Rapporti pubblicati su ARA-290 (Cibinetide)

21 ottobre 2026

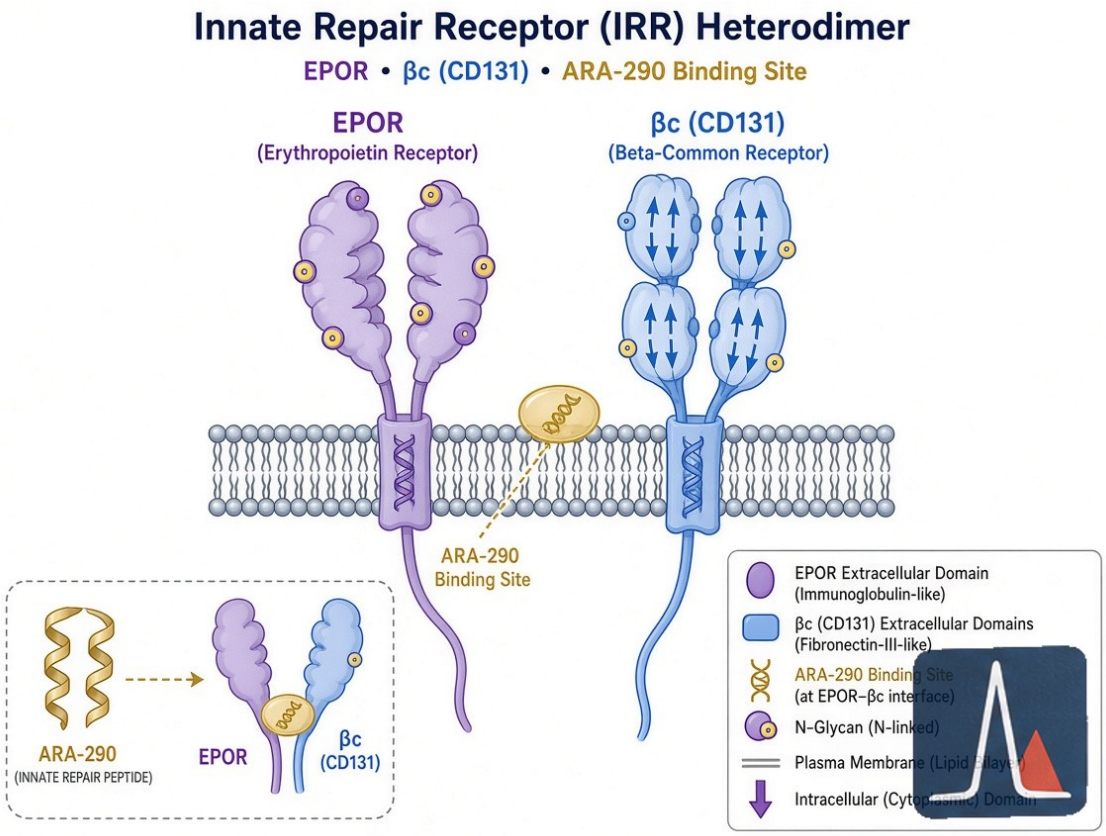
Articoli indicizzati hanno riportato risultati relativi ad ARA-290 (cibinetide) in piccoli studi clinici sulla neuropatia in pazienti con sarcoidosi e diabete di tipo 2 e in modelli preclinici correlati. Ogni sintesi indica il tipo di studio e una limitazione. Riportare uno studio clinico sull'uomo non costituisce una guida all'uso del materiale di ricerca. ARA-290 è destinato esclusivamente alla ricerca di laboratorio.

Rapporti pubblicati su ARA-290 (Cibinetide)

Articoli indicizzati del periodo 2012–2017 e successivi lavori preclinici hanno riportato risultati relativi ad ARA-290 (cibinetide) in piccoli studi clinici sulla neuropatia, riguardanti principalmente la neuropatia delle piccole fibre (SFN) associata a sarcoidosi o la neuropatia dolorosa del diabete di tipo 2, insieme a modelli preclinici di supporto su lesione nervosa, infiammazione e riparazione tissutale. Ogni scheda seguente indica il tipo di studio e una limitazione tratta dall'articolo o dal programma. Si tratta esclusivamente di osservazioni tratte dalla letteratura indicizzata; nessuna delle schede è sintetizzata come guida all'uso. Riportare uno studio clinico sull'uomo non costituisce una guida a usare in tal modo il materiale di ricerca. ARA-290 è offerto esclusivamente per la ricerca di laboratorio.

