Rapporti pubblicati su Ara-290

24 ottobre 2026

Articoli indicizzati su cellule, animali e limitati studi clinici descrivono Ara-290 come un peptide sintetico del recettore innato di riparazione studiato per letture relative alle piccole fibre e all’infiammazione, distinto dai peptidi dei modelli di lesione e dai peptidi timici già illustrati, e ques

Rapporti pubblicati su Ara-290

Articoli indicizzati su cellule, animali e limitati studi clinici descrivono Ara-290 come un peptide sintetico del recettore innato di riparazione studiato per letture relative alle piccole fibre e all’infiammazione, distinto dai peptidi dei modelli di lesione e dai peptidi timici già illustrati, e tali registrazioni non stabiliscono l’uso dei flaconi di ricerca. Ara-290 è destinato esclusivamente alla ricerca di laboratorio.

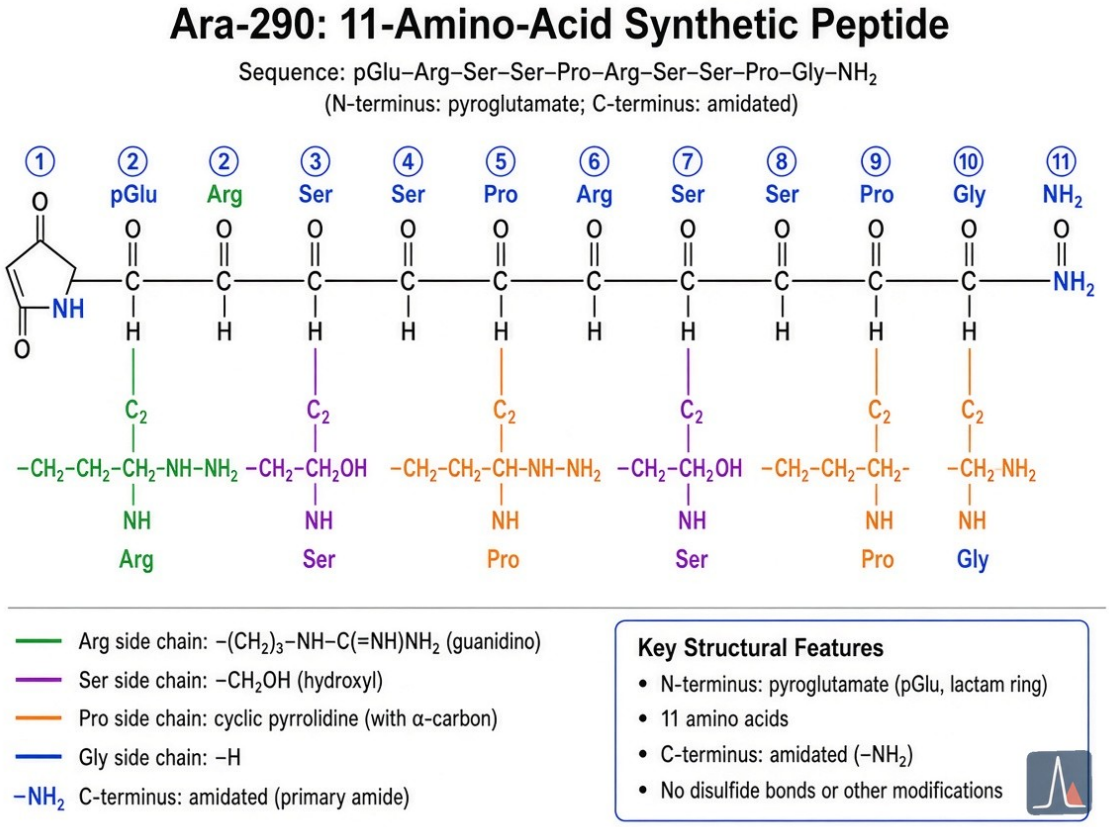
Identità chimica e contesto di catalogo

Ara-290 (cibinetide, pHBSP, pyroglutamate helix B surface peptide) è un undecapeptide lineare sintetico con la sequenza Pyr-Glu-Gln-Leu-Glu-Arg-Ala-Leu-Asn-Ser-Ser (o pE-Q-E-L-E-R-A-L-N-S-S). Ha un peso molecolare di circa 1,257 Da ed è stato progettato in modo razionale a partire dai residui rivolti verso la fase acquosa dell’elica B dell’eritropoietina umana (EPO). A differenza dell’EPO a lunghezza intera o dei suoi derivati ematopoietici, Ara-290 impegna selettivamente il recettore innato di riparazione (IRR), un eterodimero del recettore dell’EPO (EPOR) e del recettore β comune (βcR o CD131), senza attivare l’omodimero di EPOR che determina la produzione di globuli rossi.

