Relatos publicados sobre o P21

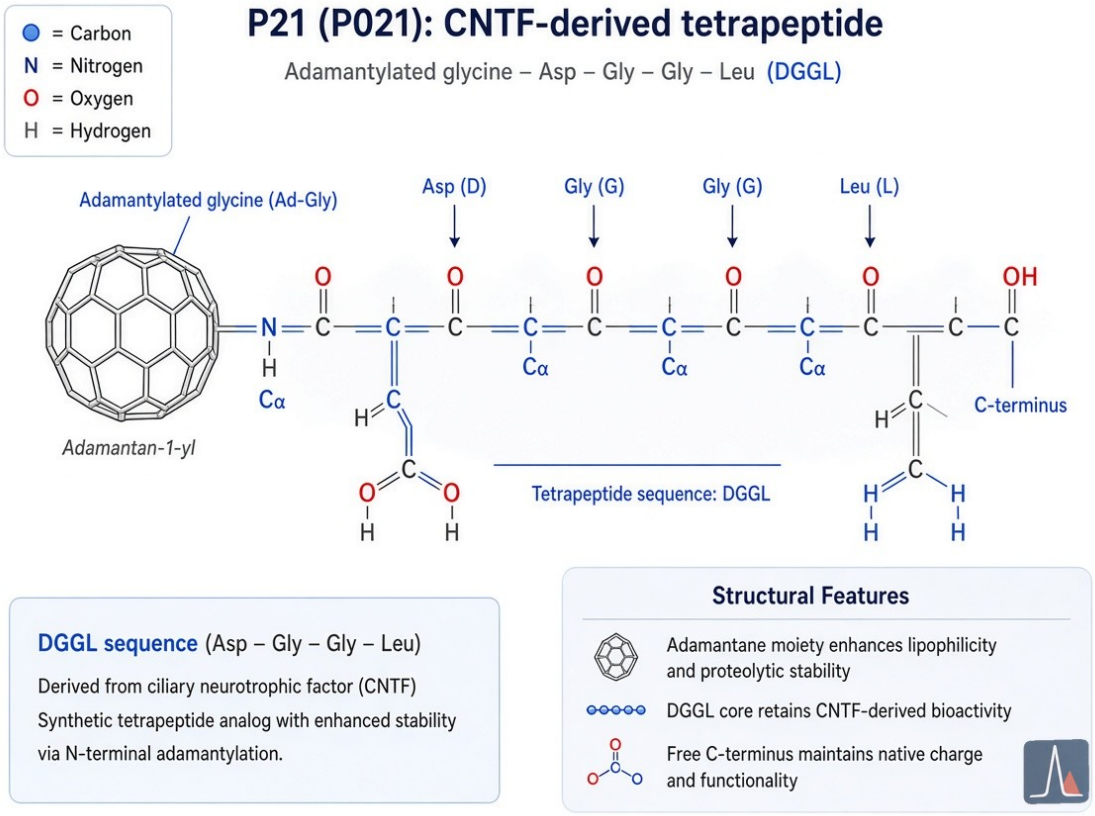
29 de outubro de 2026

Relatos publicados caracterizam o P21 (P021), um mimético tetrapeptídico derivado do CNTF e modificado com adamantano, como uma ferramenta pré-clínica estudada quanto à promoção da neurogénese hipocampal, à regulação positiva do BDNF, à pla

