Informes publicados sobre ARA-290 (Cibinetide)

21 de octubre de 2026

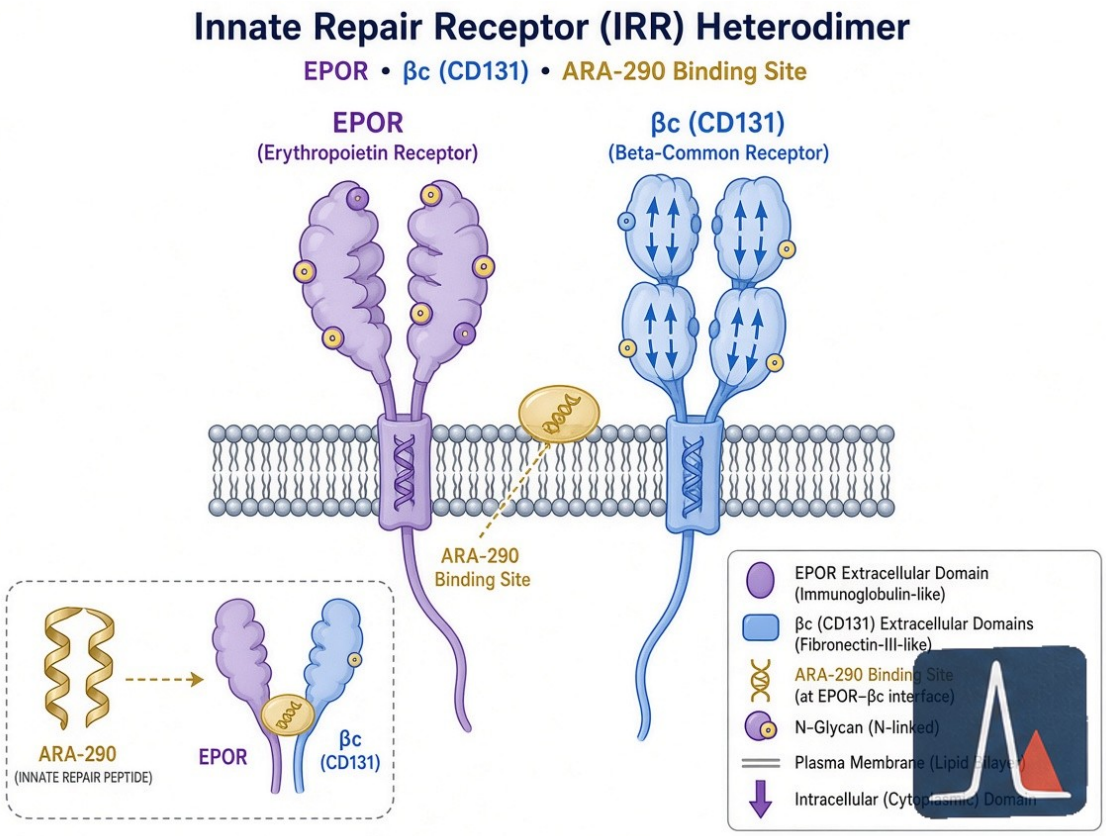
Los artículos indexados notificaron hallazgos de ARA-290 (cibinetide) en pequeños estudios clínicos de neuropatía en pacientes con sarcoidosis y diabetes de tipo 2 y en modelos preclínicos relacionados. Cada resumen indica el tipo de estudio y una limitación. Informar de un ensayo en humanos no constituye una orientación para utilizar el material de investigación. ARA-290 es exclusivamente para investigación de laboratorio.

Informes publicados sobre ARA-290 (Cibinetide)

Los artículos indexados de 2012–2017 y el trabajo preclínico posterior notificaron hallazgos de ARA-290 (cibinetide) en pequeños estudios clínicos de neuropatía que implicaban principalmente neuropatía de fibras pequeñas (SFN) asociada a sarcoidosis o neuropatía dolorosa de la diabetes de tipo 2, junto con modelos preclínicos de apoyo sobre lesión nerviosa, inflamación y reparación tisular. Cada registro que figura a continuación indica el tipo de estudio y una limitación extraída del artículo o del programa. Se trata únicamente de observaciones de la bibliografía indexada; ninguno de los registros se resume como orientación de uso. Informar de un ensayo en humanos no constituye una orientación para utilizar el material de investigación de ese modo. ARA-290 se ofrece exclusivamente para investigación de laboratorio.

