Gepubliceerde rapporten over Ara-290

24 oktober 2026

Geïndexeerde cel-, dier- en beperkte klinische publicaties beschrijven Ara-290 als een synthetisch peptide van de aangeboren herstelreceptor, bestudeerd op dunnevezel- en ontstekingsuitkomsten, onderscheiden van de al besproken letselmodel-

Gepubliceerde rapporten over Ara-290

Geïndexeerde cel-, dier- en beperkte klinische publicaties beschrijven Ara-290 als een synthetisch peptide van de aangeboren herstelreceptor, bestudeerd op dunnevezel- en ontstekingsuitkomsten, onderscheiden van de al besproken letselmodel- en thymuspeptiden, en die gegevens stellen gebruik van het onderzoeksflesje niet vast. Ara-290 is uitsluitend voor laboratoriumonderzoek.

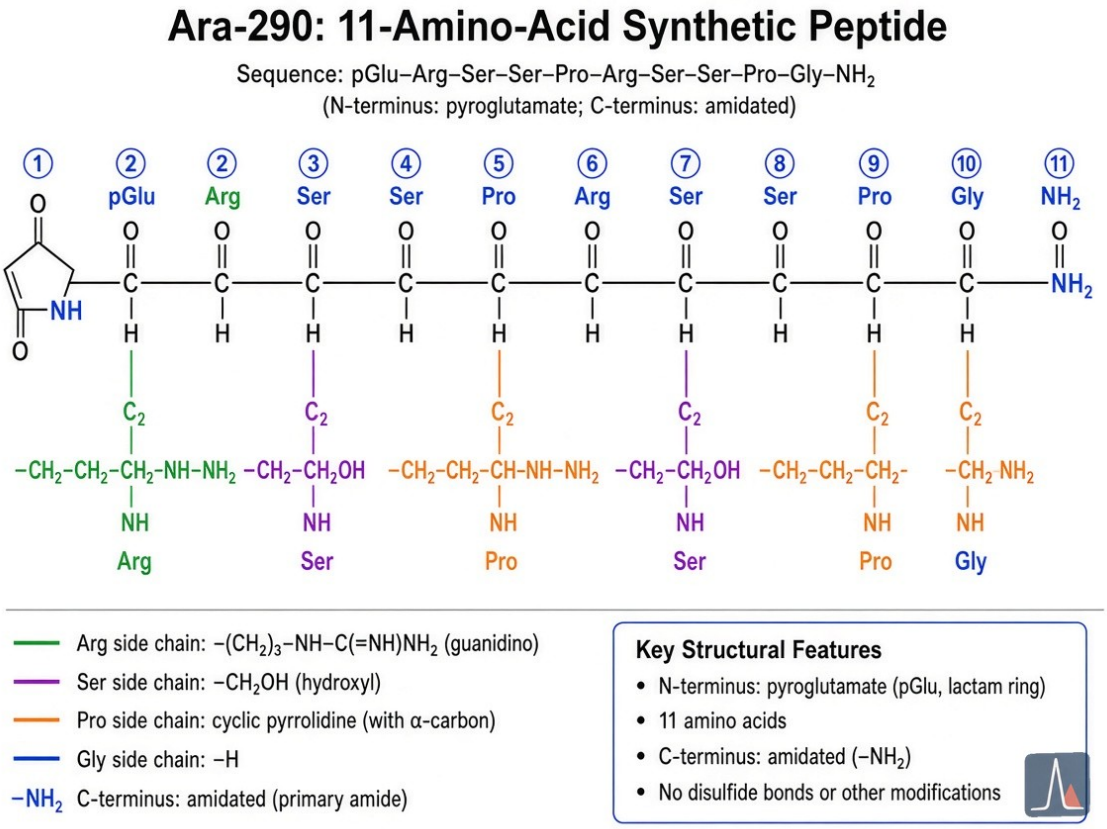
Chemische identiteit en cataloguscontext

