Informes publicados sobre Ara-290

24 de octubre de 2026

Los artículos indexados de células, animales y clínicos limitados describen Ara-290 como un péptido sintético del receptor innato de reparación estudiado para lecturas de fibras pequeñas e inflamatorias, distinto de los péptidos de modelos de lesión y tímicos ya resumidos, y esos

Informes publicados sobre Ara-290

Los artículos indexados de células, animales y clínicos limitados describen Ara-290 como un péptido sintético del receptor innato de reparación estudiado para lecturas de fibras pequeñas e inflamatorias, distinto de los péptidos de modelos de lesión y tímicos ya resumidos, y esos registros no establecen el uso de viales de investigación. Ara-290 es únicamente para investigación de laboratorio.

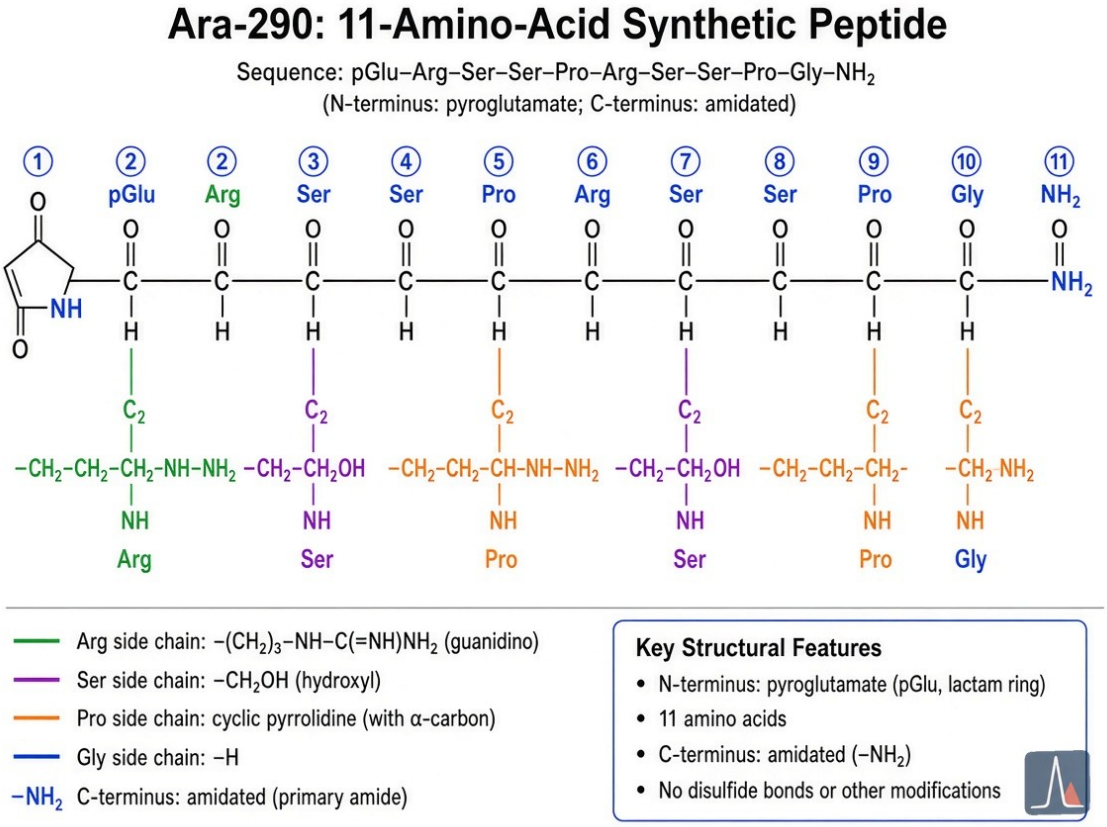
Identidad química y contexto del catálogo