ARA-290 es un péptido lineal de 11 aminoácidos diseñado a partir del dominio de superficie de la hélice B de la eritropoyetina. Se concibió para unirse de forma selectiva al receptor de reparación innata (IRR), un heterómero del receptor de eritropoyetina (EPOR) y del receptor β común (CD131), sin activar la señalización eritropoyética de la EPO de longitud completa. El trabajo preclínico sugirió que esta vía podría atenuar la inflamación y favorecer la reparación tisular. La teoría basada en datos de animales y células sugiere que la activación selectiva del IRR podría, de forma plausible, reducir la neuroinflamación o favorecer la reparación de fibras pequeñas en personas, aunque ello sigue siendo una extrapolación teórica a partir de modelos no humanos y no se ha confirmado en ensayos de resultados a gran escala en humanos.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.



El receptor de reparación innata (heterómero EPOR/beta común) es la diana propuesta de ARA-290 en modelos preclínicos.

Ensayo piloto de SFN en sarcoidosis (ensayo clínico piloto aleatorizado y doble ciego, 2012)

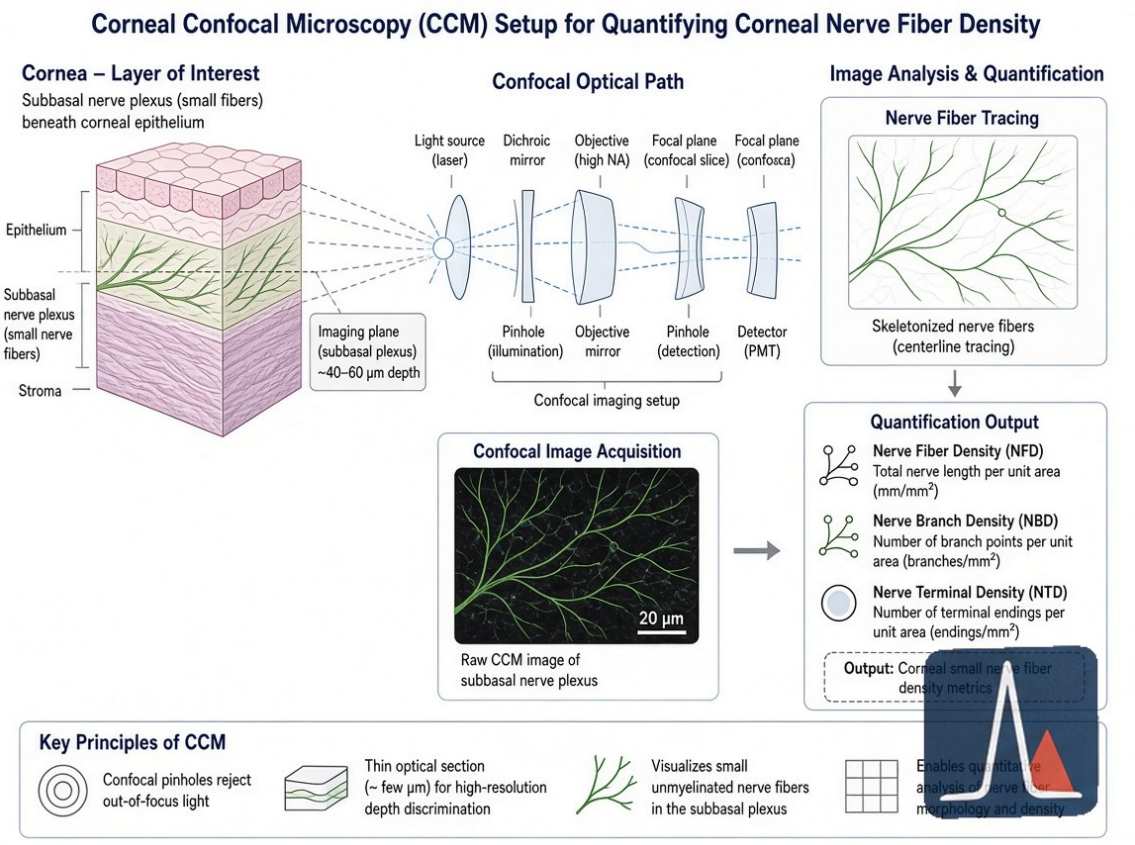
Un ensayo piloto de 2012, doble ciego y controlado con placebo (n=22), en pacientes con sarcoidosis y síntomas de neuropatía de fibras pequeñas administró 2 mg de ARA-290 intravenoso tres veces por semana durante cuatro semanas. El registro comunicó una reducción significativamente mayor de la puntuación de la Small Fiber Neuropathy Screening List (SFNSL) en el grupo de ARA-290 frente al placebo (Δ −11.5 ± 3.04 vs Δ −2.9 ± 3.34, $p < 0.05$) y mejoras en dominios seleccionados de dolor y de funcionamiento físico del SF-36. Las puntuaciones de intensidad del dolor y de fatiga del Brief Pain Inventory mejoraron de forma similar en ambos grupos. Las evaluaciones clínicas o de laboratorio no plantearon problemas de seguridad. Limitación: cohorte exploratoria reducida de un único grupo de investigación; el diseño piloto genera una amplia incertidumbre en torno a las estimaciones del tamaño del efecto y a su durabilidad. 1 2