Questa selettività evita effetti ematopoietici quali l’aumento dell’ematocrito. Il peptide ha un’emivita plasmatica molto breve (~2 minuti), ma in più studi è stato riportato che innesca una segnalazione a valle di più lunga durata che coinvolge JAK2/STAT, PI3K/Akt, l’inibizione di NF-κB e la riduzione delle specie reattive dell’ossigeno (ROS) e dell’attivazione dell’inflammasoma NLRP3. Si ipotizza che questi meccanismi riprogrammino un milieu infiammatorio e lesivo per i tessuti verso la risoluzione e la riparazione.

Il composto è catalogato presso Rierink come peptide di ricerca all’indirizzo /compounds/ara-290 ed è fornito esclusivamente per uso di laboratorio. È distinto dai pentadecapeptidi gastrici studiati nella citoprotezione e nei modelli di ferita, dai frammenti di thymosin studiati per il legame all’actina o la modulazione immunitaria e dai peptidi di origine mitocondriale studiati per l’omeostasi metabolica.

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.



Struttura chimica di Ara-290 (pHBSP), il peptide di 11 residui modellato sull'elica B dell'eritropoietina.

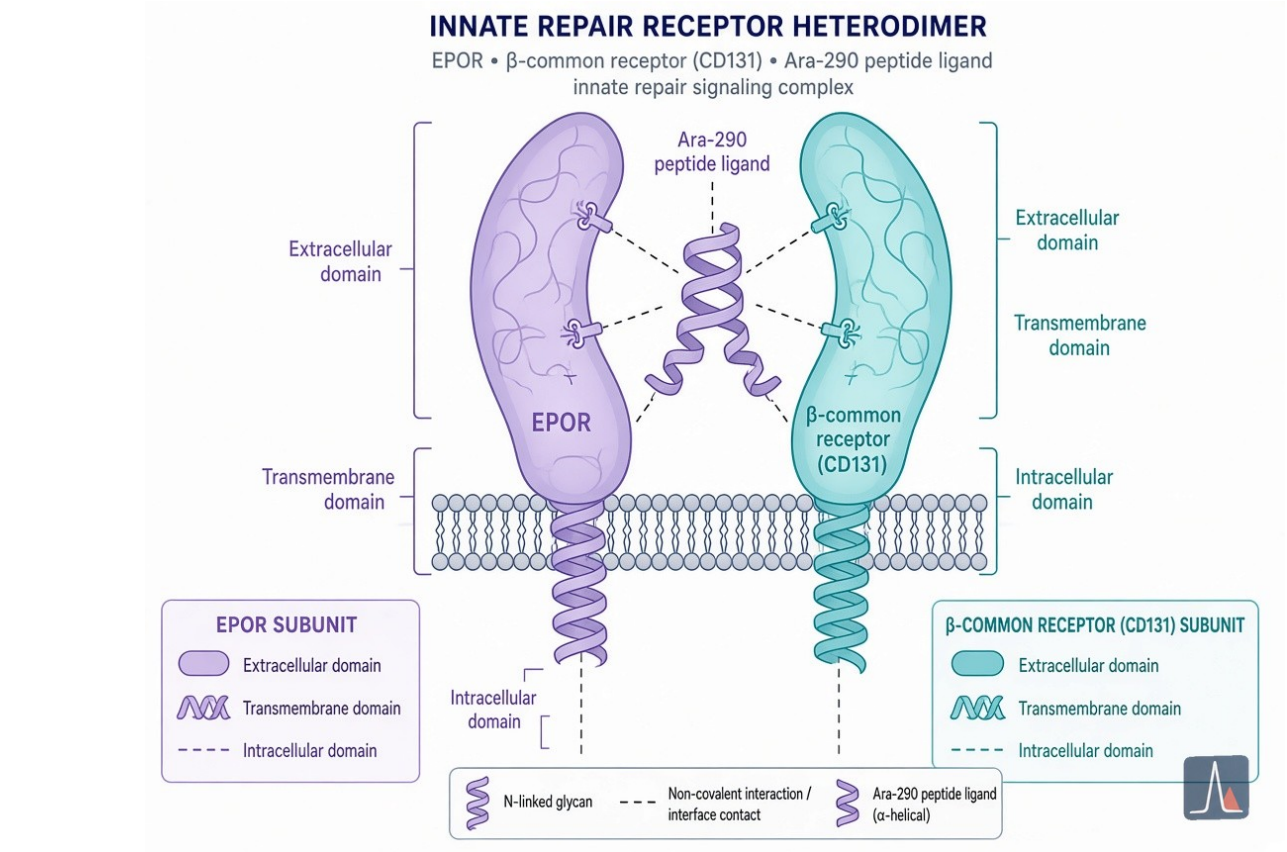
Scoperta fondativa e studi in vitro sull'attivazione dell'IRR (in_vitro e articoli di metodo, 2008–2015)

