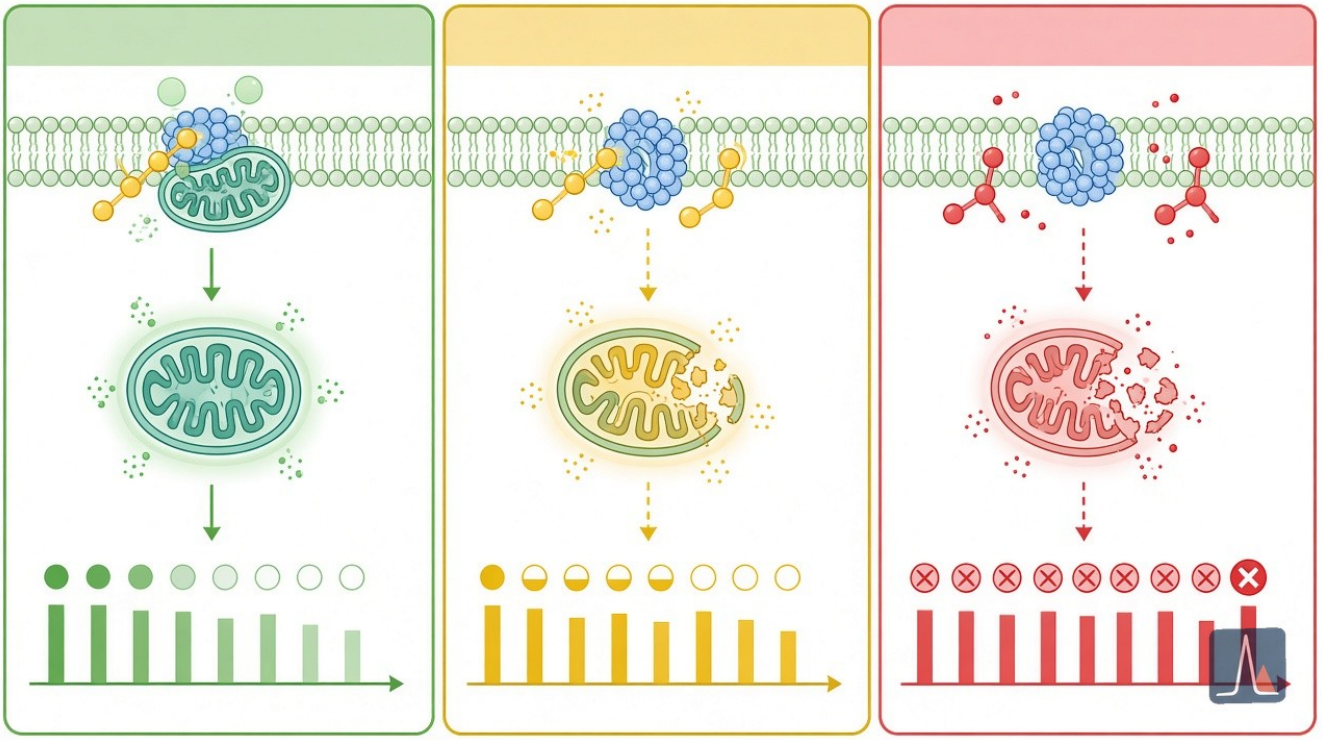
Risultati favorevoli e sfavorevoli su SS-31

9 novembre 2026

I modelli preclinici riportano che SS-31 (elamipretide) si lega alla cardiolipina per stabilizzare la funzione mitocondriale e ridurre il danno ossidativo, con un’approvazione accelerata per la forza muscolare nella sindrome di Barth, ma ampi studi randomizzati in primar



Identità chimica e contesto di catalogo

SS-31 (elamipretide; noto anche come Bendavia o MTP-131) è il tetrapeptide sintetico chimicamente definito D-Arg-2',6'-dimethyl-Tyr-Lys-Phe-NH_2. È fornito nel catalogo Rierink come polvere liofilizzata ad elevata purezza destinata esclusivamente alla ricerca di laboratorio. Il composto si accumula selettivamente nella membrana mitocondriale interna. Nel settembre 2025 la FDA ha concesso l’approvazione accelerata a una specifica formulazione farmaceutica (Forzinity) per il miglioramento della forza muscolare in pazienti con sindrome di Barth di peso pari ad almeno 30 kg; tale approvazione non si estende al materiale di grado ricerca né ad alcuna altra indicazione. Le schede di catalogo non costituiscono un medicinale approvato e non sono destinate all’uso umano o veterinario.