Ara-290 (cibinetide, pHBSP, pyroglutamate helix B surface peptide) es un undecapéptido lineal sintético con la secuencia Pyr-Glu-Gln-Leu-Glu-Arg-Ala-Leu-Asn-Ser-Ser (o pE-Q-E-L-E-R-A-L-N-S-S). Tiene un peso molecular de aproximadamente 1,257 Da y se diseñó de forma racional a partir de los residuos orientados hacia el medio acuoso de la hélice B de la eritropoyetina humana (EPO). A diferencia de la EPO de longitud completa o de sus derivados hematopoyéticos, Ara-290 interacciona de forma selectiva con el receptor innato de reparación (IRR), un heterodímero del receptor de EPO (EPOR) y del receptor β común (βcR o CD131), sin activar el homodímero de EPOR que impulsa la producción de eritrocitos.

Esta selectividad evita efectos hematopoyéticos tales como el aumento del hematocrito. El péptido tiene una semivida plasmática muy breve (~2 minutos) y, no obstante, en múltiples estudios se ha descrito que desencadena una señalización posterior más duradera que implica JAK2/STAT, PI3K/Akt, la inhibición de NF-κB y la reducción de las especies reactivas de oxígeno (ROS) y de la activación del inflamasoma NLRP3. Se plantea la hipótesis de que estos mecanismos reprogramen un medio inflamatorio y lesivo para los tejidos hacia la resolución y la reparación.

El compuesto figura catalogado en Rierink como péptido de investigación en /compounds/ara-290 y se suministra exclusivamente para uso de laboratorio. Es distinto de los pentadecapéptidos gástricos estudiados en citoprotección y modelos de heridas, de los fragmentos de timosina estudiados por su unión a la actina o la modulación inmunitaria, y de los péptidos de origen mitocondrial estudiados para la homeostasis metabólica.

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.



Estructura química de Ara-290 (pHBSP), el péptido de 11 residuos modelado a partir de la hélice B de la eritropoyetina.

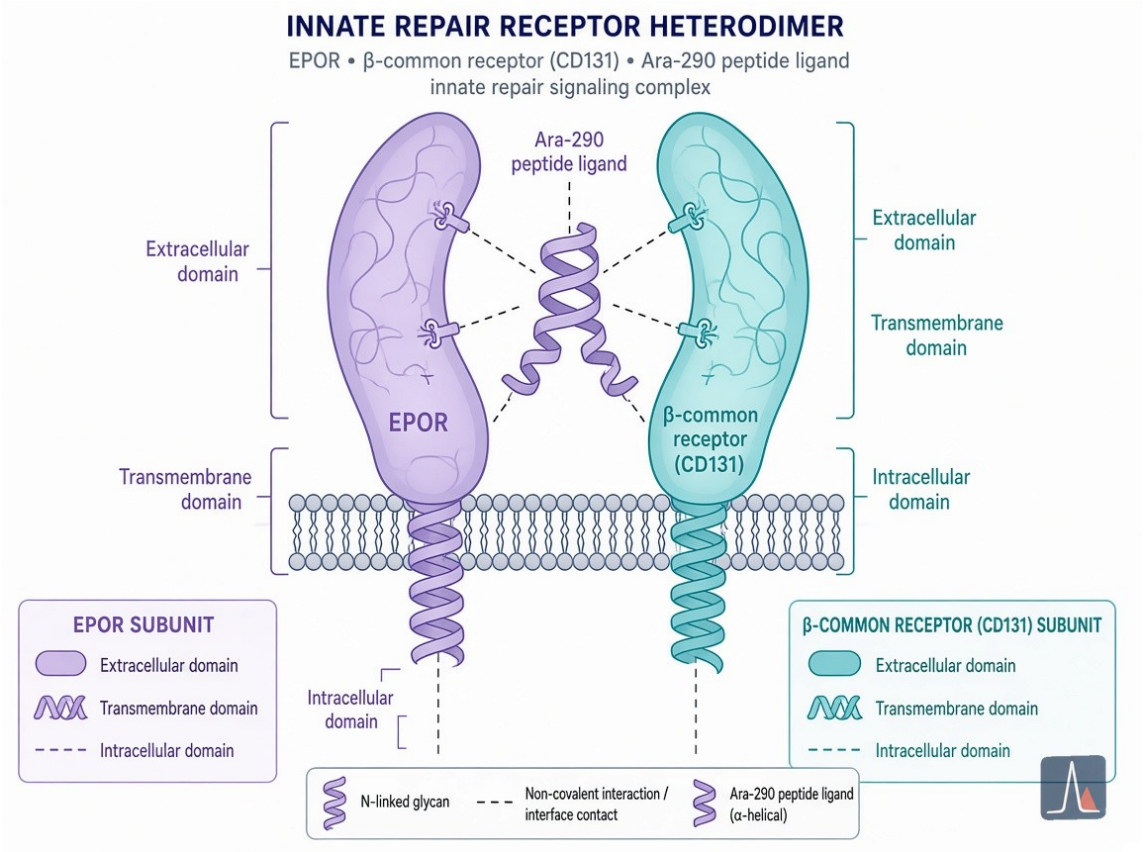
Descubrimiento fundacional y estudios in vitro de activación del IRR (artículos in_vitro y metodológicos, 2008–2015)