Relatos publicados sobre o P21

Relatos publicados caracterizam o P21 (também designado P021 ou Peptide 021; Ac-DGGLAG-NH_2 com glicina adamantilada no C-terminal) como um pequeno mimético peptidérgico derivado do CNTF, biodisponível por via oral e permeável à barreira hematoencefálica, concebido para estimular a produção endógena de BDNF, promover a neurogénese hipocampal adulta, aumentar a plasticidade sináptica, inibir a sinalização de LIF, reduzir a atividade da GSK-3β e atenuar a hiperfosforilação da tau sem a caquexia, a perda de peso ou a imunogenicidade associadas ao CNTF nativo. Quase todo o trabalho in vivo indexado provém de um laboratório (sobretudo Khalid Iqbal e colaboradores no New York State Institute for Basic Research), com relatos consistentes de efeitos neurogénicos, neurotróficos, anti-tau e pró-cognitivos em ratinhos normais, ratos idosos, ratinhos transgénicos 3xTg-AD, ratinhos Ts65Dn de síndrome de Down e outros modelos. Um estudo de 2024 apresentou resultados positivos num modelo celular neuronal humano com knockout de CDKL5, mas benefício comportamental limitado, ausência de elevação do BDNF e ausência de resgate estrutural importante nos ratinhos knockout correspondentes in vivo. Estudos em roedores relatam boa tolerabilidade com administração oral crónica até 18 meses. Não foram publicados dados clínicos, farmacocinéticos, de segurança ou observacionais em seres humanos, e nenhum ensaio está registado no ClinicalTrials.gov até 2026. Estes registos não estabelecem qualquer utilização em pessoas. Relatar estudos publicados não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma.

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.



Estrutura química do P21 (P021).

Identidade química e contexto de catálogo

Descoberta fundacional, estudos mecanísticos in vitro e de neurogénese em roedores normais (artigos in_vitro, de método e em animais, 2010–2011)

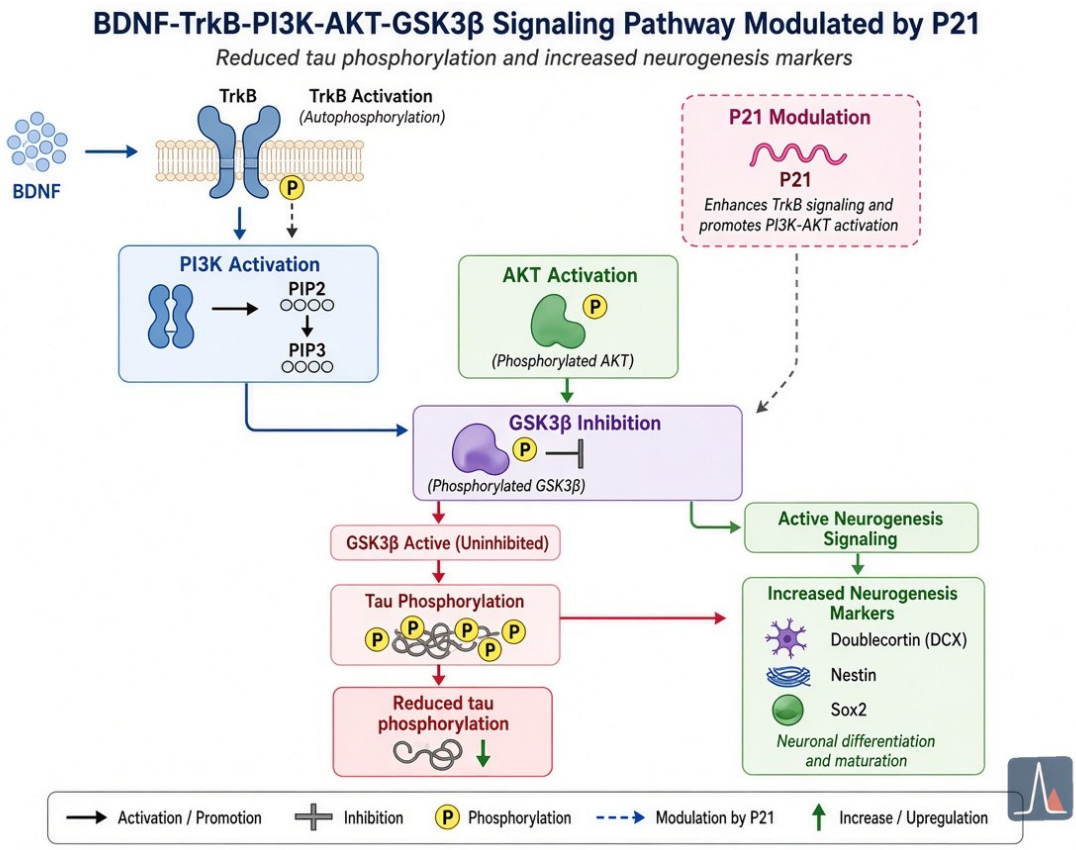
O trabalho fundacional identificou uma região ativa do CNTF (inicialmente um 11-mero denominado Peptide 6, reduzido ao tetrapeptídeo DGGL) e adicionou a porção adamantano. Estudos in vitro demonstraram antagonismo competitivo do recetor de LIF, regulação transcricional positiva do BDNF, promoção da proliferação de progenitores neurais e da diferenciação em neurónios maduros, aumento da expressão de proteínas sinápticas (MAP2, sinaptofisina, PSD-95) e modulação da via BDNF/TrkB/PI3K/AKT conducente à fosforilação inibitória da GSK-3β. Em ratinhos adultos C57BL/6 normais, a administração periférica aumentou a incorporação de BrdU, os neuroblastos positivos para doublecortina e a integração de neurónios maduros na zona subgranular do giro dentado, elevou marcadores