ARA-290 è un peptide lineare di 11 aminoacidi ingegnerizzato a partire dal dominio di superficie dell'elica B dell'eritropoietina. È stato progettato per interagire selettivamente con il recettore innato di riparazione (IRR), un eteromero del recettore dell'eritropoietina (EPOR) e del recettore β-common (CD131), senza attivare la segnalazione eritropoietica dell'EPO a lunghezza intera. Il lavoro preclinico ha suggerito che questa via potesse attenuare l'infiammazione e favorire la riparazione tissutale. Una teoria basata su dati animali e cellulari suggerisce che l'attivazione selettiva dell'IRR potrebbe plausibilmente ridurre la neuroinfiammazione o sostenere la riparazione delle piccole fibre nell'uomo, sebbene ciò resti un'estrapolazione teorica da modelli non umani e non sia stata confermata in studi di esito sull'uomo su larga scala.

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.



Il recettore innato di riparazione (eteromero EPOR/beta-common) è il bersaglio proposto di ARA-290 nei modelli preclinici.

Studio pilota sulla SFN nella sarcoidosi (studio clinico pilota randomizzato in doppio cieco, 2012)

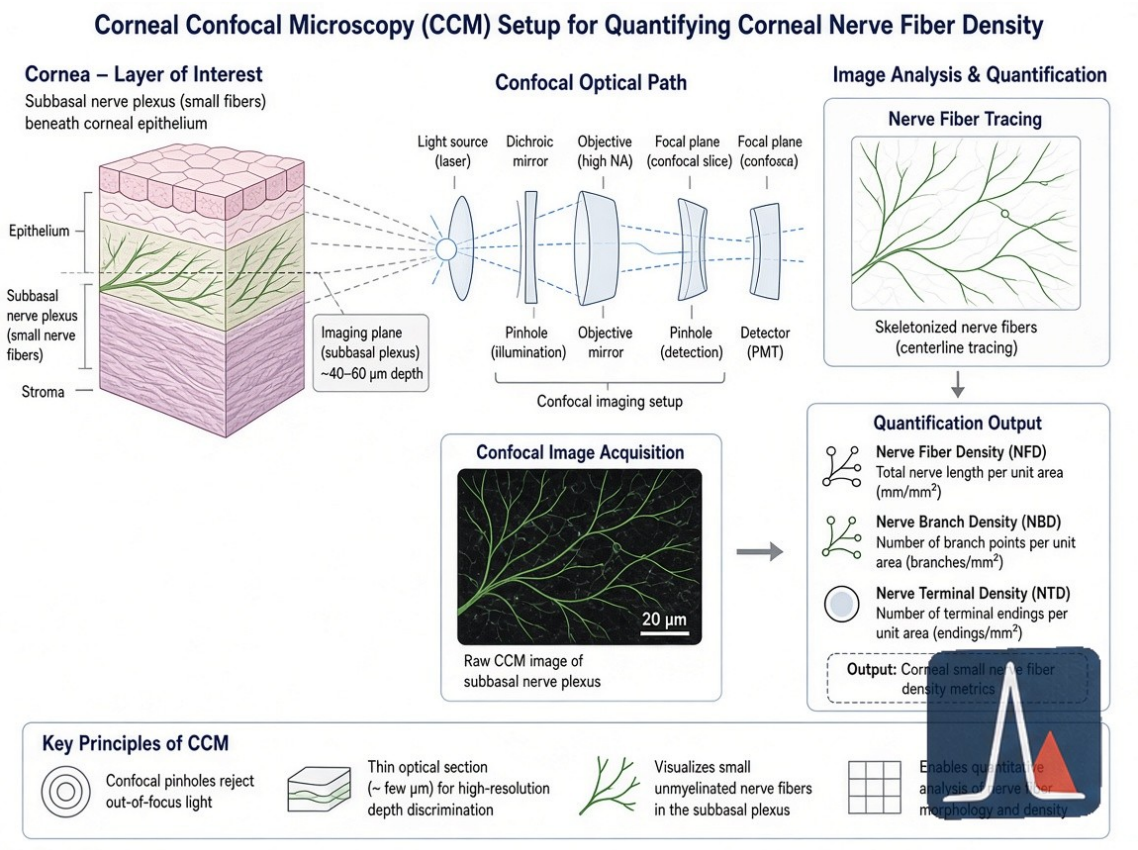
Uno studio pilota in doppio cieco, controllato con placebo, del 2012 (n=22) in pazienti con sarcoidosi e sintomi di neuropatia delle piccole fibre ha somministrato 2 mg di ARA-290 per via endovenosa tre volte alla settimana per quattro settimane. La documentazione ha riportato una riduzione significativamente maggiore del punteggio della Small Fiber Neuropathy Screening List (SFNSL) nel braccio ARA-290 rispetto al placebo ($\Delta -11.5 \pm 3.04$ vs $\Delta -2.9 \pm 3.34$, $p < 0.05$) e miglioramenti in domini selezionati del dolore e del funzionamento fisico della SF-36. I punteggi di intensità del dolore e di affaticamento del Brief Pain Inventory sono migliorati in modo simile in entrambi i gruppi. Le valutazioni cliniche o di laboratorio non hanno sollevato preoccupazioni di sicurezza. Limitazione: coorte esplorativa di piccole dimensioni proveniente da un singolo gruppo di ricerca; il disegno pilota comporta un'ampia incertezza sulle stime dell'entità dell'effetto e sulla durata. 1 2