Ara-290 (cibinetide, pHBSP, pyroglutamaat-helix-B-oppervlaktepeptide) is een synthetisch lineair undecapeptide met de sequentie Pyr-Glu-Gln-Leu-Glu-Arg-Ala-Leu-Asn-Ser-Ser (of pE-Q-E-L-E-R-A-L-N-S-S). Het heeft een molecuulgewicht van ongeveer 1.257 Da en is rationeel ontworpen op basis van de naar water gerichte residuen van helix B van humaan erytropoëtine (EPO). Anders dan volledige EPO of de hematopoëtische afgeleiden daarvan bindt Ara-290 selectief aan de aangeboren herstelreceptor (IRR), een heterodimeer van de EPO-receptor (EPOR) en de β-common receptor (βcR of CD131), zonder het EPOR-homodimeer te activeren dat de productie van rode bloedcellen aanstuurt.

Deze selectiviteit vermijdt hematopoëtische effecten zoals een verhoogde hematocriet. Het peptide heeft een zeer korte plasmahalfwaardetijd (ongeveer 2 minuten), maar in meerdere studies is gerapporteerd dat het langer aanhoudende downstreamsignalering in gang zet, met betrokkenheid van JAK2/STAT, PI3K/Akt, remming van NF-κB en verminderde reactieve zuurstofsoorten (ROS) en activatie van het NLRP3-inflammasoom. Van deze mechanismen wordt verondersteld dat zij een ontstekings- en weefselschadelijk milieu omprogrammeren richting resolutie en herstel.

De verbinding is bij Rierink gecatalogiseerd als onderzoekspeptide onder /compounds/ara-290 en wordt uitsluitend voor laboratoriumgebruik geleverd. Zij onderscheidt zich van gastrische pentadecapeptiden die in cytoprotectie- en wondmodellen zijn bestudeerd, thymosinefragmenten die zijn bestudeerd op actinebinding of immuunmodulatie, en van mitochondriale peptiden die zijn bestudeerd op metabole homeostase.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.



Chemische structuur van Ara-290 (pHBSP), het 11-residupeptide gemodelleerd naar erytropoëtine-helix B.

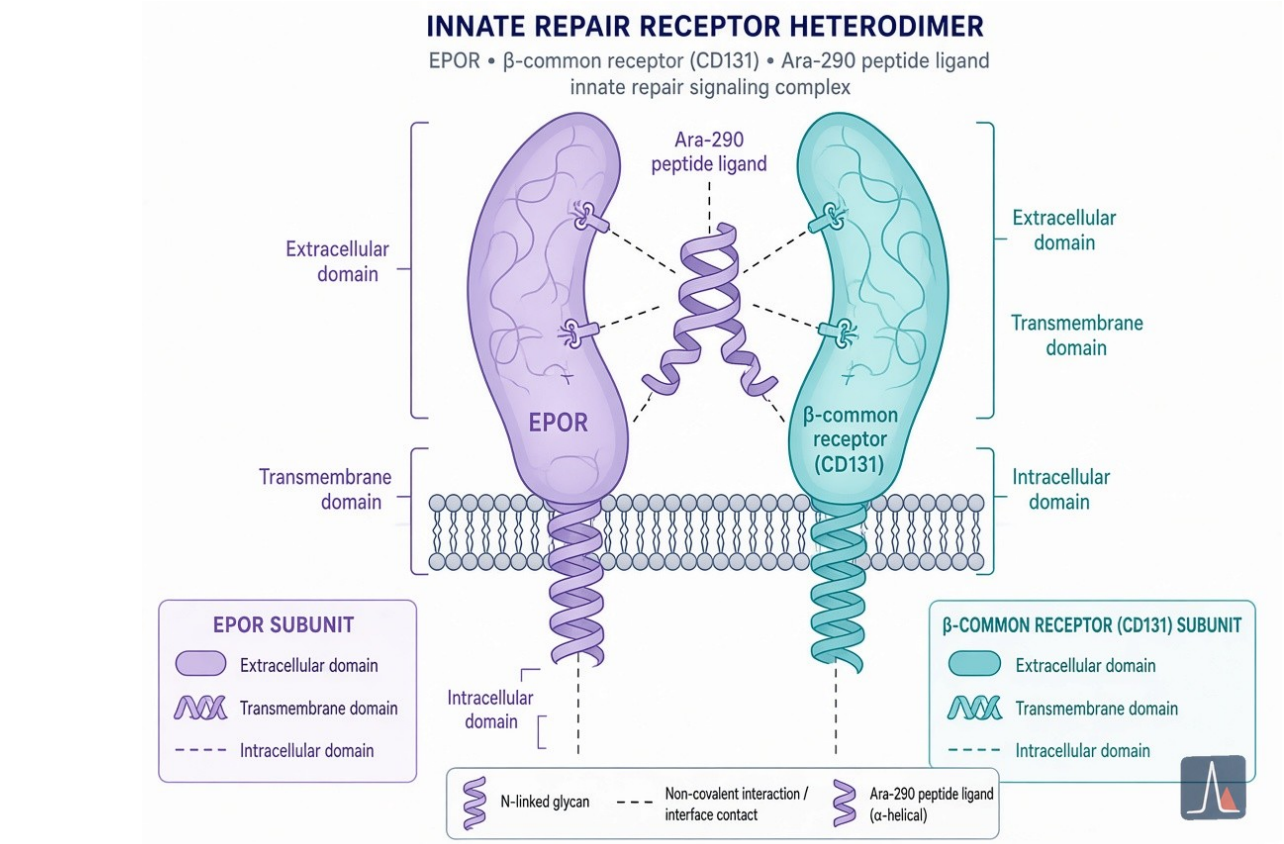
Fundamentele ontdekking en in-vitrostudies naar IRR-activatie (in_vitro- en methodepublicaties, 2008–2015)