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.

sinápticos e melhorou o desempenho em tarefas de memória de referência espacial e de aprendizagem (Li et al. 2010, PMID 20600002; Chohan et al. 2011, PMID 19767127). Estes estudos iniciais estabeleceram uma prova de conceito para a atividade neurogénica e de aumento da plasticidade em animais sem doença.

Limitações: Experiências realizadas pelo laboratório que desenvolveu o composto; melhorias comportamentais em roedores jovens adultos saudáveis podem não se transpor para estados de envelhecimento ou de doença; a exposição cerebral foi inferida a partir de marcadores a jusante e não por medição direta.

Esquema da via de sinalização do BDNF



Modelos animais pré-clínicos de envelhecimento cognitivo e de restauro sináptico (artigos em animais, 2014)

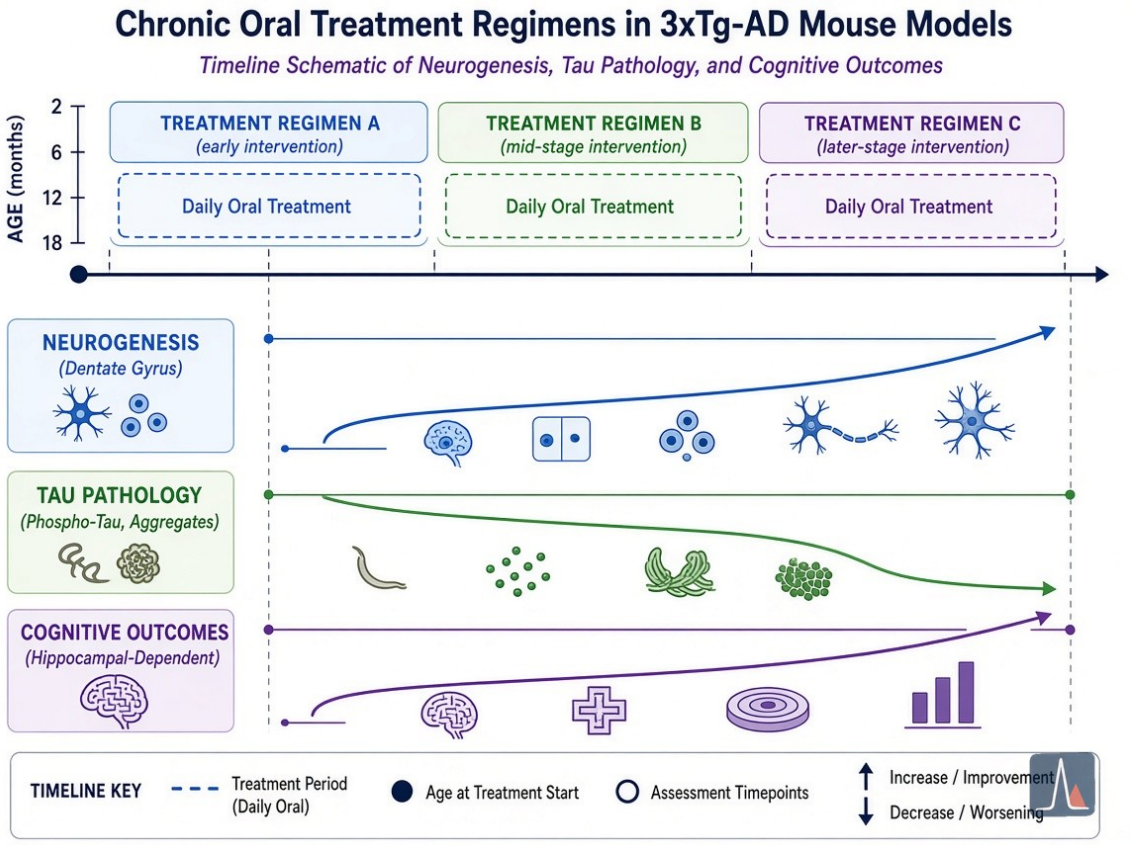
Em ratos Fischer idosos (22–24 meses), o P21 oral crónico na dieta atenuou de forma significativa o declínio relacionado com a idade em tarefas de aprendizagem e memória, restaurou a neurogénese hipocampal, aumentou os níveis proteicos de BDNF, normalizou a expressão de proteínas sinápticas no córtex e no hipocampo e

