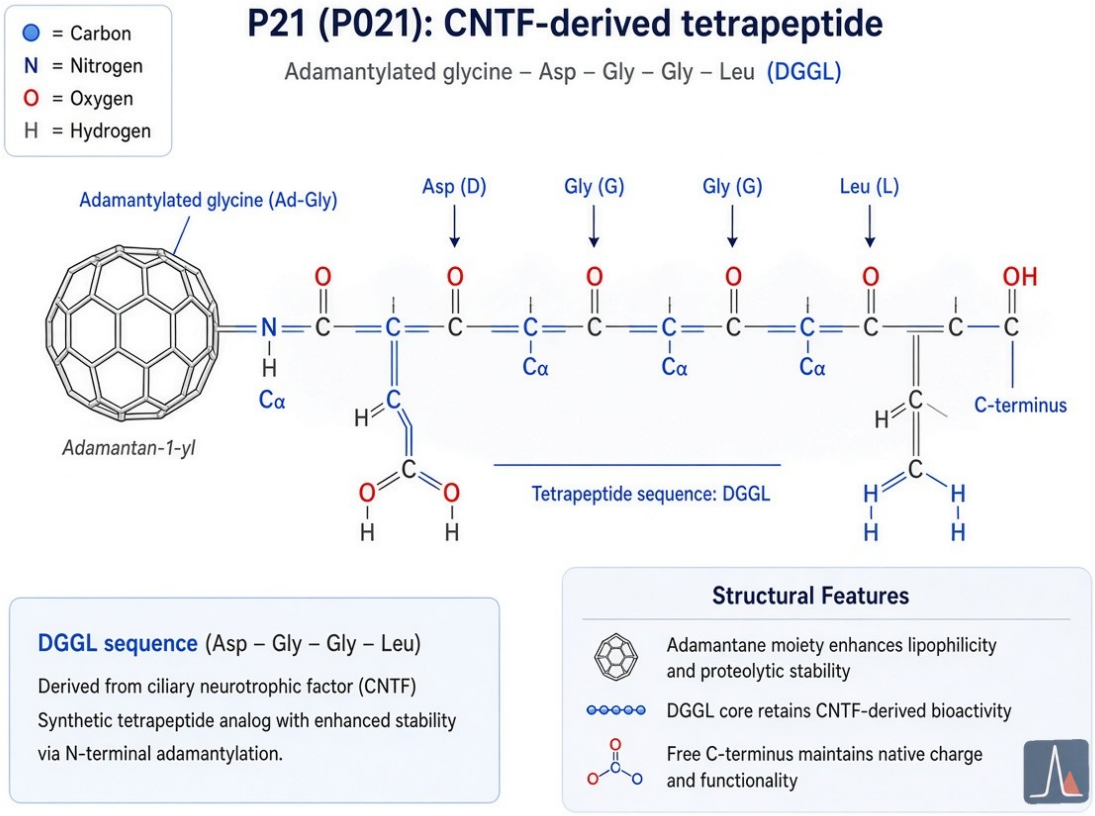
29 października 2026

Opublikowane raporty charakteryzują P21 (P021), adamantanowo zmodyfikowany mimetyk tetrapeptydowy pochodzący z CNTF, jako narzędzie przedkliniczne badane pod kątem promowania neurogenezy hipokampalnej, zwiększenia ekspresji BDNF, plastyczności synaptycznej, zmniejszonej hiperfosforyl