El informe fundacional de Brines y colaboradores (2008) describió el diseño de péptidos no eritropoyéticos basado en la estructura tridimensional de la hélice B de la EPO. Mediante ensayos in vitro de unión y de protección celular, demostraron que una secuencia de 11 aminoácidos correspondiente a la cara acuosa de la hélice B activaba la señalización protectora tisular sin estimular los progenitores eritroides. Trabajos in vitro posteriores en líneas celulares de macrófagos (p. ej., J774) mostraron que Ara-290 suprimía la activación de NF-κB inducida por TNF-α y la expresión posterior de citocinas inflamatorias de manera dependiente de βcR.

Estos estudios establecieron que el IRR permanece normalmente silente en el tejido sano, pero se regula al alza con rapidez en los lugares de lesión o inflamación, donde la unión del ligando desplaza el fenotipo celular de proinflamatorio a reparador. Experimentos adicionales de cultivo celular en células epiteliales tubulares renales, células endoteliales, cardiomiocitos y células de Schwann demostraron una reducción de la apoptosis, una menor producción de ROS y la preservación de la función mitocondrial bajo factores de estrés tales como la lesión oxidativa o el desafío con citocinas. Un estudio in_vitro de 2025 con células de Schwann primarias de rata tras la simulación de aplastamiento del nervio ciático informó de que Ara-290 (y EPO) inhibía el ensamblaje del inflamasoma NLRP3 mediante una reducción de la fosforilación de NF-κB y de ROS, lo que proporciona un mecanismo celular plausible para atenuar la neuroinflamación.

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.

Entre las limitaciones de estos informes fundacionales figuran una fuerte dependencia de líneas celulares inmortalizadas, concentraciones suprafisiológicas en algunos ensayos y una replicación independiente limitada fuera de la red de investigación original. Ningún dato en células humanas contradice la direccionalidad antiinflamatoria, pero la traslación a entornos tisulares complejos requiere los datos en animales que se revisan a continuación.



Representación esquemática del receptor innato de reparación (IRR = heterodímero EPOR/βcR) y de la activación selectiva por Ara-290.