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.

melhorou os perfis de metabolitos em espetroscopia de ressonância magnética (redução do mio-inositol). Os níveis de tau no LCR foram também normalizados para intervalos de adultos jovens, sem resposta imunitária detetável. Estes achados posicionaram o P21 como candidato a contrariar o envelhecimento cognitivo através de suporte neurotrófico durante o período de compensação sináptica (Bolognin et al. 2014, PMID 24702821).

Limitações: Execução por um único laboratório; o modelo de rato idoso capta alguns, mas não todos, os aspetos do envelhecimento cognitivo humano; não foram relatados resultados funcionais a longo prazo para além da janela de tratamento.

Esquema da cronologia do estudo 3xTg-AD



Estudos modificadores da doença e preventivos em modelos transgénicos de doença de Alzheimer (artigos em animais, 2014–2026)

Vários estudos no ratinho triplo-transgénico 3xTg-AD (que desenvolve patologias de amiloide e de tau) testaram regimes terapêuticos e preventivos. Quando iniciado aos 9–10 meses de

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.

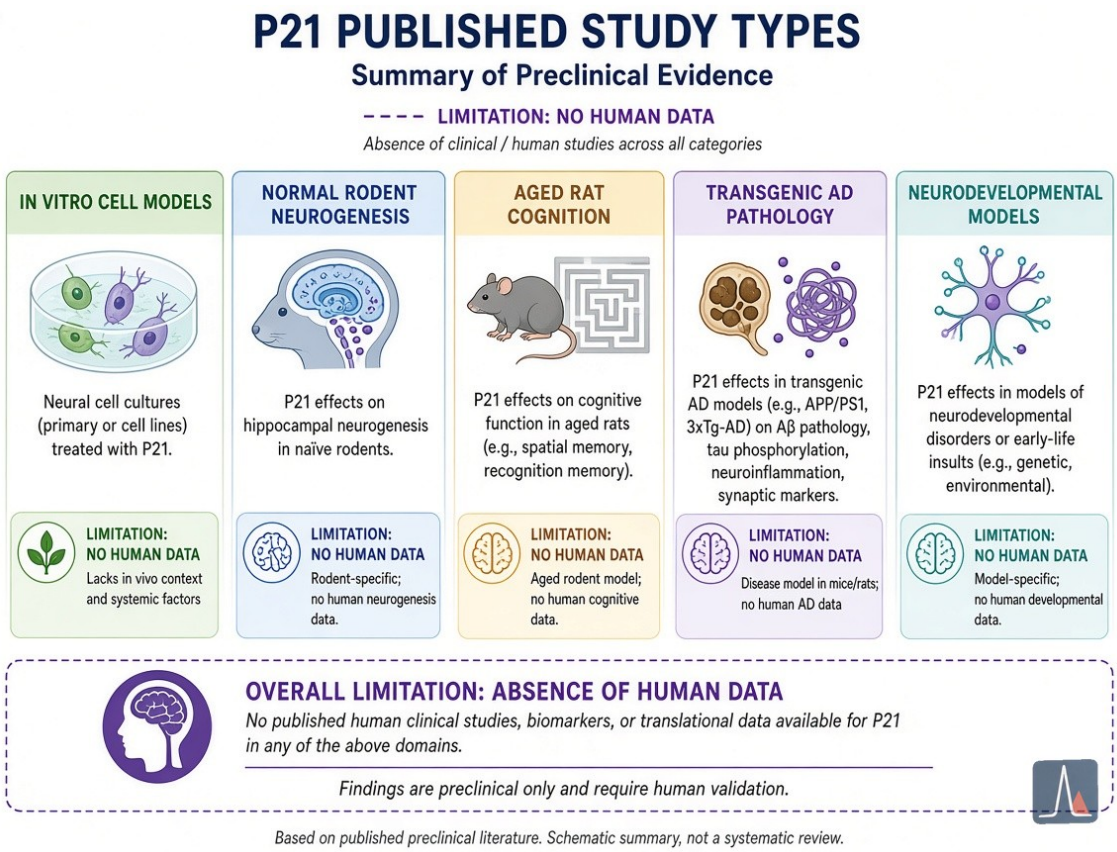
idade (fase de patologia moderada) e mantido durante 12 meses por via da dieta, o P21 produziu uma redução robusta da hiperfosforilação e da acumulação anormais de tau em múltiplos epítopos relevantes para a DA, uma diminuição modesta mas significativa dos níveis de Aβ solúvel, uma tendência não significativa para redução da carga de placas, e resgate de défices de neurogénese, arborização dendrítica, marcadores sinápticos e cognição (labirinto aquático de Morris, reconhecimento de objeto novo). O mecanismo proposto foi a fosforilação inibitória da GSK-3β mediada pelo BDNF (Kazim et al. 2014, PMID 25046994).

