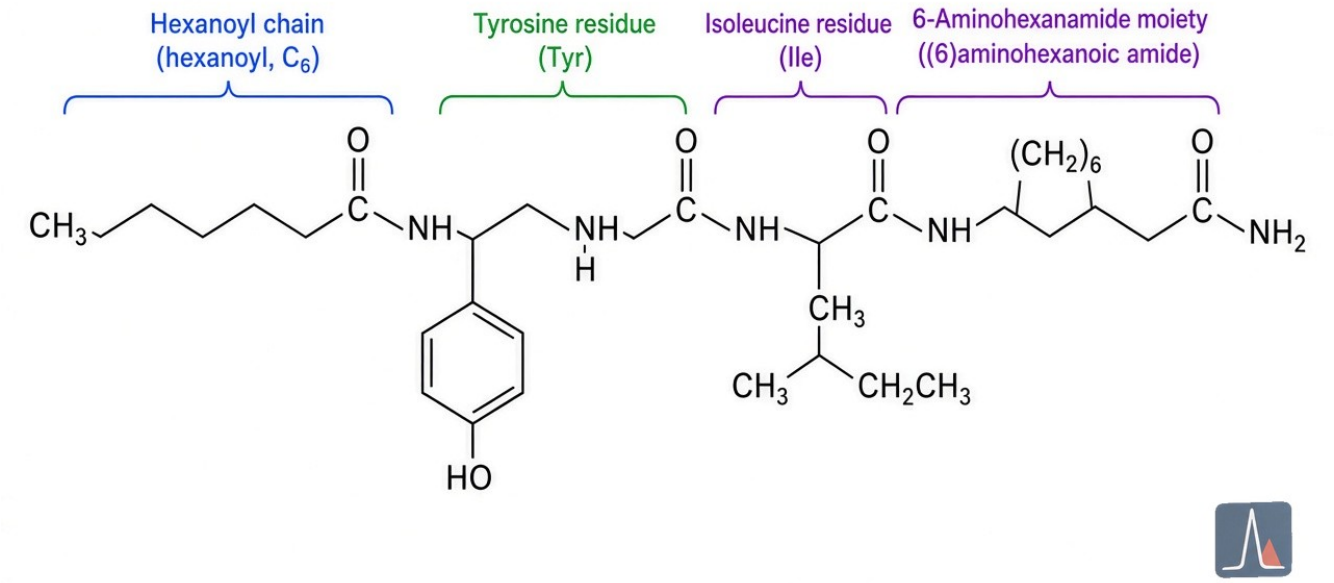
Relatos publicados sobre a dihexa

22 de outubro de 2026

Artigos indexados em células e animais descrevem a dihexa como um peptidomimético curto relacionado com a angiotensina IV, estudado quanto a efeitos na via do fator de crescimento dos hepatócitos em modelos de compromisso cognitivo e neurod



Relatos publicados sobre a dihexa

Artigos indexados em células e animais descrevem a dihexa como um peptidomimético curto relacionado com a angiotensina IV, estudado quanto a efeitos na via do fator de crescimento dos hepatócitos (HGF), e esses registos não estabelecem a utilização de frascos de investigação. !Diagrama da estrutura molecular da dihexa Estrutura química da N-hexanoil-Tyr-Ile-(6) amino-hexanamida (dihexa).

Dihexa destina-se apenas a investigação laboratorial. Os materiais neste sítio destinam-se apenas a investigação laboratorial. Não são medicamentos. Relatar um ensaio em seres humanos não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma.

Identidade química e contexto de catálogo

A dihexa, designada sistematicamente por N-hexanoil-Tyr-Ile-(6) amino-hexanamida (também PNB-0408), é um peptidomimético sintético derivado da sequência tripeptídica N-terminal da angiotensina IV. Foi quimicamente modificada em ambas as extremidades para aumentar a estabilidade metabólica, a lipofilia e a permeabilidade da barreira hematoencefálica em modelos pré-clínicos, mantendo a atividade associada ao fragmento parental da angiotensina IV. Ao contrário de entradas de catálogo de péptidos maiores, a dihexa é uma molécula pequena (aproximadamente 505 Da) concebida para contornar a degradação rápida e a fraca

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

penetração central típicas dos péptidos de angiotensina não modificados.