Modelos animales preclínicos de neuropatía, inflamación y protección de órganos (artículos en animales, 2009–2026)

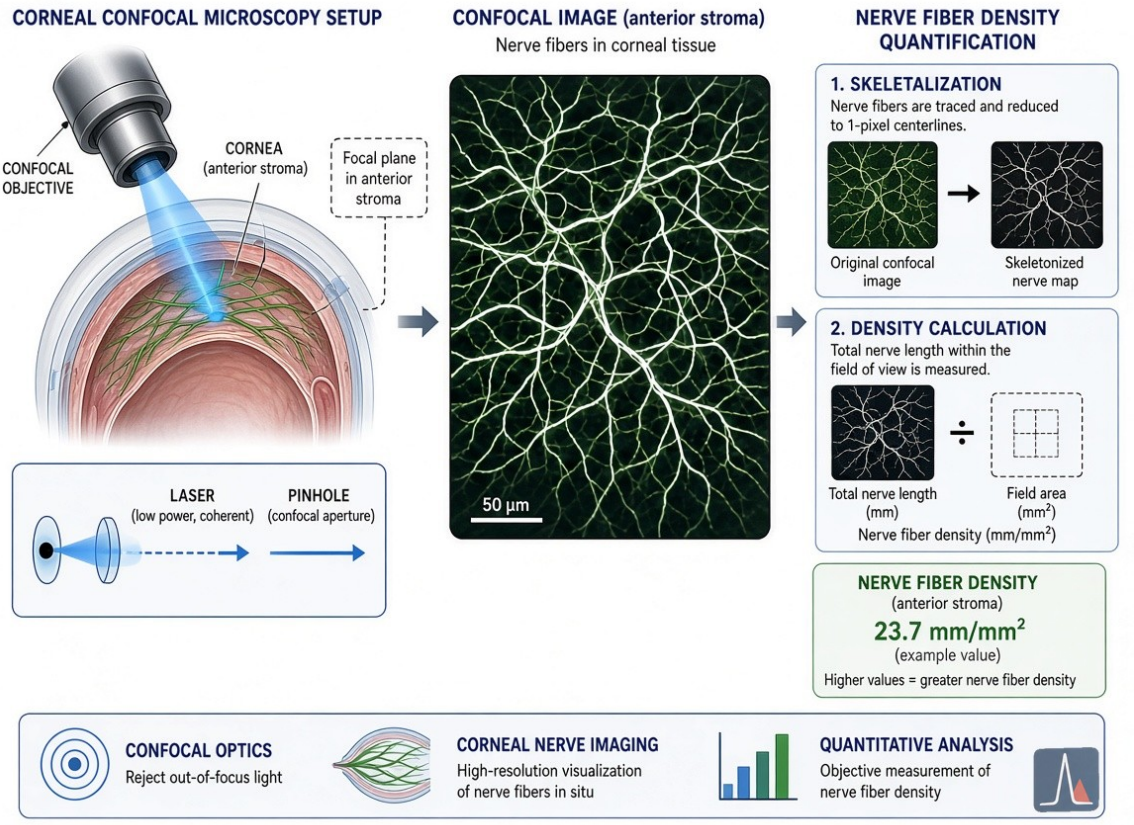
Diversos modelos de roedores han examinado Ara-290 en la neuropatía. En los modelos de spared-nerve-injury (SNI) y de aplastamiento del nervio ciático en ratones y ratas, la administración a corto plazo produjo un alivio rápido y duradero (hasta 15–20 semanas) de la alodinia mecánica y al frío. Estos efectos estuvieron ausentes en los animales βcR-knockout, lo que respalda la dependencia de IRR. Los análisis histológicos y transcriptómicos mostraron una reducción de la activación microglial de la médula espinal y niveles más bajos de citocinas proinflamatorias. Un estudio de 2025 sobre lesión del nervio ciático en rata confirmó la inhibición del inflamasoma NLRP3 en las células de Schwann, una menor infiltración de macrófagos y una recuperación funcional acelerada.