Il rapporto fondativo di Brines e colleghi (2008) ha descritto la progettazione di peptidi non eritropoietici basata sulla struttura tridimensionale dell'elica B dell'EPO. Mediante saggi di legame e di protezione cellulare in vitro, hanno dimostrato che una sequenza di 11 aminoacidi corrispondente alla faccia acquosa dell'elica B attivava la segnalazione di protezione tissutale senza stimolare i progenitori eritroidi. Successivi lavori in vitro su linee cellulari di macrofagi (ad es. J774) hanno mostrato che Ara-290 sopprimeva l'attivazione di NF-κB indotta da TNF-α e l'espressione a valle di citochine infiammatorie in maniera dipendente da βcR.

Questi studi hanno stabilito che l'IRR è tipicamente silente nel tessuto sano, ma viene rapidamente sovraregolato nei siti di lesione o infiammazione, dove l'impegno del ligando sposta il fenotipo cellulare da pro-infiammatorio a riparativo. Ulteriori esperimenti in coltura cellulare su cellule epiteliali tubulari renali, cellule endoteliali, cardiomiociti e cellule di Schwann hanno dimostrato una ridotta apoptosi, una minore produzione di ROS e una funzione mitocondriale preservata in condizioni di stress quali lesione ossidativa o stimolazione da citochine. Uno studio in_vitro del 2025, condotto su cellule di Schwann primarie di ratto dopo simulazione di schiacciamento del nervo sciatico, ha riportato che Ara-290 (ed EPO) inibiva l'assemblaggio dell'inflammasoma NLRP3 mediante ridotta fosforilazione di NF-κB e ROS, fornendo un plausibile meccanismo cellulare di attenuazione della neuroinfiammazione.

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.

I limiti di questi rapporti fondativi comprendono una forte dipendenza da linee cellulari immortalizzate, concentrazioni sovrafisiologiche in alcuni saggi e una limitata replicazione indipendente al di fuori della rete di ricerca originaria. Nessun dato su cellule umane contraddice la direzionalità antinfiammatoria, ma la trasposizione ad ambienti tissutali complessi richiede i dati animali esaminati di seguito.



Rappresentazione schematica del recettore innato di riparazione (IRR = eterodimero EPOR/βcR) e attivazione selettiva da parte di Ara-290.

Modelli animali preclinici di neuropatia, infiammazione e protezione d’organo (articoli su animali, 2009–2026)