No catálogo Rierink está listada estritamente para utilização laboratorial. Não existe autorização regulamentar para aplicação terapêutica humana ou veterinária, e não foram publicados na literatura indexada, até 2026, dados humanos de farmacocinética, segurança ou eficácia.

Relatos pré-clínicos fundacionais (in vitro e modelo animal, 2013)

A caracterização inicial da dihexa surgiu num artigo de 2013 no *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* (McCoy et al.). Em neurónios do hipocampo em cultura, o composto foi descrito como promotor da arborização dendrítica e da sinaptogénese em concentrações picomolares. Em ratos tratados com escopolamina e em ratos idosos com declínio cognitivo espontâneo, a administração sistémica ou oral foi associada a melhor desempenho na tarefa de aprendizagem e memória espacial do labirinto aquático de Morris. Estas melhorias comportamentais persistiram para além do período de administração em algumas experiências, de forma compatível com uma hipótese de plasticidade estrutural e não apenas com uma ação farmacológica aguda.

Limitação: O artigo tem, desde 2021, uma Expression of Concern emitida pela revista, relacionada com questões de integridade dos dados suscitadas durante uma investigação da Washington State University. O registo é, por isso, apresentado com essa ressalva explícita; não pode ser tratado como evidência primária plenamente validada. Não foram incluídos dados humanos. !Esquema da via de sinalização HGF/c-Met Representação esquemática da via de sinalização HGF/c-Met hipotetizada na literatura inicial sobre a dihexa (artigo de mecanismo posteriormente retratado).

Caracterização mecanística retratada (in vitro, modelo animal e método, 2014)

Um artigo de seguimento de 2014 do mesmo laboratório (Benoist et al.) propôs que as ações pró-cognitivas e sinaptogénicas da dihexa e de análogos relacionados da angiotensina IV dependem da potenciação alostérica da ligação do fator de crescimento dos hepatócitos (HGF) ao seu recetor tirosina-cinase c-Met. Em ensaios com células HEK-293, a dihexa foi descrita como ligando o HGF com elevada afinidade e como aumentando a fosforilação de c-Met e a dispersão celular em concentrações de HGF sublimiares. Culturas de neurónios do hipocampo mostraram aumento da densidade de espinhas dendríticas e de marcadores sinápticos, efeitos descritos como bloqueados por um antagonista do HGF ou por shRNA dirigido a c-Met. In vivo, a administração intracerebroventricular de um antagonista do HGF foi referida como bloqueando o benefício na memória espacial da dihexa oral no labirinto aquático de Morris.

Limitação: Este artigo foi formalmente retratado em abril de 2025, depois de a revista e a universidade terem concluído que várias figuras continham dados falsificados ou fabricados. Dois autores foram identificados como únicos responsáveis. Um artigo relacionado de 2012 sobre análogos da angiotensina IV como moduladores do HGF foi retratado ao mesmo tempo. Estas retratações enfraquecem materialmente a narrativa mecanística canónica que tinha sido amplamente citada. Os registos são aqui resumidos apenas para documentar o que foi originalmente relatado e posteriormente retirado; não constituem evidência fiável. Não foram relatados resultados em seres humanos. !Diagrama de espinha dendrítica e sinaptogénese

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

Ilustração conceptual da formação de espinhas dendríticas e da sinaptogénese medida em culturas de neurónios do hipocampo.

Proteção de células ciliadas da linha lateral do peixe-zebra (modelo animal, 2015)

Uribe et al. (2015) examinaram a dihexa em larvas de peixe-zebra, um sistema modelo para a toxicologia de células ciliadas sensoriais. A exposição a antibióticos aminoglicosídeos causa morte rápida de células ciliadas nos neuromastos da linha lateral. O cotratamento com dihexa (concentração ótima em torno de 1 µM) produziu proteção robusta e dependente da dose destas células mecanossensoriais. O efeito protetor foi parcialmente atenuado por um antagonista do HGF (6-AH) e por inibidores das vias a jusante de Akt, TOR e MEK, de forma compatível com o envolvimento de sinalização intracelular relacionada com o HGF. Modificações estruturais na extremidade N-terminal da dihexa aboliram a atividade, sugerindo especificidade de alvo.