Opublikowane raporty dotyczące P21

Opublikowane raporty charakteryzują P21 (określany również jako P021 lub Peptide 021; Ac-DGGLAG-NH_2 z adamantylowaną glicyną na końcu C) jako mały, biodostępny po podaniu doustnym, przenikający przez barierę krew–mózg peptydowy mimetyk pochodzący z CNTF, zaprojektowany w celu stymulacji endogennej produkcji BDNF, promowania neurogenezy w hipokampie dorosłych, wzmacniania plastyczności synaptycznej, hamowania sygnalizacji LIF, zmniejszania aktywności GSK-3β oraz osłabiania hiperfosforylacji tau bez kacheksji, utraty masy ciała lub immunogenności związanych z natywnym CNTF. Niemal wszystkie zindeksowane badania in vivo pochodzą z jednego laboratorium (przede wszystkim Khalid Iqbal i współpracownicy z New York State Institute for Basic Research), z konsekwentnymi doniesieniami o działaniach neurogennych, neurotroficznych, przeciw tau i prokognitywnych u myszy prawidłowych, starych szczurów, myszy transgenicznych 3xTg-AD, myszy Ts65Dn z zespołem Downa oraz w innych modelach. Badanie z 2024 r. dostarczyło wyników dodatnich w ludzkim neuronalnym modelu komórkowym z knockoutem CDKL5, lecz ograniczonej korzyści behawioralnej, braku wzrostu BDNF i braku istotnej poprawy strukturalnej u odpowiednich myszy knockout in vivo. Badania na gryzoniach wskazują na dobrą tolerancję przy przewlekłym dawkowaniu doustnym do 18 miesięcy. Nie opublikowano żadnych danych klinicznych, farmakokinetycznych, dotyczących bezpieczeństwa ani obserwacyjnych u ludzi, a na ClinicalTrials.gov według stanu na 2026 r. nie zarejestrowano żadnych badań. Zapisy te nie ustanawiają żadnego stosowania u ludzi. Relacjonowanie opublikowanych badań nie stanowi wskazówki do takiego używania materiału badawczego.

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 P21 (P021).

Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

P21 jest syntetycznym pentapeptydem (masa cząsteczkowa około 578 Da) odpowiadającym resztom 148–151 ludzkiego rzęskowego czynnika neurotroficznego (CNTF) z adamantanowo zmodyfikowaną glicyną dodaną na końcu C w celu nadania stabilności metabolicznej, oporności na egzopeptydazy oraz przepuszczalności przez barierę krew–mózg. Został opracowany w drodze mapowania epitopów z użyciem przeciwciał neutralizujących przeciwko CNTF. Związek jest wymieniony w katalogu Rierink jako P21 i jest dostarczany wyłącznie do badań laboratoryjnych. Nie jest lekiem, nie posiada żadnych zatwierdzeń regulacyjnych do stosowania u ludzi ani weterynaryjnego i nie jest związany z białkiem regulatora cyklu komórkowego p21 (CDKN1A). Mylenie nazwy peptydu z nazwą białka pojawia się w niektórych wyszukiwaniach literatury, lecz nie ma znaczenia dla mimetyku neurotroficznego.

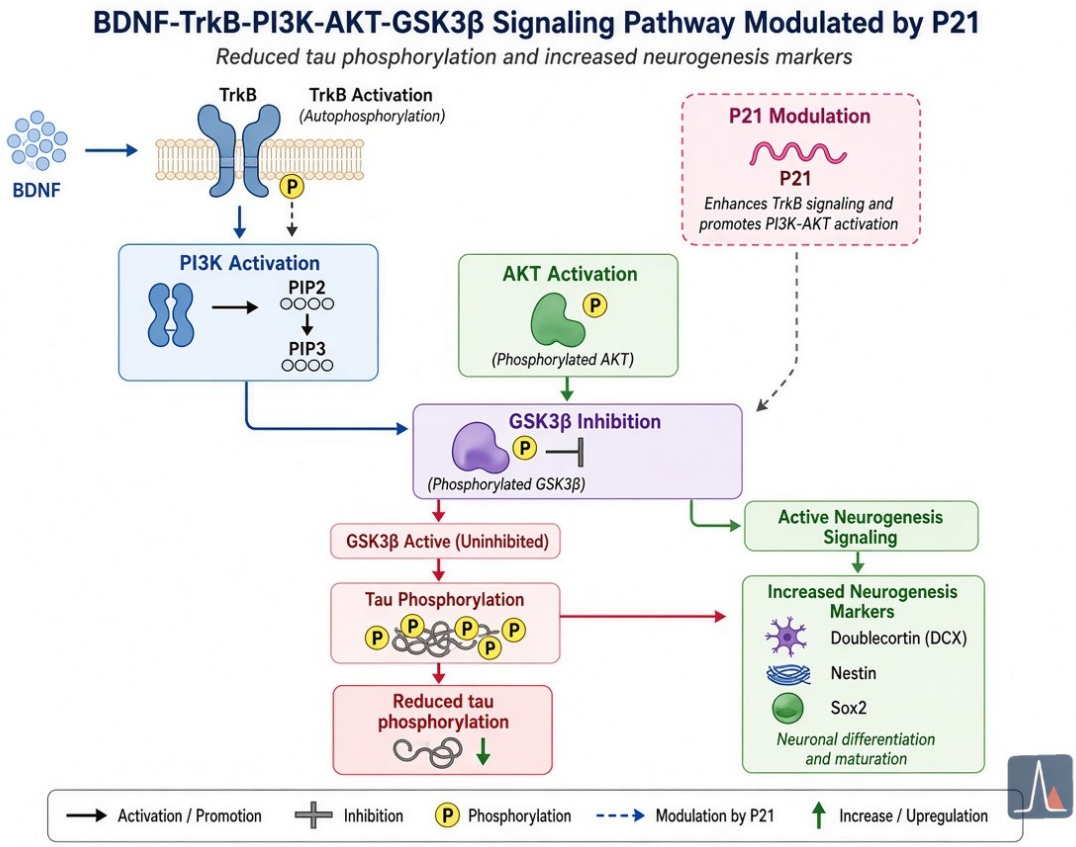
Badania odkrywcze o charakterze podstawowym, badania mechanistyczne in vitro oraz badania neurogenezy u prawidłowych gryzoni (prace in_vitro, metodyczne i na zwierzętach, 2010–2011)