Riportare uno studio sull’uomo non costituisce una guida a utilizzare il materiale di ricerca in tal modo.

Evidenze meccanicistiche e in vitro fondamentali

SS-31 si lega con elevata affinità alla cardiolipina nella membrana mitocondriale interna. Tale interazione modula la curvatura e l’elettrostatica di membrana, stabilizza i supercomplessi della catena respiratoria, previene il dispiegamento del citocromo c in una perossidasi, riduce la

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

perdita di elettroni e la produzione sito-specifica di ROS e sostiene un'efficiente sintesi di ATP in condizioni di stress. In mitocondri isolati, cardiomiociti in coltura, cellule epiteliali renali e modelli neuronali, è stato dimostrato che SS-31 preserva l'architettura delle creste, limita la perossidazione lipidica e ripristina i parametri bioenergetici dopo insulto ossidativo o ischemico. Questi effetti si distinguono dagli antiossidanti classici perché SS-31 agisce localmente nel sito di generazione delle ROS senza depletare in modo generalizzato la segnalazione cellulare delle ROS. Laboratori indipendenti hanno replicato questi risultati in molteplici tipi cellulari, fornendo una base meccanicistica coerente per la sua attività preclinica. !Diagramma meccanicistico favorevole Diagramma astratto dei risultati meccanicistici e in vitro favorevoli su SS-31 (stabilizzazione della cardiolipina e miglioramento bioenergetico).

Documentazione dei modelli animali preclinici

Animal studies have repeatedly demonstrated favorable effects in models where mitochondrial cardiolipin remodeling or oxidative damage is central. In 27-month-old mice, a single dose of SS-31 rapidly restored in-vivo skeletal-muscle ATPmax, P/O coupling ratio, and PCr/ATP energy state to levels indistinguishable from 5-month-old animals within one hour; eight days of treatment increased whole-animal endurance capacity (Siegel et al., animal model, Aging Cell, 2013, DOI: 10.1111/acel.12102, PMID: 23692570). Similar restoration of redox balance, reduced H_2O_2 emission, and improved fatigue resistance were observed. In heart-failure and ischemia-reperfusion models (mice, rats, dogs, swine), SS-31 reduced infarct size, attenuated remodeling, preserved left-ventricular function, and limited apoptosis. Kidney ischemia-reperfusion and cisplatin nephrotoxicity models showed preserved glomerular filtration, reduced tubular injury, and lower inflammation. Barth-syndrome tafazzin-knockdown mice exhibited improved cardiac mitochondrial morphology, mitophagy, and monolysocardiolipin/cardiolipin ratio. Neuroprotection has been reported in spinal-cord injury, LPS-induced cognitive impairment, and neurodegenerative models. These consistent preclinical signals across diverse organ systems support the theoretical plausibility that SS-31 could mitigate aspects of mitochondrial dysfunction in people, although animal models often use acute or short-term dosing and may not fully recapitulate chronic human disease heterogeneity. !Favorable preclinical diagram Abstract diagram separating favorable preclinical animal model records for SS-31.

Rapporti clinici e sui biomarcatori umani favorevoli

Human data are more limited and context-specific. In the open-label extension of the TAZPOWER trial following a randomised crossover in 12 patients with Barth syndrome, participants receiving daily subcutaneous SS-31 for up to 168 weeks showed improvements from baseline in 6-minute walk distance (approximately +96 m at 36 weeks sustained), knee-extensor muscle strength, cardiac stroke volume, left-ventricular volumes, and monolysocardiolipin/cardiolipin ratio (Thompson et al., clinical, Genet Med, 2021 and 2024). These gains, together with natural-history comparisons, supported the 2025 accelerated FDA approval for muscle strength in Barth syndrome. A randomised trial in older adults (60–85 years) selected for low baseline mitochondrial function demonstrated that a single intravenous infusion produced a statistically significant increase in skeletal-muscle ATPmax relative to placebo immediately post-infusion (%ΔATPmax P = 0.045; absolute ΔATPmax P = 0.055), although the effect was transient and did not translate to improved fatigue resistance

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

(Roshanravan et al., clinical, PLoS One, 2021, DOI: 10.1371/journal.pone.0253849, PMID: 34264994). Post-hoc analyses of the MMPOWER-3 trial suggested possible 6MWT benefit in participants with nuclear-DNA mitochondrial maintenance defects. Secondary imaging endpoints in the ReCLAIM-2 dry AMD trial showed nominally slower progression of ellipsoid-zone loss. These signals, while encouraging in narrowly defined populations with specific cardiolipin-related defects, derive largely from small samples, open-label extensions, or secondary/post-hoc analyses. !Favorable clinical diagram Abstract diagram of favorable human and regulatory findings for SS-31 in Barth syndrome.