Studio sulla perdita di fibre nervose di piccolo calibro associata a sarcoidosi (studio clinico in cieco controllato con placebo, 2013)

Uno studio in cieco, controllato con placebo, del 2013 ha arruolato pazienti con perdita di fibre nervose di piccolo calibro associata a sarcoidosi e sintomi neuropatici. È stato riportato che ARA-290 per via sottocutanea quotidiana per 28 giorni migliorava i sintomi neuropatici riferiti dai

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.

pazienti (riduzione SFNSL ~28% vs ~9% per il placebo alla settimana 5, p=0.005), aumentava la densità/area delle fibre nervose corneali (mediana +14.5% o +185 μm² rispetto al basale, p=0.022), modificava le soglie di sensibilità termica cutanea (aumento delle soglie del dolore al freddo e al caldo) e aumentava la distanza del test del cammino dei sei minuti (p=0.049). Non sono stati osservati eventi avversi evidenti attribuibili al peptide. Limitazione: dimensione campionaria modesta (~38 partecipanti); l'intervallo di trattamento di 28 giorni è breve rispetto al decorso temporale della rigenerazione nervosa, e la densità delle fibre nervose intraepidermiche cutanee ha mostrato solo una tendenza non significativa. La microscopia confocale corneale è stata utilizzata come endpoint strutturale surrogato. 3 4



La microscopia confocale corneale è utilizzata come misura surrogata non invasiva della densità delle fibre nervose di piccolo calibro nei resoconti clinici.

Studio sulla neuropatia dolorosa nel diabete di tipo 2 (studio clinico di fase 2 randomizzato controllato con placebo, 2015)

Uno studio di fase 2 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo del 2015 (~48 partecipanti con diabete di tipo 2 e neuropatia dolorosa) ha somministrato 4 mg di ARA-290 per via sottocutanea o placebo ogni giorno per 28 giorni, con follow-up fino al giorno 56. La documentazione ha riportato miglioramenti dell'emoglobina A1c e dei profili lipidici nell'osservazione di 56 giorni, punteggi ridotti dei sintomi neuropatici PainDetect (in particolare formicolio, dolore termico e allodinia) e un aumento della densità delle fibre nervose corneali nel sottogruppo con valori basali bassi. Non sono stati identificati potenziali problemi di sicurezza. Limitazione: coorte di piccole dimensioni e osservazione a breve termine; le variazioni

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.