Ensayo de pérdida de fibras nerviosas pequeñas asociada a la sarcoidosis (ensayo clínico ciego controlado con placebo, 2013)

Un estudio de 2013, ciego y controlado con placebo, incluyó a pacientes con pérdida de fibras nerviosas pequeñas asociada a la sarcoidosis y síntomas neuropáticos. Se comunicó que ARA-290 subcutáneo diario durante 28 días mejoraba los síntomas neuropáticos referidos por

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

los pacientes (reducción de la SFNSL ~28% frente a ~9% con placebo en la semana 5, p=0.005), aumentaba la densidad/área de fibras nerviosas corneales (mediana +14.5% o +185 µm² respecto al valor basal, p=0.022), modificaba los umbrales de sensibilidad térmica cutánea (aumento de los umbrales de dolor al frío y al calor) y aumentaba la distancia de la prueba de marcha de seis minutos (p=0.049). No se observaron acontecimientos adversos evidentes atribuibles al péptido. Limitación: tamaño muestral modesto (~38 participantes); el intervalo de tratamiento de 28 días es breve en relación con el curso temporal de la regeneración nerviosa, y la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas de la piel mostró solo una tendencia no significativa. La microscopía confocal corneal sirvió como criterio de valoración estructural sustituto. 3 4



La microscopía confocal corneal se utiliza como medida sustituta no invasiva de la densidad de fibras nerviosas pequeñas en los informes clínicos.

Ensayo de neuropatía dolorosa en diabetes de tipo 2 (ensayo clínico de fase 2, aleatorizado y controlado con placebo, 2015)

Un ensayo de fase 2 de 2015, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (~48 participantes con diabetes de tipo 2 y neuropatía dolorosa), administró 4 mg de ARA-290 subcutáneo o placebo a diario durante 28 días, con seguimiento hasta el día 56. El registro comunicó mejoras de la hemoglobina A1c y de los perfiles lipídicos a lo largo de la observación de 56 días, una reducción de las puntuaciones de síntomas neuropáticos del PainDetect (en particular hormigueo, dolor térmico y alodinia) y un aumento de la densidad de fibras nerviosas corneales en el subgrupo con valores basales bajos. No se identificaron posibles problemas de

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

seguridad. Limitación: cohorte reducida y observación a corto plazo; los cambios metabólicos fueron secundarios/exploratorios, y el estudio fue realizado principalmente por un único grupo de investigación vinculado al promotor. 5 6

Ensayo de sarcoidosis de fase 2b de rango de dosis (ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 2017)

Un ensayo multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de fase 2b y de búsqueda de dosis (n=64), en pacientes con pérdida de fibras nerviosas pequeñas asociada a sarcoidosis y dolor neuropático, evaluó dosis subcutáneas diarias de 1, 4 u 8 mg frente a placebo durante 28 días. El registro indicó que la dosis de 4 mg produjo un aumento estadísticamente significativo, corregido respecto al placebo, del área de fibras nerviosas corneales (criterio de valoración estructural principal, ~697 μm², p=0,012, correspondiente a un aumento de ~23 % respecto al valor basal) y un aumento de las fibras intraepidérmicas regenerativas positivas para GAP-43; estos cambios estructurales se correlacionaron con mejoras funcionales en la prueba de la marcha de 6 minutos. La intensidad del dolor disminuyó en todos los brazos, incluido el placebo. Limitación: la eficacia en el criterio de valoración principal se circunscribió a la dosis intermedia (respuesta a la dosis no monotónica); la reducción de la intensidad del dolor corregida respecto al placebo en el subgrupo con dolor basal de moderado a grave no alcanzó significación estadística (p=0,157). El programa fue patrocinado por una única empresa que posteriormente cesó su actividad; no se ha publicado ninguna confirmación de fase 3. 7 8