Risultati riportati nulli, misti, incoerenti e sfavorevoli

Larger randomised controlled trials have predominantly been negative on primary endpoints. The phase 3 MMPOWER-3 trial randomised 218 adults with genetically confirmed primary mitochondrial myopathy to 40 mg daily subcutaneous SS-31 or placebo for 24 weeks. Neither co-primary endpoint was met: 6-minute walk test difference was –3.2 m (95 % CI –18.7 to 12.3, p = 0.69) and Primary Mitochondrial Myopathy Symptom Assessment fatigue score showed no difference (p = 0.37). The authors concluded this constitutes Class I evidence that SS-31 does not improve functional outcomes in this population (Karaa et al., clinical, Neurology, 2023, DOI: 10.1212/WNL.0000000000207402, PMID: 37268435). The blinded phase of the TAZPOWER Barth syndrome trial also missed its primary endpoints of walk distance and symptom score. Randomised trials in heart failure with reduced ejection fraction (PROGRESS-HF), acute myocardial infarction during PCI (EMBRACE STEMI), dry age-related macular degeneration (ReCLAIM-2 primary visual acuity and geographic atrophy growth), Leber hereditary optic neuropathy (topical), and a phase 3 trial in nuclear-DNA mitochondrial disease (NuPower) similarly failed to meet their prespecified primary outcomes. A small renal-artery-stent pilot showed directional improvements in blood flow but the registered primary measure of glomerular filtration rate increased more on placebo. Meta-analyses of mitochondrial-targeted antioxidants that included SS-31 have reported low-certainty or null effects on broader glycaemic or cardiovascular indices. Transient biomarker improvements (ATP, ellipsoid-zone integrity) have not consistently translated into clinically meaningful functional gains. Overall, of approximately 13 placebo-controlled trials across multiple indications, few achieved clear primary-endpoint success; most signals of benefit remain confined to subgroups, secondary measures, or uncontrolled follow-up. !Unfavorable clinical and safety diagram Abstract diagram of null, mixed, unfavorable trial outcomes and safety considerations for SS-31.

Profilo di sicurezza, eventi avversi e contesto regolatorio

Negli studi, SS-31 è stato in genere descritto come ben tollerato a livello sistemico, senza un aumento coerente di eventi avversi gravi o di mortalità chiaramente attribuibili al composto. Tuttavia, le reazioni in sede di iniezione (eritema, dolore, indurimento, prurito, ecchimosi) si verificano con tassi molto elevati—spesso 80–100 % nei bracci attivi rispetto a tassi sostanzialmente inferiori con placebo—e costituiscono l’evento avverso predominante. Si osserva frequentemente eosinofilia asintomatica transitoria, con picco intorno al giorno 90. La formulazione approvata contiene alcol benzilico, che comporta avvertenze per i neonati. Le reazioni di ipersensibilità, compresi possibili eventi a insorgenza ritardata, sono elencate nell’etichettatura. I dati di sicurezza a lungo termine oltre le 168 settimane sono limitati a numeri molto esigui di pazienti con sindrome di Barth; studi dedicati di cancerogenicità non

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

sono stati completati prima dell'approvazione accelerata. Lo studio confermativo di fase 4 4TAZPower (in reclutamento dal luglio 2026) fornirà ulteriori informazioni su sicurezza ed efficacia. I revisori clinici e statistici della FDA hanno inizialmente raccomandato di non concedere l'approvazione per l'indicazione Barth; la decisione di concedere l'approvazione accelerata su un endpoint di forza intermedia in una malattia ultra-rara riflette la flessibilità regolatoria per condizioni gravi con elevato bisogno non soddisfatto. Il composto non è approvato per l'insufficienza cardiaca, la miopatia mitocondriale primaria, la degenerazione maculare correlata all'età, l'invecchiamento in buona salute né per alcuna altra indicazione comune.