Foundational work identified an active CNTF region (initially an 11-mer termed Peptide 6, narrowed to the tetrapeptide DGGL) and added the adamantane moiety. In vitro studies demonstrated competitive LIF receptor antagonism, transcriptional upregulation of BDNF,

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.

promotion of neural progenitor proliferation and differentiation into mature neurons, increased expression of synaptic proteins (MAP2, synaptophysin, PSD-95), and modulation of the BDNF/TrkB/PI3K/AKT pathway leading to inhibitory phosphorylation of GSK-3β. In normal adult C57BL/6 mice, peripheral administration increased BrdU incorporation, doublecortin-positive neuroblasts, and mature neuron integration in the dentate gyrus subgranular zone, elevated synaptic markers, and improved performance in spatial reference memory and learning tasks (Li et al. 2010, PMID 20600002; Chohan et al. 2011, PMID 19767127). These early studies established proof-of-concept for neurogenic and plasticity-enhancing activity in non-diseased animals.

Ograniczenia: Doświadczenia przeprowadzone przez laboratorium opracowujące; poprawa behawioralna u zdrowych młodych dorosłych gryzoni może nie przekładać się na stany związane z wiekiem lub chorobą; ekspozycję mózgu wywnioskowano na podstawie markerów dalszych, a nie na podstawie pomiaru bezpośredniego.



Proponowany mechanizm działania P21.