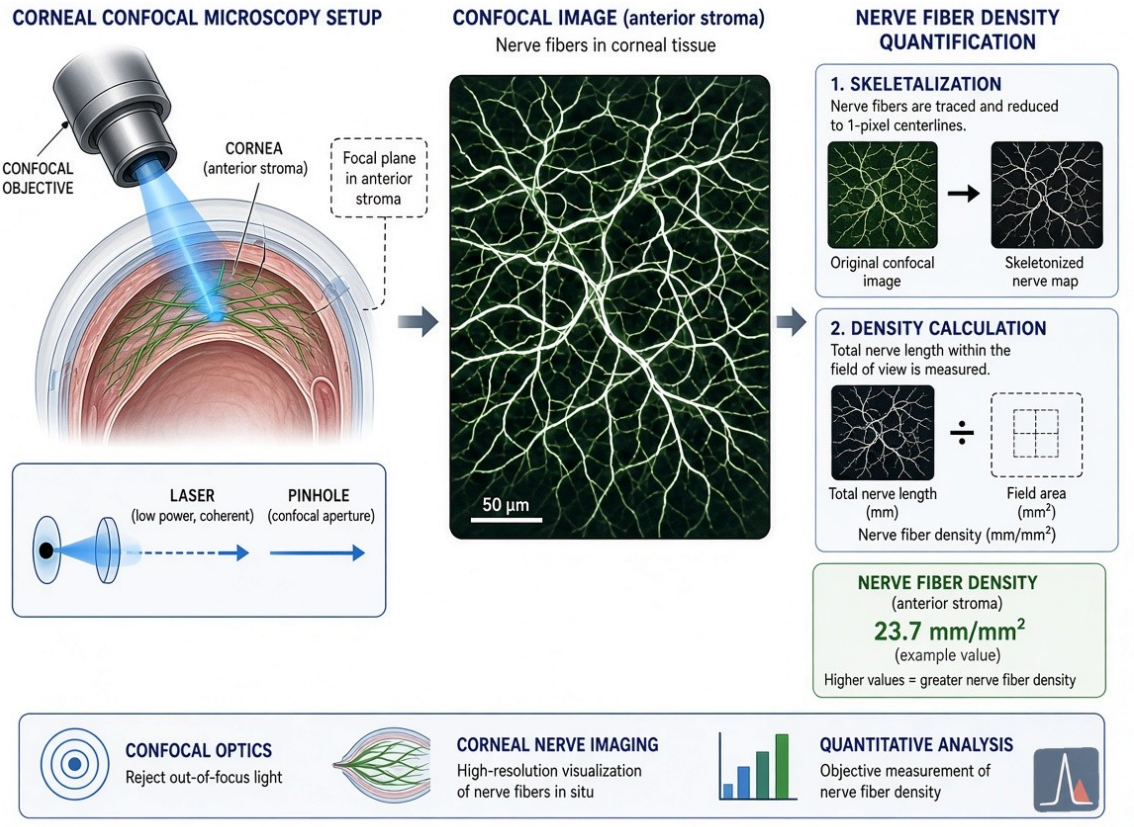
Numerosi modelli di roditori hanno esaminato Ara-290 nella neuropatia. Nei modelli spared-nerve-injury (SNI) e sciatic-nerve-crush nel topo e nel ratto, la somministrazione a breve termine ha prodotto un sollievo rapido e prolungato (fino a 15–20 settimane) dell’allodinia meccanica e da freddo. Tali effetti erano assenti negli animali βcR-knockout, a sostegno della dipendenza da IRR. Le analisi istologiche e trascrittomiche hanno evidenziato una ridotta attivazione microgliale del midollo spinale e livelli inferiori di citochine proinfiammatorie. Uno studio del 2025 sulla lesione del nervo sciatico nel ratto ha confermato l’inibizione dell’inflammasoma NLRP3 nelle cellule di Schwann, una ridotta infiltrazione di macrofagi e un recupero funzionale accelerato.

Sono stati descritti modelli più ampi di infiammazione e di protezione d’organo. Nei modelli di progressione della ferita da ustione, Ara-290 ha limitato la trombosi microvascolare secondaria e la necrosi. I modelli di ischemia-riperfusione renale e di nefrotossicità da cisplatino hanno

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.

mostrato una filtrazione glomerulare preservata, una ridotta apoptosi tubulare e punteggi di fibrosi inferiori. Gli studi cardiaci sono degni di nota: nei ratti anziani Fischer 344 × Brown Norway, la somministrazione cronica di Ara-290 (disegno integrato longitudinale/trasversale di 15 mesi) ha attenuato gli aumenti correlati all'età del rapporto cardiaco non-miociti/miociti, dell'infiltrazione leucocitaria, dell'attivazione di NF-κB e delle citochine proinfiammatorie, potenziando nel contempo l'autofagia dei cardiomiociti e riducendo l'accumulo di lipofuscina. Ha inoltre preservato il peso corporeo e ridotto i marcatori di fragilità a fine vita. I modelli di cardiomiopatia dilatativa post-infarto miocardico hanno analogamente riportato un ridotto rimodellamento e una migliorata riserva sistolica.