Limitação: Trata-se de um ensaio em epitélio sensorial larvar não mamífero, centrado na ototoxicidade aguda e não na cognição do sistema nervoso central ou na neurodegeneração crónica. Resultados em neuromastos de peixe não se traduzem necessariamente em tecido cerebral de mamífero ou em doentes humanos. Não foram avaliados parâmetros comportamentais ou cognitivos. !Esquema do labirinto aquático de Morris Esquema do aparelho do labirinto aquático de Morris utilizado em vários estudos de memória espacial em roedores com dihexa.

Resgate cognitivo em modelo murino transgénico de Alzheimer (modelo animal, 2021)

Um laboratório independente relatou achados com dihexa no modelo de murganho duplo-transgénico APP/PS1 de patologia amiloide (Sun et al., *Brain Sciences*, 2021). A administração oral ou sistémica foi associada a melhoria da aprendizagem espacial e da retenção de memória no labirinto aquático de Morris, em comparação com controlos APP/PS1 tratados com veículo. A análise histológica mostrou aumento da densidade neuronal no hipocampo e no córtex (coloração de Nissl), imunorreatividade elevada para sinaptofisina, redução da ativação de astrócitos e da microglia, diminuição de citocinas pró-inflamatórias (IL-1β, TNF-α) e elevação da IL-10 anti-inflamatória. Western blots indicaram ativação da via PI3K/AKT; a inibição farmacológica de PI3K com wortmanina reverteu vários efeitos anti-inflamatórios e antiapoptóticos. Os níveis tecidulares de angiotensina IV também foram descritos como aumentando após o tratamento com dihexa.

Limitação: Trata-se de um modelo de murganho transgénico com sobre-expressão engenheirada de proteína precursora da amiloide humana mutante e de presenilina-1. Os efeitos são, por isso, específicos do modelo e podem não se generalizar à doença humana esporádica de início tardio ou a outros contextos neurodegenerativos. Os tamanhos dos grupos foram modestos, e a segurança a longo prazo ou a tumorigenicidade (dada a natureza mitogénica da sinalização HGF/c-Met) não foi avaliada. Não foram apresentados dados humanos. !Diagrama de neuroinflamação em tecido cerebral Representação conceptual da ativação glial e da preservação neuronal avaliadas em cortes de cérebro de murganho

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

transgénico.

Lesão de nervo periférico e modelos mistos de toxina (modelos animais, 2021 e 2024)

Num modelo de secção e reparação do nervo ciático em rato, a dihexa administrada isoladamente ou em combinação com células estaminais mesenquimatosas ou com fator estimulador de colónias de granulócitos foi associada a recuperação motora funcional acelerada às 8–16 semanas após a lesão (Weiss et al., 2021). As melhorias foram mais pronunciadas nos braços de combinação; os efeitos da monoterapia com dihexa foram menos claramente isolados.

Pelo contrário, um estudo independente de 2024 num modelo de rato com ácido 3-nitropropiónico (3-NP), destinado a mimetizar o compromisso metabólico estriatal e os défices motores e cognitivos do tipo da doença de Huntington, não encontrou efeito protetor do PNB-0408 (Wells et al.). O 3-NP sistémico produziu perda de peso, compromisso da aprendizagem espacial e disfunção motora marcada. O tratamento com dihexa, em várias doses e regimes, não atenuou nenhum destes parâmetros nem a histopatologia associada. Os autores concluíram que a dihexa pode não ser eficaz neste modelo particular de toxina e apelaram a avaliação adicional noutros sistemas.

Limitação: Ambos os estudos são modelos cirúrgicos ou de toxina em roedores, com variabilidade inerente na gravidade da lesão, tamanhos de grupo pequenos a moderados e sem correlato humano direto. O resultado nulo no modelo do tipo Huntington ilustra que o benefício pré-clínico não é universal em todos os paradigmas de neurodegeneração. Não existem dados de translação clínica.

Utilização em protocolos de diferenciação de hepatócitos a partir de células estaminais (método in vitro, de 2015 em diante)

Vários laboratórios independentes de células estaminais empregaram a dihexa como substituto funcional do HGF recombinante na diferenciação dirigida de células estaminais pluripotentes induzidas humanas para células do tipo hepatócito. Em meios da fase de maturação, a dihexa suportou a expressão de marcadores hepáticos e leituras funcionais (secreção de albumina, armazenamento de glicogénio, atividade do citocromo) em que, de outro modo, seria necessário HGF exógeno. Estes protocolos tratam a dihexa como um sucedâneo de molécula pequena conveniente e estável, e não como uma sonda mecanística direta da plasticidade do sistema nervoso central.