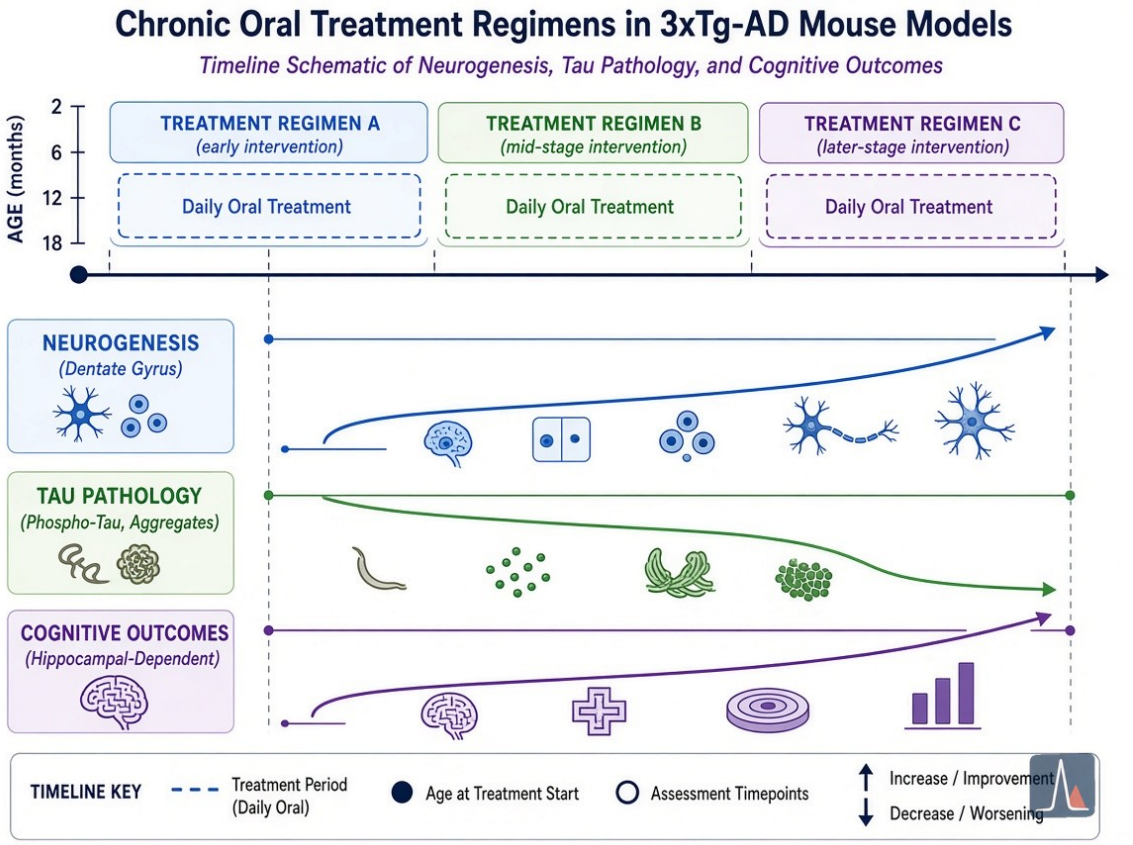
Przedkliniczne modele zwierzęce starzenia poznawczego i odbudowy synaptycznej (prace na zwierzętach, 2014)

In aged (22–24 month) Fischer rats, chronic oral P21 in diet significantly attenuated age-related decline in learning and memory tasks, restored hippocampal neurogenesis, increased BDNF protein levels, normalized synaptic protein expression in cortex and hippocampus, and improved magnetic resonance spectroscopy metabolite profiles (reduced myo-inositol). CSF tau levels were also normalized to young-adult ranges without detectable immune response. These

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.

findings positioned P21 as a candidate for counteracting cognitive aging through neurotrophic support during the period of synaptic compensation (Bolognin et al. 2014, PMID 24702821).

Ograniczenia: Realizacja w jednym laboratorium; model szczura w podeszłym wieku odzwierciedla niektóre, lecz nie wszystkie aspekty ludzkiego starzenia poznawczego; nie opisano długoterminowych wyników czynnościowych wykraczających poza okno leczenia.



Osie czasu leczenia w transgenicznych modelach AD.

Badania modyfikujące przebieg choroby i badania profilaktyczne w transgenicznych modelach choroby Alzheimera (prace na zwierzętach, 2014–2026)