I modelli metabolici e diabetici hanno mostrato, in alcune pubblicazioni, una migliorata sensibilità insulinica e una migliorata sopravvivenza delle cellule insulari, sebbene un sottoinsieme di articoli metabolici iniziali sia stato successivamente ritrattato per duplicazione di immagini. Nel complesso, la letteratura animale indica in modo coerente una riprogrammazione, mediata da IRR, dell'infiammazione verso la risoluzione e una modesta riparazione strutturale. Limitazioni ricorrenti comprendono dimensioni ridotte dei gruppi in molti studi, regimi di dosaggio variabili, uso prevalente di roditori maschi giovani e risultati funzionali a lungo termine limitati oltre le 4–8 settimane nella maggior parte degli esperimenti di neuropatia. I risultati positivi provengono in larga parte da gruppi collegati agli sviluppatori originari.



Schema della microscopia confocale corneale utilizzata come surrogato non invasivo della densità delle fibre nervose di piccolo calibro negli studi clinici.

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.

Limitati rapporti clinici randomizzati sulla neuropatia delle piccole fibre e sui readout metabolici (studi clinici, 2012–2017)

Quattro piccoli studi randomizzati, in doppio cieco e controllati con placebo (totale ~170 partecipanti) hanno valutato Ara-290, principalmente nella neuropatia delle piccole fibre associata a sarcoidosi (SFN) o nel diabete di tipo 2 (T2D) con neuropatia dolorosa. La durata del trattamento è stata uniformemente breve (4 settimane) e la maggior parte degli studi è stata sponsorizzata da Araim Pharmaceuticals, con authorship sovrapposta del Leiden University Medical Center.

Heij et al. (2012, studio pilota randomizzato in doppio cieco, n=22 pazienti con sarcoidosi e sintomi di SFN) hanno somministrato 2 mg di Ara-290 per via endovenosa tre volte alla settimana per 4 settimane. Il punteggio sintomatologico primario (Small Fiber Neuropathy Screening List, SFNSL) è migliorato in modo significativamente maggiore nel braccio Ara-290 rispetto al placebo (Δ –11.5 vs –2.9). I punteggi di dolore e affaticamento del Brief Pain Inventory sono migliorati in modo analogo in entrambi i gruppi; i domini dolore e funzionamento fisico del SF-36 hanno mostrato un miglioramento maggiore con Ara-290. Non sono stati osservati segnali di sicurezza né alterazioni ematologiche. Limitazioni: campione molto esiguo, durata breve, via endovenosa e miglioramento equivalente su alcuni esiti riferiti dai pazienti.

Dahan et al. (2013, studio randomizzato controllato con placebo, pazienti con sarcoidosi e perdita documentata di fibre nervose di piccolo calibro) hanno impiegato una somministrazione sottocutanea quotidiana per 28 giorni. Il gruppo Ara-290 ha riferito un miglioramento maggiore dei sintomi neuropatici, ha mostrato un aumento statisticamente significativo della densità delle fibre nervose corneali (CNFD) misurata mediante microscopia confocale corneale in vivo (un surrogato della rigenerazione delle fibre di piccolo calibro), ha presentato una sensibilità termica cutanea alterata e ha ottenuto risultati migliori al test del cammino dei 6 minuti. La densità delle fibre nervose intraepidermiche nelle biopsie cutanee non è cambiata in modo significativo. Non si sono verificati eventi avversi gravi.