A administração preventiva iniciada aos 3 meses de idade e continuada até aos 21 meses, ou do dia pré-natal 8 ao dia pós-natal 21 seguida de dieta padrão, preveniu ou atenuou de forma marcada défices sinápticos/dendríticos posteriores, neuroinflamação (redução de GFAP), patologias de tau e de Aβ, compromisso da memória episódica e declínio cognitivo. Um paradigma de prevenção relatou também uma melhoria substancial da sobrevivência. Um estudo de 2026 com RM de difusão (com corrigenda) detetou melhorias correspondentes na microestrutura cerebral, consistentes com redução da neurodegenerescência (Baazaoui et al. 2017, PMID 28655344; dados adicionais de prevenção PMID 32854771; Falangola et al. 2026).

Limitações: Esmagadoramente do laboratório de origem, com patentes declaradas; o modelo 3xTg-AD é agressivo e pode não recapitular plenamente a DA humana esporádica de início tardio; os efeitos sobre o Aβ foram mais ligeiros do que os efeitos sobre a tau; o resgate funcional foi medido durante o tratamento ou pouco depois.

Esquema dos tipos de estudo na literatura

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.



Estudos na síndrome de Down, na deficiência de CDKL5 e noutros modelos de neurodesenvolvimento ou lesão (artigos em animais e in_vitro, 2017–2024)

No modelo de ratinho Ts65Dn de síndrome de Down, o P21 oral do período pré-natal ao pós-natal precoce resgatou o atraso do desenvolvimento nas crias e preveniu défices de memória dependentes do hipocampo no adulto, normalizando o BDNF, a atividade de CREB e os marcadores sinápticos, e reduzindo a neuroinflamação (PMID 28368015). Num modelo de traumatismo cranioencefálico ligeiro a moderado, o tratamento de 30 dias aumentou a neurogénese pós-lesão e preservou a densidade dendrítica e sináptica.