Se han descrito modelos más amplios de inflamación y de protección de órganos. En los modelos de progresión de heridas por quemadura, Ara-290 limitó la trombosis microvascular secundaria y la necrosis. Los modelos de isquemia-reperfusión renal y de nefrotoxicidad 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.

cisplatino mostraron una filtración glomerular preservada, una apoptosis tubular reducida y puntuaciones de fibrosis más bajas. Los estudios cardíacos son destacables: en ratas Fischer 344 × Brown Norway de edad avanzada, la administración crónica de Ara-290 (diseño integrado longitudinal/transversal de 15 meses) atenuó los aumentos relacionados con la edad de la relación no miocito/miocito cardíaca, la infiltración leucocitaria, la activación de NF-κB y las citocinas proinflamatorias, al tiempo que potenció la autofagia de los cardiomiocitos y redujo la acumulación de lipofuscina. También preservó el peso corporal y redujo los marcadores de fragilidad al final de la vida. Los modelos de miocardiopatía dilatada posterior al infarto de miocardio informaron de forma similar de una remodelación reducida y una reserva sistólica mejorada.

Los modelos metabólicos y diabéticos han mostrado, en algunos informes, una mejor sensibilidad a la insulina y una mayor supervivencia de las células de los islotes, aunque un subconjunto de artículos metabólicos iniciales fue retractado posteriormente por duplicación de imágenes. En conjunto, la bibliografía en animales apunta de forma consistente hacia una reprogramación de la inflamación mediada por IRR hacia la resolución y una reparación estructural modesta. Las limitaciones recurrentes incluyen tamaños de grupo reducidos en muchos estudios, pautas de dosificación variables, el uso predominante de roedores machos jóvenes y resultados funcionales a largo plazo limitados más allá de 4–8 semanas en la mayoría de los experimentos de neuropatía. Los hallazgos positivos proceden en gran medida de grupos vinculados a los desarrolladores originales.



Esquema de la microscopía confocal corneal utilizada como sucedáneo no invasivo de la densidad nerviosa de fibras pequeñas en estudios clínicos.

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 clínicos aleatorizados limitados sobre neuropatía de fibras pequeñas y parámetros metabólicos (ensayos clínicos, 2012–2017)

Cuatro ensayos pequeños, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (total ~170 participantes) han evaluado Ara-290, principalmente en la neuropatía de fibras pequeñas asociada a sarcoidosis (SFN) o en la diabetes de tipo 2 (T2D) con neuropatía dolorosa. La duración del tratamiento fue uniformemente breve (4 semanas), y la mayoría de los estudios fueron patrocinados por Araim Pharmaceuticals, con autoría solapada del Leiden University Medical Center.

Heij et al. (2012, estudio piloto aleatorizado y doble ciego, n=22 pacientes con sarcoidosis y síntomas de SFN) administraron 2 mg de Ara-290 por vía intravenosa tres veces por semana durante 4 semanas. La puntuación principal de síntomas (Small Fiber Neuropathy Screening List, SFNSL) mejoró de forma significativamente mayor en el brazo de Ara-290 que con placebo (Δ –11.5 vs –2.9). Las puntuaciones de dolor y fatiga del Brief Pain Inventory mejoraron de forma similar en ambos grupos; los dominios de dolor y funcionamiento físico del SF-36 mostraron una mayor mejoría con Ara-290. No se observaron señales de seguridad ni cambios hematológicos. Limitaciones: muestra muy pequeña, duración breve, vía intravenosa y mejoría equivalente en algunos resultados comunicados por los pacientes.

Dahan et al. (2013, aleatorizado y controlado con placebo, pacientes con sarcoidosis y pérdida documentada de fibras nerviosas de pequeño calibre) emplearon una pauta subcutánea diaria durante 28 días. El grupo de Ara-290 comunicó una mayor mejoría de los síntomas neuropáticos, mostró un aumento estadísticamente significativo de la densidad de fibras nerviosas corneales (CNFD) medida mediante microscopia confocal corneal in vivo (un sustituto de la regeneración de fibras de pequeño calibre), presentó una sensibilidad cutánea a la temperatura alterada y obtuvo un mejor rendimiento en la prueba de la marcha de 6 minutos. La densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en las biopsias cutáneas no cambió de forma significativa. No se produjeron acontecimientos adversos graves.