Limitação: Trata-se de ensaios controlados de diferenciação in vitro com células humanas em cultura. Demonstram utilidade como reagente laboratorial, mas não abordam questões neurológicas, cognitivas ou de segurança sistémica.

Revisões narrativas do sistema cerebral angiotensina IV / HGF / c-Met (revisão, 2015–2026)

Várias revisões narrativas, sobretudo do grupo de investigação original ou citando o seu conjunto de trabalhos, posicionaram a sinalização cerebral HGF/c-Met como um alvo plausível

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

para a reparação sináptica na doença de Alzheimer e em perturbações relacionadas. Estas sínteses enfatizam os papéis da via na mitogénese, motogénese, neurogénese e sinaptogénese. Revisões independentes posteriores (incluindo artigos de 2026 em contexto ortopédico e de péptidos) assinalam a escassez de dados clínicos, a retratação de artigos mecanísticos fundacionais e a preocupação teórica de que a potenciação crónica de um recetor mitogénico implicado em múltiplos cancros possa comportar risco oncogénico — uma hipótese que permanece por testar em estudos de longa duração. Uma revisão sistemática de 2018 sobre os efeitos cognitivos da angiotensina IV e da angiotensina-(1-7) catalogou achados predominantemente positivos de memória em roedores, mas salientou que a administração intracerebroventricular direta perto do momento da aprendizagem foi frequentemente mais eficaz do que as vias sistémicas.

Limitação: Todas são sínteses secundárias. Coligem observações pré-clínicas e reconhecem explicitamente a ausência de dados de ensaios em seres humanos e o impacto das retratações na confiança mecanística. Não são apresentados novos resultados experimentais.

Síntese da evidência e contexto de investigação

A literatura indexada sobre a dihexa consiste exclusivamente em estudos de cultura celular, larvas de peixe-zebra, diferenciação de células estaminais e roedores, centrados na sinalização relacionada com HGF/c-Met, na sinaptogénese, na neuroproteção e em medidas comportamentais de memória espacial. Associações positivas com a densidade de espinhas dendríticas, a expressão de proteínas sinápticas, a redução da neuroinflamação e a melhoria do desempenho no labirinto aquático de Morris surgem em vários relatos, em particular no estudo independente de 2021 em murganhos APP/PS1, que implicou PI3K/AKT e não apenas o mecanismo de HGF retratado. Contudo, um modelo independente de toxina de 2024 produziu um resultado nulo claro, e os dois artigos mais citados que estabeleciam a atividade oral e a sinaptogénese (2013) e a dependência de HGF/c-Met (2014) têm, respetivamente, uma Expression of Concern e uma retratação completa por fabrico de dados.

Não existem ensaios clínicos em seres humanos, estudos de farmacocinética ou avaliações de segurança a longo prazo indexados no PubMed. Pesquisas no ClinicalTrials.gov e declarações da FDA confirmam a ausência de dados registados de exposição humana. Riscos teóricos associados à potenciação de um recetor tirosina-cinase central à proliferação, migração e angiogénese celulares na biologia do cancro não foram abordados em qualquer duração ou população.

Estas observações pré-clínicas, mesmo quando favoráveis nos seus modelos específicos, não constituem evidência de que a dihexa produza efeitos análogos em pessoas, nem estabelecem qualquer via segura ou eficaz de translação do laboratório para o ser humano. Os registos aqui resumidos são relatos de estudo com limitações explícitas de método, de especificidade do modelo, de replicação e de integridade dos dados. Não podem ser extrapolados para sustentar a utilização de material de investigação de catálogo fora de contextos laboratoriais controlados. Seriam necessárias replicação independente e transparente em modelos diversos, bem como reavaliação mecanística rigorosa após as retratações, antes de se poderem retirar conclusões mais fortes.

Fontes

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

• 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).
• 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.

All citations were obtained from PubMed/Europe PMC or journal sites. Readers are urged to consult the current PubMed or journal record for retraction notices, expressions of concern, and full text.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.