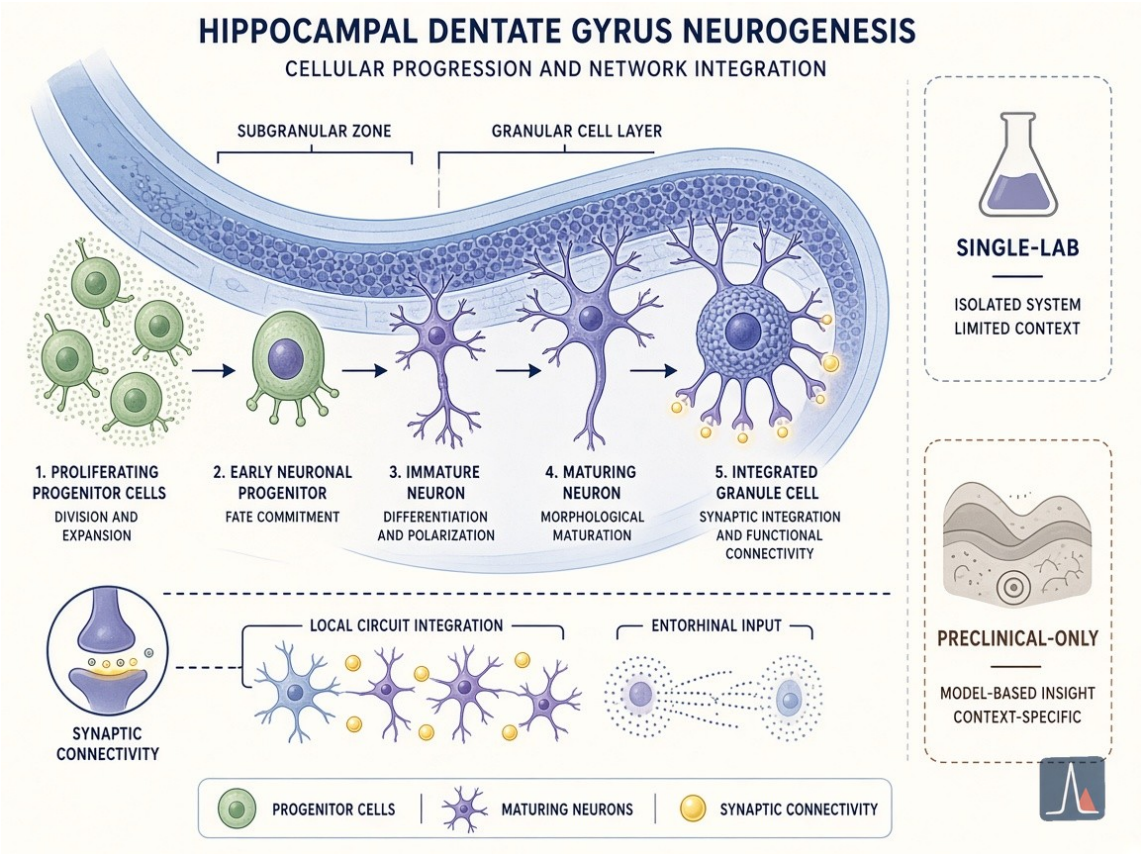
Um estudo de 2024 examinou o P021 na perturbação por deficiência de CDKL5. Num modelo neuronal humano SH-SY5Y com knockout de CDKL5, o tratamento restaurou défices de proliferação celular, sobrevivência, crescimento de neurites, maturação e sinalização da GSK-3β. Contudo, em ratinhos knockout para Cdkl5 tratados a partir da idade juvenil, os benefícios limitaram-se a melhorias comportamentais modestas; não houve aumento detetável de BDNF, nem resgate da neurogénese hipocampal ou da densidade de espinhas, nem correção importante de defeitos neuroanatómicos (Mottolese et al. 2024, DOI 10.1186/s11689-024-09583-4). O autor sénior do grupo de origem foi coautor e divulgou

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.

conflitos de interesses, incluindo patentes.

Limitações: Resultados mistos no braço in vivo de CDKL5, mais independente, põem em causa a universalidade do mecanismo do BDNF; dimensões de efeito pequenas em alguns domínios comportamentais; conflito de interesses presente mesmo no estudo “externo”.