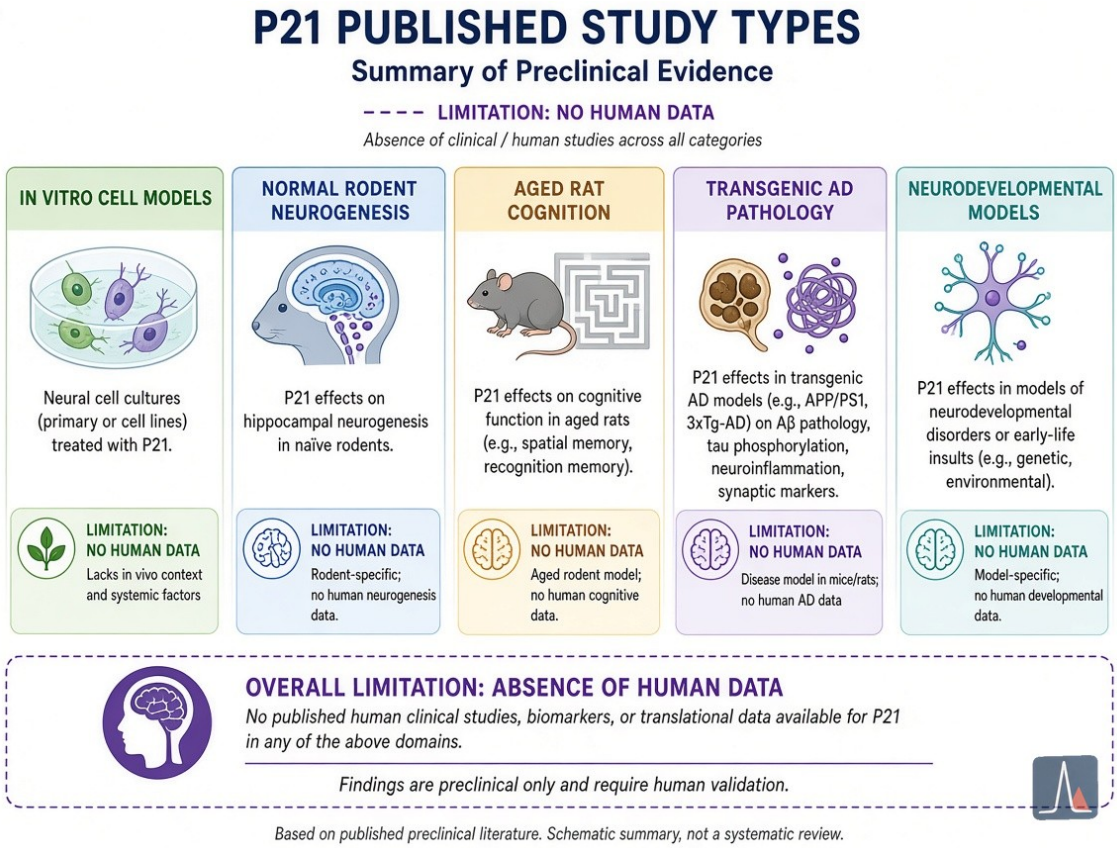
Multiple studies in the triple-transgenic 3xTg-AD mouse (which develops both amyloid and tau pathologies) tested therapeutic and preventive regimens. When initiated at 9–10 months of age (moderate pathology stage) and continued for 12 months via diet, P21 produced robust reduction in abnormal tau hyperphosphorylation and accumulation at multiple AD-relevant epitopes, modest but significant lowering of soluble Aβ levels, a non-significant trend toward reduced plaque load, rescue of deficits in neurogenesis, dendritic arborization, synaptic markers, and cognition (Morris water maze, novel object recognition). The proposed mechanism was BDNF-mediated inhibitory phosphorylation of GSK-3β (Kazim et al. 2014, PMID 25046994).

Preventive administration starting at 3 months of age and continued to 21 months, or from prenatal day 8 to postnatal day 21 followed by standard diet, prevented or markedly attenuated later synaptic/dendritic deficits, neuroinflammation (reduced GFAP), tau and Aβ pathologies,

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.

episodic memory impairment, and cognitive decline. One prevention paradigm also reported substantially improved survival. A 2026 diffusion MRI study (with corrigendum) detected corresponding improvements in brain microstructure consistent with reduced neurodegeneration (Baazaoui et al. 2017, PMID 28655344; additional prevention data PMID 32854771; Falangola et al. 2026).

Ograniczenia: W przytłaczającej większości pochodzą z laboratorium źródłowego z zadeklarowanymi patentami; model 3xTg-AD jest agresywny i może nie odtwarzać w pełni sporadycznej, późno ujawniającej się choroby Alzheimera u człowieka; efekty dotyczące Aβ były łagodniejsze niż efekty dotyczące tau; ratowanie czynnościowe mierzono w trakcie leczenia lub krótko po nim.



Przegląd opublikowanych typów badań oraz ograniczeń dowodów.