En los mismos registros aparecen resultados desfavorables y nulos. Las puntuaciones de dolor mejoraron a menudo de forma sustancial en los brazos de placebo, lo que limitó la separación en los criterios de valoración sintomáticos. La dosis de 4 mg fue eficaz en las métricas del nervio corneal en el ensayo de fase 2b, pero la dosis de 8 mg produjo un efecto numérico menor, y la dosis de 1 mg no fue significativa. Un ensayo abierto posterior de pequeño tamaño en edema macular diabético (n 9completados) no informó de ninguna mejora media de la agudeza visual, el grosor retiniano ni la sensibilidad retiniana, a pesar de algunas ganancias en los cuestionarios; el estudio se interrumpió de forma anticipada por problemas de suministro del fármaco. No se han identificado en la literatura indexada hasta 2026 ensayos de fase 3 amplios e independientes ni autorizaciones regulatorias para ninguna indicación. El desarrollo parece haberse estancado tras estos programas de fase temprana. La replicación independiente fuera de los investigadores originales vinculados a Leiden/Araim sigue siendo limitada.

Modelos preclínicos relacionados (múltiples estudios en roedores y células)

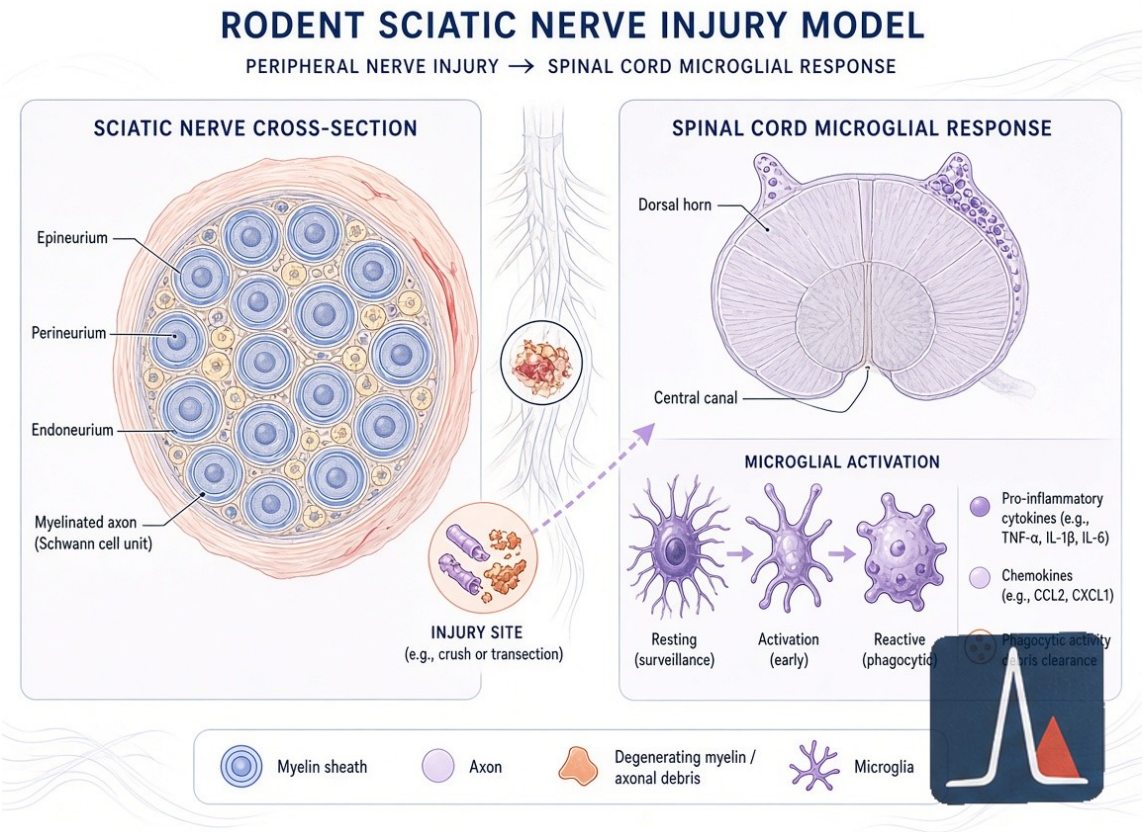
Los informes preclínicos, incluido un modelo de spared-nerve-injury en ratas y ratones y un estudio de 2025 de aplastamiento del nervio ciático en ratas, describieron un alivio rápido y duradero, asociado a ARA-290, de la alodinia mecánica y al frío (hasta 15–20 semanas tras una dosificación limitada), la supresión de la activación microglial espinal y la inhibición del inflamasoma NLRP3 en células de Schwann mediante la reducción de la fosforilación de NF-κB y de las ROS. Los efectos estuvieron ausentes en animales knockout para el receptor β común, lo que respalda la mediación por IRR. Modelos adicionales (inflamación cardíaca en ratas de edad avanzada, colitis experimental, isquemia-reperfusión renal, periodontitis apical en ratones