metaboliche erano secondarie/esplorative e lo studio è stato condotto principalmente da un singolo gruppo di ricerca affiliato allo sponsor. 5 6

Studio di fase 2b di dose-ranging sulla sarcoidosi (studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, 2017)

Uno studio multicentrico di fase 2b, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo e di determinazione della dose (n=64), in pazienti con perdita di fibre nervose di piccolo calibro associata a sarcoidosi e dolore neuropatico, ha valutato dosi sottocutanee giornaliere di 1, 4 o 8 mg rispetto al placebo per 28 giorni. La documentazione indicava che la dose di 4 mg produceva un aumento statisticamente significativo, corretto per il placebo, dell'area delle fibre nervose corneali (endpoint strutturale primario, ~697 μm^2, p=0.012, corrispondente a un aumento di ~23% rispetto al basale) e un aumento delle fibre intraepidermiche GAP-43-positive in rigenerazione; tali modificazioni strutturali correlavano con miglioramenti funzionali al test del cammino di 6 minuti. L'intensità del dolore diminuiva in tutti i bracci, placebo compreso. Limitazione: l'efficacia sull'endpoint primario era confinata alla dose intermedia (risposta alla dose non monotona); la riduzione dell'intensità del dolore corretta per il placebo nel sottogruppo con dolore basale da moderato a grave non raggiungeva la significatività statistica (p=0.157). Il programma era sponsorizzato da una sola società che in seguito ha cessato l'attività; non è stata pubblicata alcuna conferma di Fase 3. 7 8

Risultati sfavorevoli e nulli compaiono nelle stesse documentazioni. I punteggi del dolore miglioravano spesso in modo sostanziale nei bracci placebo, limitando la separazione sugli endpoint sintomatici. La dose di 4 mg risultava efficace sulle metriche del nervo corneale nello studio di fase 2b, ma la dose di 8 mg produceva un effetto numerico minore e la dose di 1 mg non era significativa. Un successivo piccolo studio in aperto sull'edema maculare diabetico (n□ 9 completati) non riportava alcun miglioramento medio dell'acuità visiva, dello spessore retinico o della sensibilità retinica, nonostante alcuni miglioramenti ai questionari; lo studio è stato interrotto precocemente per problemi di approvvigionamento del farmaco. Nella letteratura indicizzata fino al 2026 non sono stati identificati ampi studi indipendenti di Fase 3 né approvazioni regolatorie per alcuna indicazione. Lo sviluppo appare essersi arrestato dopo questi programmi di fase precoce. La replicazione indipendente al di fuori degli investigatori originari collegati a Leiden/Araim resta limitata.

Modelli preclinici correlati (molteplici studi su roditori e su cellule)