Esquema da neurogénese hipocampal



Ausência completa de dados humanos, de ensaios registados e de avaliações clínicas de segurança

Pesquisas dirigidas no PubMed, Europe PMC, ClinicalTrials.gov e registos relacionados não devolveram quaisquer estudos humanos publicados, perfis farmacocinéticos, dados de tolerabilidade, coortes observacionais ou ensaios de intervenção registados para P21/P021, Ac-DGGL ou mimético tetrapeptídico de CNTF até finais de 2026. Não existem estudos de segurança de fase 1, de escalonamento de dose ou de biomarcadores. Declarações do desenvolvedor referem trabalho de habilitação de IND em curso ou planeado e um possível avanço clínico (Phanes Biotech, com Iqbal como CSO), mas não surgiram registos nem

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.

resultados até 2026. A segurança em seres humanos permanece, por isso, inteiramente não caracterizada. Os dados pré-clínicos em roedores não podem substituir a farmacocinética humana nem o perfil de acontecimentos adversos.

Contexto da evidência, envolvimento do desenvolvedor, retratações em trabalho relacionado, perfil de segurança animal e limitações recorrentes (artigos de revisão, síntese e registo, 2016–2026)

Revisões conduzidas pelo desenvolvedor (p. ex., PMID 27400746) sintetizam o P21 como um mimético neurotrófico oralmente ativo promissor, adequado à doença de Alzheimer e a tauopatias relacionadas, citando eficácia pré-clínica consistente entre modelos. O relatório Cognitive Vitality da Alzheimer's Drug Discovery Foundation (atualizado em 2025) e registos independentes de evidência de 2026 (p. ex., vialog.org) reconhecem a solidez dos dados em roedores sobre neurogénese, BDNF, sinapses, tau e comportamento, assinalando explicitamente a ausência completa de testes em seres humanos e a segurança humana não avaliada. Um artigo relacionado de 2011, que comparava um péptido anterior de CNTF de 11 meros (Peptide 6) com Cerebrolysin, foi retratado em junho de 2026; não testava o próprio P021.

As observações de segurança animal em estudos crónicos (até 12–18 meses de exposição pela dieta) não relatam perda de peso, caquexia, tumores, toxicidade manifesta ou ativação imunitária, abordando uma limitação importante do CNTF recombinante. Contudo, limitações recorrentes dominam o contexto da evidência: dependência quase total de um único grupo de investigação, com várias patentes declaradas e interesses de desenvolvimento comercial; replicação verdadeiramente independente escassa, livre de coautoria ou conflito de interesses; um resultado in vivo misto/negativo sobre o mecanismo central do BDNF; ausência de quantificação direta da exposição cerebral; má translação histórica de dados de prevenção da DA em roedores para a doença esporádica humana; risco de extrapolação excessiva a partir de modelos transgénicos; e confusão de nomes com a literatura da proteína p21 não relacionada. Riscos teóricos a longo prazo de atividade neurotrófica ou pró-neurogénica sustentada (p. ex., desregulação de circuitos ou efeitos proliferativos) permanecem não testados em pessoas.

O P21 é uma ferramenta de investigação pré-clínica interessante que gerou um corpo coerente de dados em roedores sobre suporte neurotrófico. Seriam necessárias validação independente adicional, em vários laboratórios, e, de forma crucial, estudos humanos rigorosos de farmacocinética, segurança e prova de conceito antes de se poderem tirar quaisquer conclusões translacionais. Presentemente, o composto permanece estritamente para investigação

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.

laboratorial.

Fontes

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.
- 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.
- Revisões do grupo de Iqbal (2016, PMID 27400746) e relatórios Cognitive Vitality da ADDF (2025); artigos de RM de difusão de 2026 e aviso de retratação (PMID 42015030 para trabalho relacionado).
- Sínteses independentes de evidência (registo vialog.org 2026).
- Ligado: p21

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.

Todas as informações e produtos discutidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a utilização humana ou veterinária. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

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.