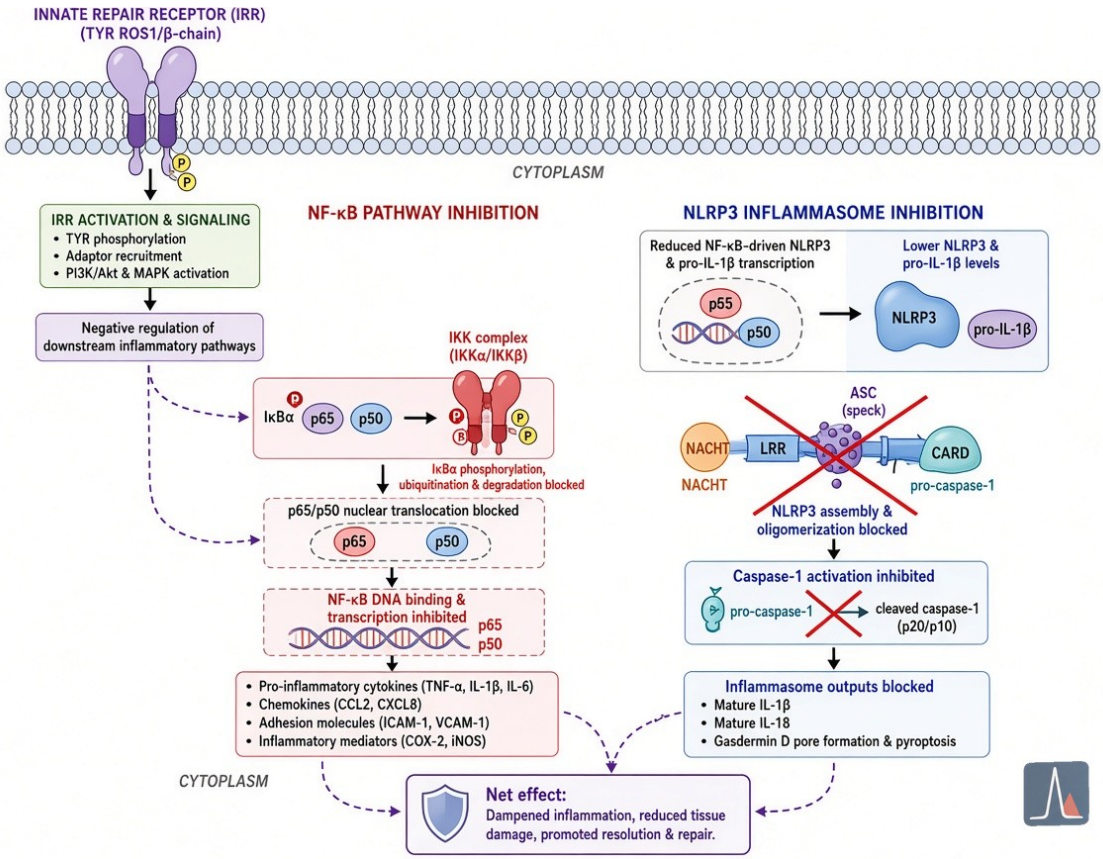
Brines et al. (2015, fase 2, randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, pazienti con T2D e neuropatia dolorosa) hanno somministrato 4 mg per via sottocutanea ogni giorno per 28 giorni, con follow-up di 28 giorni. L’HbA1c e i profili lipidici sono migliorati nel braccio Ara-290 e il beneficio è persistito fino al giorno 56; anche i punteggi dei sintomi neuropatici PainDetect sono migliorati in modo significativo. I soggetti con CNFD basale inferiore di oltre una deviazione standard rispetto alla norma hanno mostrato un aumento significativo della densità delle fibre nervose corneali, a differenza del gruppo placebo. Non sono state individuate preoccupazioni di sicurezza. Questo studio fornisce i dati più chiari sul segnale metabolico tra i report clinici.

Culver et al. (2017, fase 2b, randomizzato a dosi crescenti, n=64 pazienti con sarcoidosi, perdita di fibre di piccolo calibro e dolore) hanno valutato 1, 4 o 8 mg per via sottocutanea ogni giorno per 28 giorni. L’endpoint primario (variazione dell’area delle fibre nervose corneali) ha raggiunto la significatività statistica solo nel gruppo 4 mg (aumento corretto per il placebo di ~697 μm^2, p=0.012). Anche le fibre nervose intraepidermiche in rigenerazione positive a GAP-43 sono aumentate a 4 mg. Il dolore neuropatico è migliorato in tutti i bracci, incluso il placebo; la differenza corretta per il placebo nel dolore da moderato a grave a 4 mg non ha raggiunto la significatività statistica (p=0.157). Le misure funzionali e di qualità della vita hanno mostrato tendenze a favore del trattamento attivo. Anche in questo caso non sono stati rilevati problemi

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.

di sicurezza rilevanti né effetti ematopoietici.

Un piccolo studio in aperto sull'edema maculare diabetico (2020) non ha dimostrato un chiaro beneficio sull'acuità visiva. Nell'insieme dei report randomizzati, la microscopia confocale corneale ha fornito il segnale oggettivo più coerente di ricrescita delle fibre di piccolo calibro alla dose ottimale (4 mg), mentre gli esiti del dolore riferiti dai pazienti sono risultati più variabili e hanno spesso mostrato una sostanziale risposta al placebo. Tutti gli studi sono stati brevi, hanno arruolato pazienti altamente selezionati e sono stati condotti all'interno di una rete di ricerca limitata. Al 2026 non sono stati pubblicati studi confermativi di fase 3.