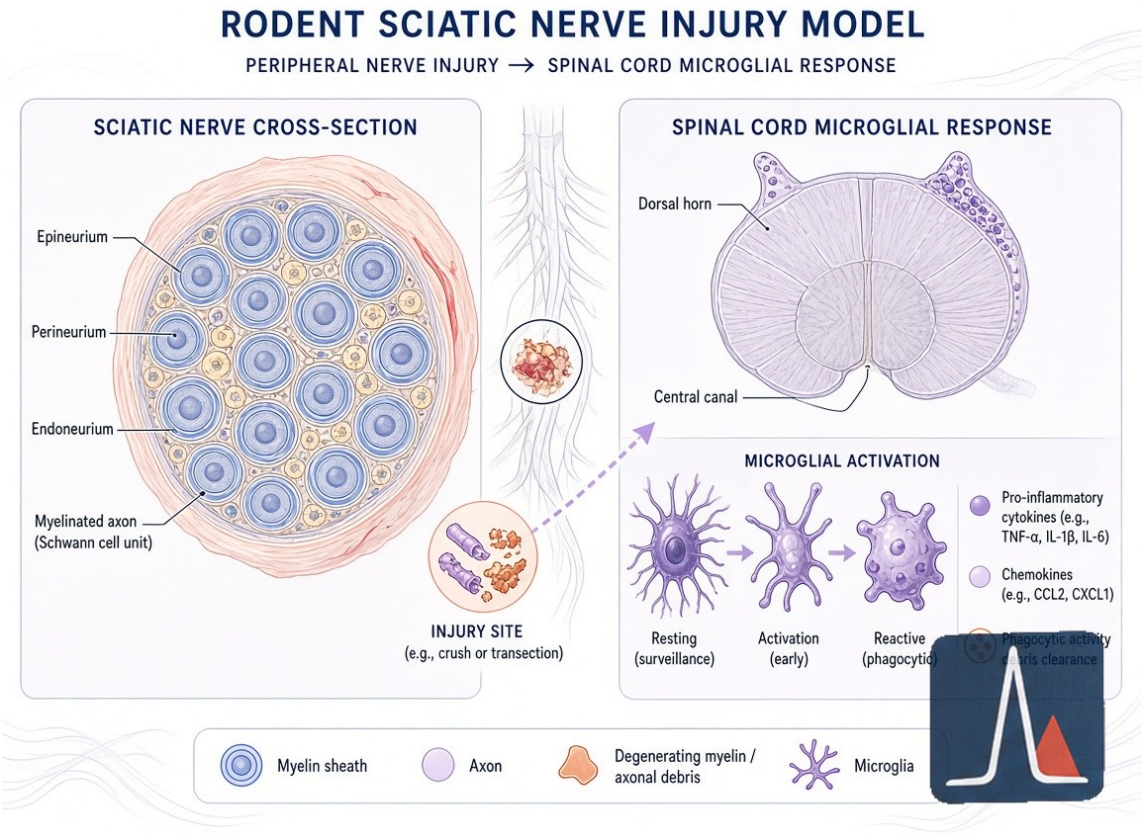
Le relazioni precliniche, compreso un modello di spared-nerve-injury nel ratto e nel topo e uno studio del 2025 di schiacciamento del nervo sciatico nel ratto, descrivevano un sollievo rapido e duraturo, associato ad ARA-290, dell'allodinia meccanica e al freddo (fino a 15–20 settimane dopo una somministrazione limitata), la soppressione dell'attivazione microgliale spinale e l'inibizione dell'inflammasoma NLRP3 nelle cellule di Schwann mediante riduzione della fosforilazione di NF-κB e dei ROS. Gli effetti erano assenti negli animali knockout per il recettore β-common, a sostegno della mediazione tramite IRR. Modelli aggiuntivi (infiammazione cardiaca nel ratto anziano, colite sperimentale, ischemia-riperfusione renale, parodontite apicale nel topo mediante modulazione di SIRT1/NF-κB/IL-1β e retinopatia indotta da ossigeno) riportavano riduzione delle citochine infiammatorie, integrità tissutale preservata e miglioramenti funzionali. Limitazione: si tratta esclusivamente di osservazioni su animali o in vitro; gli esiti

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.

comportamentali, istologici e molecolari nei modelli di roditori con lesione acuta o con malattia specifica hanno rilevanza incerta per la neuropatia cronica delle piccole fibre nell'essere umano o per la sarcoidosi. La traslazione non è stata stabilita in studi confermativi sull'essere umano. 9 10