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

mediante modulación de SIRT1/NF-κB/IL-1β y retinopatía inducida por oxígeno) informaron de una reducción de las citocinas inflamatorias, de la preservación de la integridad tisular y de mejoras funcionales. Limitación: todas son observaciones en animales o in vitro; los resultados conductuales, histológicos y moleculares en modelos de roedores de lesión aguda o de enfermedades específicas tienen una relevancia incierta para la neuropatía crónica de fibras pequeñas humana o la sarcoidosis. La traslación no se ha establecido en estudios confirmatorios en humanos. 9 10

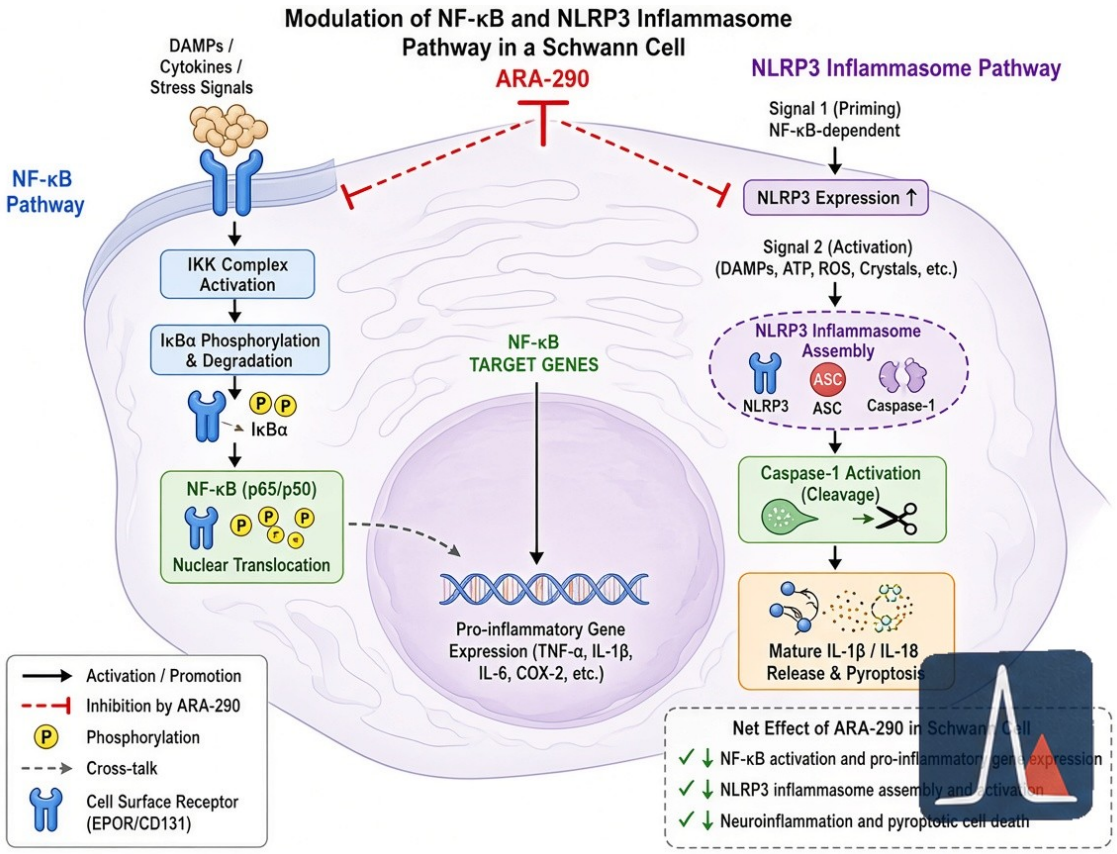
Estas observaciones preclínicas hacen plausible que la activación selectiva de IRR pudiera modular la neuroinflamación o favorecer procesos de reparación en personas, pero ello sigue siendo una posibilidad teórica no respaldada por datos de resultados clínicos a gran escala.