Schema semplificato della via che mostra la soppressione mediata da IRR di NF-κB e dell'inflammasoma NLRP3 nelle cellule infiammatorie.

Revisioni recenti, sintesi meccanicistiche e limitazioni ricorrenti (articoli di review, 2015–2026)

Le revisioni di Brines e colleghi (2015, Pharmacol Ther) hanno sintetizzato i dati farmacocinetici/farmacodinamici e proposto che una breve attivazione di IRR inneschi un «interruttore molecolare» che conduce a programmi antinfiammatori e riparativi sostenuti nonostante la breve emivita del peptide. Le successive revisioni narrative e di scoping (2016–2026) hanno evidenziato il potenziale dell'agonismo di IRR per la neuropatia, l'infiammazione cardiaca e la fragilità correlata all'età, rilevando al contempo la predominanza di dati preclinici provenienti da un unico asse traslazionale, campioni clinici di piccole dimensioni (n massimo = 64), brevi durate di trattamento, il ricorso a endpoint di imaging surrogati (metriche del nervo corneale) e una separazione non costante del trattamento attivo dal placebo sugli 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.

primari relativi al dolore. Alcuni primi articoli metabolici e renali sono stati ritrattati, riducendo la fiducia in tali specifiche affermazioni. Non è comparsa alcuna replica indipendente su larga scala del segnale clinico di ricrescita nervosa. Le revisioni affermano uniformemente che, sebbene il razionale preclinico sia coerente e il profilo di sicurezza a breve termine favorevole nelle popolazioni studiate, la base di evidenze resta preliminare e non supporta l'approvazione regolatoria né la traduzione clinica di routine.

Contesto delle evidenze e limitazioni ricorrenti

La letteratura indicizzata presenta Ara-290 come un agonista selettivo di IRR in grado di modulare fenotipi infiammatori e delle piccole fibre in modelli cellulari e animali e di produrre variazioni misurabili nella morfologia del nervo corneale e in selezionati punteggi sintomatologici/metabolici in piccoli studi umani a breve termine. I segnali strutturali oggettivi (densità/area delle fibre del nervo corneale) appaiono più costanti rispetto alle segnalazioni soggettive di dolore, confondate da ampie risposte placebo tipiche degli studi sulla neuropatia. L'ampiezza preclinica è notevole, ma concentrata in un ristretto insieme di laboratori; i dati clinici sono limitati a quattro piccoli studi di fase 2 che condividono paternità e sponsorizzazione. Non esistono dati di sicurezza, efficacia o modificazione della malattia a lungo termine. La relazione dose-risposta non è stata lineare in ogni studio (4 mg spesso superiori a 8 mg per gli endpoint strutturali). Lo sviluppo appare in stallo in assenza di conferma di fase 3.

La teoria basata sulla biologia di IRR e sui dati preclinici di pathway suggerisce che l'attivazione transitoria di questo recettore potrebbe plausibilmente spostare i macrofagi tissutali e le cellule di Schwann verso uno stato pro-riparativo nelle persone, ma ciò resta un'estrapolazione da marcatori surrogati e non è stato verificato in modo rigoroso in studi umani indipendenti, di durata maggiore e con potenza adeguata. I ricercatori dovrebbero interpretare la documentazione esistente come generatrice di ipotesi per modelli di laboratorio dell'infiammazione e della biologia delle piccole fibre, piuttosto che come evidenza definitiva di utilità terapeutica. Sarà necessaria una futura replica indipendente con coorti più ampie, follow-up più lungo ed endpoint clinici hard per chiarire il potenziale traslazionale di questo peptide.

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.

Tutti gli studi sull'uomo citati sono indagini di fase 2 di piccole dimensioni e breve durata; nessuno stabilisce sicurezza o efficacia per alcuna indicazione terapeutica. I materiali presenti su questo sito sono destinati esclusivamente alla ricerca di laboratorio.

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.

Fonti

• 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
• Studio di fase 2b di ARA 290 sulla densità delle fibre nervose corneali e sui sintomi neuropatici nella sarcoidosi, 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

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.

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.