Badania w zespole Downa, niedoborze CDKL5 oraz innych modelach neurorozwojowych lub urazowych (prace na zwierzętach i in_vitro, 2017–2024)

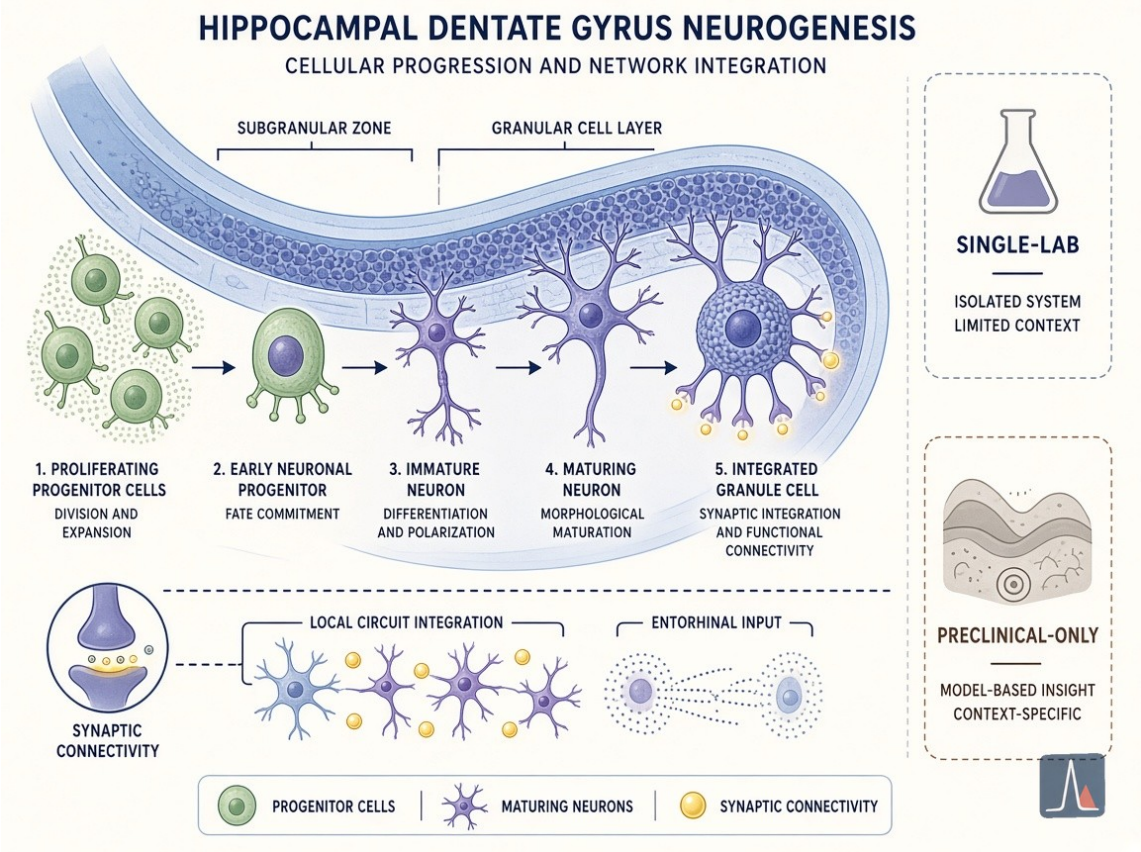
In the Ts65Dn mouse model of Down syndrome, prenatal-to-early-postnatal oral P21 rescued developmental delay in pups and prevented adult hippocampus-dependent memory deficits, normalizing BDNF, CREB activity, synaptic markers, and reducing neuroinflammation (PMID 28368015). In a mild-to-moderate traumatic brain injury model, 30-day treatment enhanced post-injury neurogenesis and preserved dendritic and synaptic density.

A 2024 study examined P021 in CDKL5 deficiency disorder. In a human SH-SY5Y CDKL5-knockout

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.

neuronal model, treatment restored deficits in cell proliferation, survival, neurite outgrowth, maturation, and GSK-3β signaling. However, in Cdkl5 knockout mice treated from juvenile age, benefits were limited to modest behavioral improvements; there was no detectable increase in BDNF, no rescue of hippocampal neurogenesis or spine density, and no major correction of neuroanatomical defects (Mottolese et al. 2024, DOI 10.1186/s11689-024-09583-4). The senior author from the originating group was a co-author and disclosed competing interests including patents.

Ograniczenia: Mieszane wyniki w bardziej niezależnym ramieniu in-vivo CDKL5 podają w wątpliwość uniwersalność mechanizmu BDNF; małe wielkości efektu w niektórych domenach behawioralnych; COI występuje nawet w badaniu „zewnętrznym”.



Wyniki dotyczące neurogenezy i plastyczności synaptycznej.