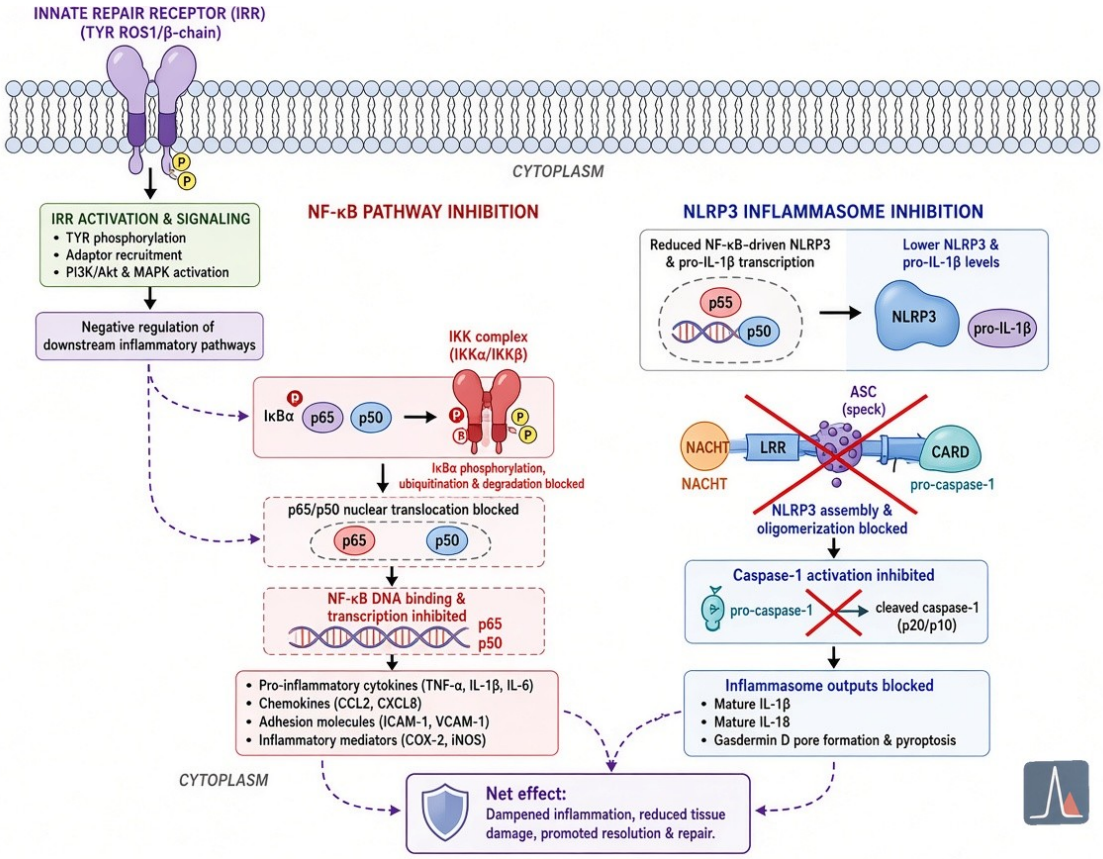
Brines et al. (2015, fase 2, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, pacientes con T2D y neuropatía dolorosa) administraron 4 mg por vía subcutánea al día durante 28 días, con un seguimiento de 28 días. La HbA1c y los perfiles lipídicos mejoraron en el brazo de Ara-290 y el beneficio persistió hasta el día 56; las puntuaciones de síntomas neuropáticos del PainDetect también mejoraron de forma significativa. Los sujetos con una CNFD basal situada más de una desviación estándar por debajo de lo normal mostraron un aumento significativo de la densidad de fibras nerviosas corneales, mientras que el grupo placebo no. No se identificaron problemas de seguridad. Este ensayo aporta los datos de señal metabólica más claros entre los informes clínicos.