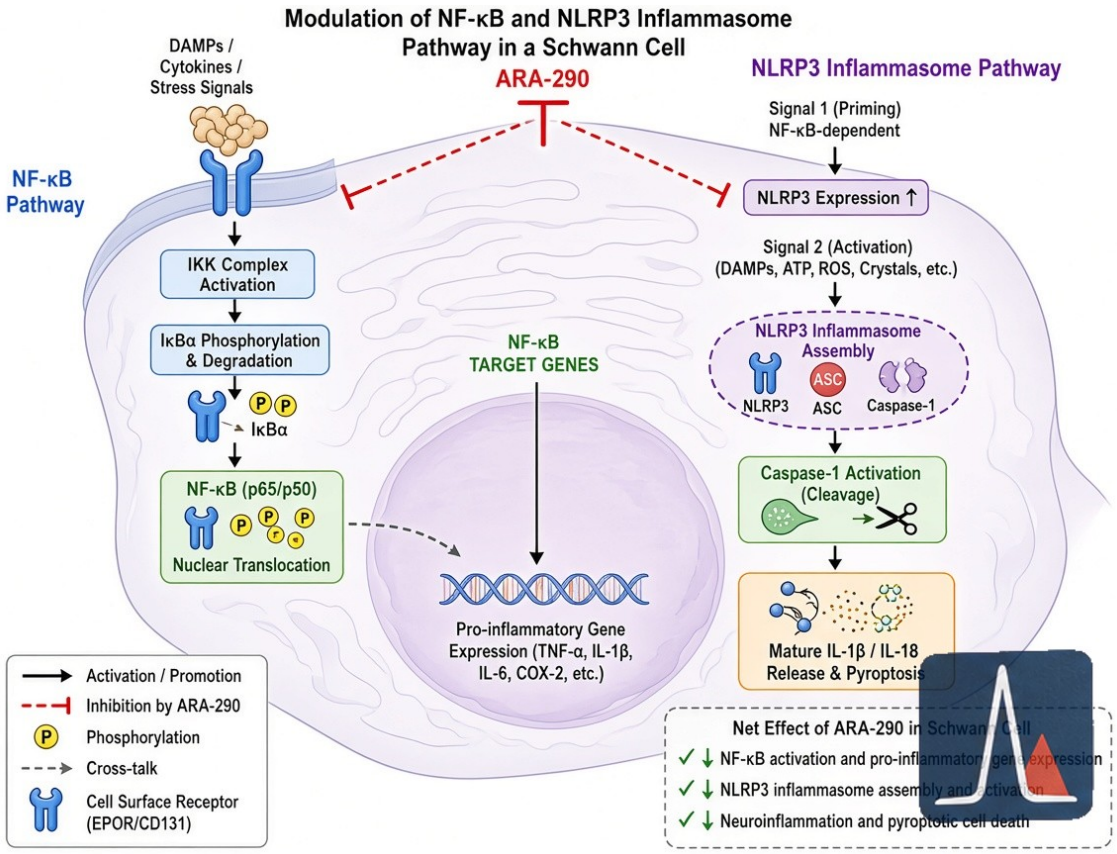
Queste osservazioni precliniche rendono plausibile che l'attivazione selettiva di IRR possa modulare la neuroinfiammazione o sostenere processi di riparazione nelle persone, ma ciò resta una possibilità teorica non supportata da dati di esito clinico su larga scala.

Le limitazioni comuni dell'intero programma clinico comprendono campioni di piccole dimensioni (22–64 partecipanti), brevi durate di trattamento (in genere 28 giorni o 4 settimane), l'uso di endpoint di imaging surrogati (microscopia confocale corneale), il coinvolgimento dello sponsor in più studi e l'assenza di follow-up a lungo termine o di replicazione indipendente. Le documentazioni rilevano in modo coerente l'assenza di segnali di sicurezza importanti nelle popolazioni esaminate, ma gli studi non avevano la potenza statistica necessaria per rilevare eventi avversi rari. Non sono stati evidenziati effetti ematologici sfavorevoli (in linea con il disegno non eritropoietico).



I modelli preclinici di lesione nervosa nel roditore riportavano riduzione dell'allodinia e infiammazione modulata dopo esposizione ad ARA-290.

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.



Recenti rapporti preclinici associano ARA-290 alla sottoregolazione di NF-kB, NLRP3 e delle citochine pro-infiammatorie.

Fonti

• 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.)
• Ulteriori dati preclinici: Winicki N, et al. (Front Cardiovasc Med, 2023) sull'infiammazione cardiaca nel ratto anziano; articoli del 2025 sull'inflammasoma NLRP3 nelle cellule di Schwann (Eur J Pharmacol / Int Dent J) e sulla via SIRT1 nella parodontite apicale. Le revisioni narrative (ad es. Dahan et al., Pain Rep 2016; PMC5741312) riassumono il meccanismo dell'IRR e lo stesso ristretto insieme di studi di fase iniziale.

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.

Nei registri indicizzati esaminati al 2026 non sono stati identificati studi di Fase 3 né autorizzazioni all’immissione in commercio. Il briefing raccoglie quanto affermato negli articoli; non contiene indicazioni sulla salute, informazioni sul dosaggio né raccomandazioni d’uso nelle persone o negli animali.

Collegato: ara-290

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.

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.