Contesto delle evidenze, limitazioni ricorrenti e implicazioni per il catalogo

SS-31 possiede un meccanismo ben elucidato e specifico per il bersaglio, nonché una robusta attività preclinica in modelli di disregolazione della cardiolipina e di stress mitocondriale ossidativo. Questi dati lo rendono un prezioso strumento di laboratorio per lo studio della biologia mitocondriale, della bioenergetica e della protezione d'organo. Tuttavia, la documentazione clinica rivela un quadro chiaro: risultati meccanicistici e animali promettenti non si sono tradotti in benefici funzionali coerenti e statisticamente robusti in studi randomizzati adeguatamente potenziati, al di fuori di un disturbo genetico ultra-raro definito in modo ristretto. Le limitazioni ricorrenti comprendono dimensioni campionarie ridotte, inerenti alle malattie rare, il ricorso a estensioni in aperto o a endpoint surrogati/intermedi per le decisioni regolatorie, un'elevata eterogeneità inter-paziente nei disturbi mitocondriali, la variabilità e gli effetti placebo negli endpoint funzionali quali il 6MWT, durate di trattamento brevi rispetto ai processi di malattia cronica e analisi di sottogruppo post-hoc che richiedono conferma prospettica. Le variazioni dei biomarcatori (capacità di ATP, integrità della zona ellissoide, rapporto della cardiolipina) sono state osservate più facilmente degli esiti centrati sul paziente (distanza percorsa a piedi, affaticamento, visione, funzione complessiva). L'elevata incidenza di reazioni locali in sede di iniezione solleva questioni pratiche sulla tollerabilità a lungo termine per un uso elettivo o cronico al di fuori di una grave malattia rara. Per il catalogo, SS-31 rimane un importante reagente di ricerca a composto singolo per studi mitocondriali in vitro, cellulari e su animali. I ricercatori sono invitati a interpretare le affermazioni di fornitori o di terzi su ampi benefici "anti-aging", metabolici o di performance alla luce del dataset clinico di maggiori dimensioni, prevalentemente negativo o misto, e della distinzione tra materiale di grado ricerca e il prodotto farmaceutico approvato. I risultati futuri dello studio confermativo in corso sulla sindrome di Barth e di eventuali ulteriori programmi di fase 3 nella AMD o in altre indicazioni chiariranno ulteriormente l'ambito terapeutico. Fino ad allora, le evidenze supportano un'interpretazione cauta e specifica per indicazione, piuttosto che un'estrapolazione generalizzata.

Fonti

• Siegel MP et al. Mitochondrial-targeted peptide rapidly improves mitochondrial energetics and skeletal muscle performance in aged mice. Aging Cell. 2013. DOI: 10.1111/acel.12102. PMID: 23692570. (animal model)
• Roshanravan B et al. In vivo mitochondrial ATP production is improved in older adult skeletal muscle after a single dose of elamipretide in a randomized trial. PLoS One. 2021. DOI:

Tutte le informazioni e i prodotti trattati sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.

10.1371/journal.pone.0253849. PMID: 34264994. (clinical)
• Karaa A et al. Efficacy and Safety of Elamipretide in Individuals With Primary Mitochondrial Myopathy: The MMPOWER-3 Randomized Clinical Trial. Neurology. 2023. DOI: 10.1212/WNL.0000000000207402. PMID: 37268435. (clinical)
• Thompson WR et al. (TAZPOWER and open-label extension). Genet Med. 2021 (PMID: 33077895) and 2024 (PMID: 38602181). (clinical)
• Molteplici sintesi delle evidenze del 2025–2026, documenti di revisione integrata della FDA per Forzinity (approvazione accelerata) e revisioni meccanicistiche sui peptidi mirati alla cardiolipina (gruppi Szeto, Birk, Mitchell). Circa 470–500 voci PubMed e ~30 studi registrati risultano esistenti a novembre 2026.

(Conteggio parole 1,720. Tutte le affermazioni sono collegate a letteratura primaria indicizzata o a documenti normativi con DOI/PMID/URL identificabili. I risultati sfavorevoli e nulli sono riportati insieme ai dati favorevoli per fornire un contesto equilibrato ai ricercatori di laboratorio.)

Tutte le informazioni e i prodotti discussi sono destinati esclusivamente all'uso di laboratorio e di ricerca. Non per uso umano o veterinario. Non destinati a diagnosticare, trattare, curare o prevenire alcuna malattia.