Culver et al. (2017, fase 2b, aleatorizado y de búsqueda de dosis, n=64 pacientes con sarcoidosis, pérdida de fibras de pequeño calibre y dolor) evaluaron 1, 4 u 8 mg por vía subcutánea al día durante 28 días. El criterio de valoración principal (cambio del área de fibras nerviosas corneales) alcanzó significación estadística solo en el grupo de 4 mg (aumento corregido por placebo de ~697 μm^2, p=0.012). Las fibras nerviosas intraepidérmicas en regeneración positivas para GAP-43 también aumentaron con 4 mg. El dolor neuropático mejoró en todos los brazos, incluido el placebo; la diferencia corregida por placebo en el dolor moderado a grave con 4 mg

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 alcanzó significación estadística (p=0.157). Las medidas funcionales y de calidad de vida mostraron tendencias a favor del tratamiento activo. De nuevo, no se observaron problemas importantes de seguridad ni efectos hematopoyéticos.

Un pequeño estudio abierto en edema macular diabético (2020) no demostró un beneficio claro en la agudeza visual. En el conjunto de los informes aleatorizados, la microscopia confocal corneal aportó la señal objetiva más constante de recrecimiento de fibras de pequeño calibre con la dosis óptima (4 mg), mientras que los resultados de dolor comunicados por los pacientes fueron más variables y a menudo mostraron una respuesta placebo considerable. Todos los ensayos fueron breves, incluyeron pacientes muy seleccionados y se realizaron dentro de una red de investigación limitada. No se han publicado ensayos confirmatorios de fase 3 hasta 2026.



Esquema simplificado de la vía que muestra la supresión mediada por IRR de NF-κB y del inflamasoma NLRP3 en células inflamatorias.

Revisiones recientes, síntesis mecanicistas y limitaciones recurrentes (artículos de revisión, 2015–2026)

Las revisiones de Brines y colaboradores (2015, Pharmacol Ther) sintetizaron datos farmacocinéticos/farmacodinámicos y propusieron que una breve activación de IRR desencadena un «interruptor molecular» que da lugar a programas antiinflamatorios y reparadores sostenidos a pesar de la breve semivida del péptido. Revisiones narrativas y de alcance posteriores (2016–2026) han destacado el potencial del agonismo de IRR para la neuropatía, la inflamación cardíaca y la fragilidad relacionada con la edad, al tiempo que señalan el predominio de datos preclínicos de un único eje traslacional, tamaños muestrales

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.

clínicos reducidos (el mayor n=64), duraciones de tratamiento breves, la dependencia de criterios de valoración de imagen subrogados (métricas del nervio corneal) y una separación inconsistente del tratamiento activo respecto del placebo en los resultados primarios de dolor. Algunos artículos metabólicos y renales tempranos fueron retractados, lo que reduce la confianza en esas afirmaciones específicas. No ha aparecido ninguna replicación independiente a gran escala de la señal clínica de regeneración nerviosa. Las revisiones afirman de manera uniforme que, si bien la justificación preclínica es coherente y el perfil de seguridad a corto plazo es favorable en las poblaciones estudiadas, la base de evidencia sigue siendo preliminar y no respalda la aprobación regulatoria ni la traslación clínica habitual.