Całkowity brak danych dotyczących ludzi, zarejestrowanych badań oraz klinicznych ocen bezpieczeństwa

Ukierunkowane wyszukiwania w PubMed, Europe PMC, ClinicalTrials.gov oraz powiązanych rejestrach nie wykazały żadnych opublikowanych badań z udziałem ludzi, profili farmakokinetycznych, danych dotyczących tolerancji, kohort obserwacyjnych ani zarejestrowanych badań interwencyjnych dotyczących P21/P021, Ac-DGGL lub mimetycznego tetrapeptydu CNTF według stanu na koniec 2026 r. Nie istnieją badania bezpieczeństwa Phase 1, badania eskalacji dawki ani badania biomarkerów. Oświadczenia dewelopera odnoszą się do trwających lub planowanych prac umożliwiających złożenie IND oraz potencjalnego postępu klinicznego (Phanes Biotech, Iqbal jako CSO), jednak do 2026 r. nie pojawiły się żadne rejestracje

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.

ani wyniki. Bezpieczeństwo u ludzi pozostaje zatem całkowicie nieokreślone. Przedkliniczne dane dotyczące gryzoni nie mogą zastąpić farmakokinetyki u ludzi ani profilowania zdarzeń niepożądanych.

Kontekst dowodowy, udział dewelopera, retrakcje w pracach pokrewnych, profil bezpieczeństwa u zwierząt oraz powtarzające się ograniczenia (prace przeglądowe, syntezy i zestawienia, 2016–2026)

Developer-led reviews (e.g., PMID 27400746) summarize P21 as a promising orally active neurotrophic mimetic suitable for Alzheimer's disease and related tauopathies, citing consistent preclinical efficacy across models. The Alzheimer's Drug Discovery Foundation Cognitive Vitality report (updated 2025) and independent 2026 evidence ledgers (e.g., vialog.org) acknowledge the strength of the rodent neurogenesis, BDNF, synaptic, tau, and behavioral data while explicitly noting the complete absence of human testing and unassessed human safety. A related 2011 paper comparing an earlier 11-mer CNTF peptide (Peptide 6) with Cerebrolysin was retracted in June 2026; it did not test P021 itself.

Obserwacje dotyczące bezpieczeństwa u zwierząt w badaniach przewlekłych (do 12–18 miesięcy narażenia drogą pokarmową) nie wskazują utraty masy ciała, kacheksji, guzów, jawnej toksyczności ani aktywacji immunologicznej, co odnosi się do istotnego ograniczenia rekombinowanego CNTF. Jednak powtarzające się ograniczenia dominują w kontekście dowodowym: niemal całkowita zależność od jednej grupy badawczej posiadającej wiele zgłoszonych patentów i interesów w rozwoju komercyjnym; nieliczne rzeczywiste niezależne replikacje wolne od współautorstwa lub COI; jeden mieszany/negatywny wynik in vivo dotyczący podstawowego mechanizmu BDNF; brak bezpośredniej kwantyfikacji narażenia mózgu; historycznie słabe przełożenie danych dotyczących zapobiegania AD u gryzoni na sporadyczną chorobę u ludzi; ryzyko nadmiernej ekstrapolacji z modeli transgenicznych; oraz pomyłka nazewnicza z niepowiązaną literaturą dotyczącą białka p21. Teoretyczne długoterminowe ryzyka utrzymującej się aktywności neurotroficznej lub proneurogennej (np. dysregulacja obwodów lub efekty proliferacyjne) pozostają niesprawdzone u ludzi.

P21 jest interesującym przedklinicznym narzędziem badawczym, które dostarczyło spójnego zbioru danych dotyczących gryzoni w zakresie wsparcia neurotroficznego. Przed wyciągnięciem jakichkolwiek wniosków translacyjnych konieczne byłyby dalsza niezależna walidacja w wielu laboratoriach oraz, co kluczowe, rygorystyczne badania farmakokinetyki, bezpieczeństwa i potwierdzenia koncepcji u ludzi. Obecnie związek pozostaje przeznaczony wyłącznie do badań laboratoryjnych.

Źródła

• 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

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.

Dis*. PMID 25046994.
• 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).
• Niezależne syntezy dowodów (zestawienie vialog.org 2026).

Powiązane: p21

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