Las limitaciones comunes de todo el programa clínico incluyen tamaños muestrales pequeños (22–64 participantes), duraciones de tratamiento breves (habitualmente 28 días o 4 semanas), el uso de criterios de valoración de imagen subrogados (microscopía confocal corneal), la participación del patrocinador en múltiples ensayos y la ausencia de seguimiento a largo plazo o de replicación independiente. Los registros señalan de forma sistemática la ausencia de señales de seguridad importantes en las poblaciones evaluadas, pero los estudios no tenían potencia suficiente para detectar acontecimientos adversos raros. No se destacaron efectos hematológicos desfavorables (en consonancia con el diseño no eritropoyético).



Los modelos preclínicos de lesión nerviosa en roedores informaron de una reducción de la alodinia y de una modulación de la inflamación tras la exposición a ARA-290.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.



Informes preclínicos recientes relacionan ARA-290 con la regulación a la baja de NF-kB, NLRP3 y las citocinas proinflamatorias.

Fuentes

• Heij L, Niesters M, Swartjes M, et al. Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis patients with symptoms of small fiber neuropathy: a randomized, double-blind pilot study. *Mol Med*. 2012;18(1):1430-1436. doi:10.2119/molmed.2012.00332. PMID: 23168581. (Clinical pilot.)
• Dahan A, Brines M, et al. ARA 290 improves symptoms in patients with sarcoidosis-associated small nerve fiber loss and increases corneal nerve fiber density. *Mol Med*. 2013;19:334-345. doi:10.2119/molmed.2013.00122. PMID: 24136731. PMC3883966. (Blinded clinical trial.)
• Brines M, Dunne AN, et al. ARA 290, a nonerythropoietic peptide engineered from erythropoietin, improves metabolic control and neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes. *Mol Med*. 2015;20(1):658-666. doi:10.2119/molmed.2014.00215. PMID: 25387363. (Phase 2 clinical trial.)
• Culver DA, Dahan A, Bajorunas D, et al. Cibinetide improves corneal nerve fiber abundance in patients with sarcoidosis-associated small nerve fiber loss and neuropathic pain. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(6):BIO52-BIO60. doi:10.1167/iovs.16-21291. (Phase 2b clinical trial.)
• Preclínica adicional: Winicki N, et al. (Front Cardiovasc Med, 2023) sobre la inflamación cardíaca en ratas de edad avanzada; artículos de 2025 sobre el inflamasoma NLRP3 en células de Schwann (Eur J Pharmacol / Int Dent J) y la vía SIRT1 en la periodontitis apical. Las revisiones narrativas (p. ej., Dahan et al., Pain Rep 2016; PMC5741312) resumen el mecanismo de IRR y el mismo conjunto reducido de ensayos en fase temprana.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

No se identificaron ensayos de fase 3 ni autorizaciones de comercialización en los registros indexados consultados a fecha de 2026. El informe recopila lo que indicaban los artículos; no contiene alegaciones de salud, información sobre dosificación ni recomendaciones de uso en personas o animales.

Vinculado: ara-290

Toda la información y los productos mencionados son exclusivamente para uso de laboratorio y de investigación. No para uso humano ni veterinario. No destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.

Toda la información y los productos tratados son exclusivamente para uso en laboratorio e investigación. No para uso humano ni veterinario. No están destinados a diagnosticar, tratar, curar ni prevenir ninguna enfermedad.