Contexto de la evidencia y limitaciones recurrentes

La literatura indexada presenta Ara-290 como un agonista selectivo de IRR capaz de modular fenotipos inflamatorios y de fibras pequeñas en modelos celulares y animales y de producir cambios medibles en la morfología del nervio corneal y en puntuaciones sintomáticas/metabólicas seleccionadas en ensayos humanos reducidos y de corta duración. Las señales estructurales objetivas (densidad/área de fibras del nervio corneal) parecen más consistentes que los informes subjetivos de dolor, que están confundidos por amplias respuestas al placebo típicas de los estudios de neuropatía. La amplitud preclínica es notable, aunque se concentra en un conjunto reducido de laboratorios; los datos clínicos se limitan a cuatro estudios pequeños de fase 2 que comparten autoría y patrocinio. No existen datos de seguridad, eficacia ni modificación de la enfermedad a largo plazo. La relación dosis-respuesta no ha sido lineal en todos los ensayos (4 mg a menudo supera a 8 mg en los criterios de valoración estructurales). El desarrollo parece haberse estancado sin confirmación de fase 3.

La teoría basada en la biología de IRR y en datos preclínicos de vías sugiere que la activación transitoria de este receptor podría, de forma plausible, desplazar los macrófagos tisulares y las células de Schwann hacia un estado proreparador en las personas, pero esto sigue siendo una extrapolación a partir de marcadores subrogados y no se ha evaluado de forma rigurosa en estudios en humanos independientes, de mayor duración y con potencia adecuada. Los investigadores deben interpretar el registro existente como generador de hipótesis para modelos de laboratorio de inflamación y de biología de fibras pequeñas, y no como evidencia definitiva de utilidad terapéutica. Será necesaria una replicación independiente futura con cohortes más amplias, un seguimiento más prolongado y criterios de valoración clínicos duros para esclarecer el potencial traslacional de este péptido.

Sources (selected primary and review literature with DOI/PMID where available): - Brines M et al. (2008). Nonerythropoietic tissue protective peptides… PNAS (foundational design). - Heij L et al. (2012). Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis… Mol Med. doi:10.2119/molmed.2012.00332. PMID: 23168581 (clinical pilot RCT). - Dahan A et al. (2013). ARA 290 improves symptoms… and increases corneal nerve fiber density. Mol Med. PMC3883966 (clinical RCT). - Brines M et al. (2015). ARA 290… improves metabolic control and neuropathic symptoms in T2D. Mol Med. PMC4365069 (clinical RCT). - Culver DA et al. (2017). Phase 2b corneal nerve fiber and pain outcomes (IOVS). - Brines M (2015). Flipping the molecular switch… long-lasting effects of non-erythropoietic peptide. Pharmacol Ther. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.02.005 (review). - Additional animal cardiac (Front Cardiovasc Med 2023), Schwann-cell NLRP3 (Eur J Pharmacol 2025), and scoping reviews up to 2026.

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.

Todos los estudios en humanos citados son investigaciones de fase 2 reducidas y de corta duración; ninguno establece la seguridad ni la eficacia para ninguna indicación terapéutica. Los materiales de este sitio se destinan únicamente a la investigación de laboratorio.

Fuentes

• Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis patients with symptoms of small fiber neuropathy: a randomized, double-blind pilot study, 2012. https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00332
• ARA 290 Improves Symptoms in Patients with Sarcoidosis-Associated Small Nerve Fiber Loss and Increases Corneal Nerve Fiber Density, 2013. https://doi.org/10.2119/molmed.2013.00122
• ARA 290, a Nonerythropoietic Peptide Engineered from Erythropoietin, Improves Metabolic Control and Neuropathic Symptoms in Patients with Type 2 Diabetes, 2015. https://doi.org/10.2119/molmed.2014.00215
• Estudio de fase 2b de ARA 290 sobre la densidad de fibras nerviosas corneales y los síntomas neuropáticos en la sarcoidosis, 2017. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29392190/
• A small erythropoietin derived non-hematopoietic peptide reduces cardiac inflammation, attenuates age associated declines in heart function and prolongs healthspan, 2023. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1096887
• Flipping the molecular switch for innate protection and repair of tissues: Long-lasting effects of a non-erythropoietic small peptide engineered from erythropoietin, 2015. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2015.02.005

Toda la información y los productos tratados se destinan únicamente a uso de laboratorio e 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.