Het fundamentele rapport van Brines en collega's (2008) beschreef het ontwerp van niet-erytropoëtische peptiden op basis van de driedimensionale structuur van EPO-helix B. Met in-vitrobindings- en celbeschermingsassays toonden zij aan dat een sequentie van 11 aminozuren die overeenkomt met het naar water gerichte vlak van helix B weefselbeschermende signalering activeerde zonder erytroïde voorlopercellen te stimuleren. Later in-vitrowerk in macrofaagcellijnen (bijvoorbeeld J774) liet zien dat Ara-290 TNF-α-geïnduceerde NF-κB-activatie en de expressie van downstream-ontstekingscytokinen onderdrukte op een βcR-afhankelijke wijze.

Deze studies stelden vast dat de IRR doorgaans stil is in gezond weefsel, maar snel wordt opgereguleerd op plaatsen van letsel of ontsteking, waar ligandbinding het cellulaire fenotype verschuift van pro-inflammatoir naar herstellend. Aanvullende celkweekexperimenten in renale tubulaire epitheelcellen, endotheelcellen, cardiomyocyten en Schwann-cellen toonden verminderde apoptose, lagere ROS-productie en behouden mitochondriale functie onder stressoren zoals oxidatief letsel of een cytokineprikkel. Een in_vitrostudie uit 2025 met primaire ratten-Schwann-cellen na simulatie van een crush van de nervus ischiadicus rapporteerde dat Ara-290 (en EPO) de assemblage van het NLRP3-inflammasoom remde via verminderde NF-κB-fosforylering en ROS, wat een aannemelijk cellulair mechanisme biedt voor het dempen van neuro-inflammatie.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

Beperkingen van deze fundamentele rapporten zijn een sterke afhankelijkheid van geïmmortaliseerde cellijnen, suprafysiologische concentraties in sommige assays en beperkte onafhankelijke replicatie buiten het oorspronkelijke onderzoeksnetwerk. Geen gegevens uit humane cellen spreken de anti-inflammatoire richting tegen, maar vertaling naar complexe weefselomgevingen vereist de hieronder besproken diergegevens.



Schematische weergave van de aangeboren herstelreceptor (IRR = EPOR/βcR-heterodimeer) en selectieve activatie door Ara-290.

Preklinische diermodellen van neuropathie, ontsteking en orgaanbescherming (dierpublicaties, 2009–2026)

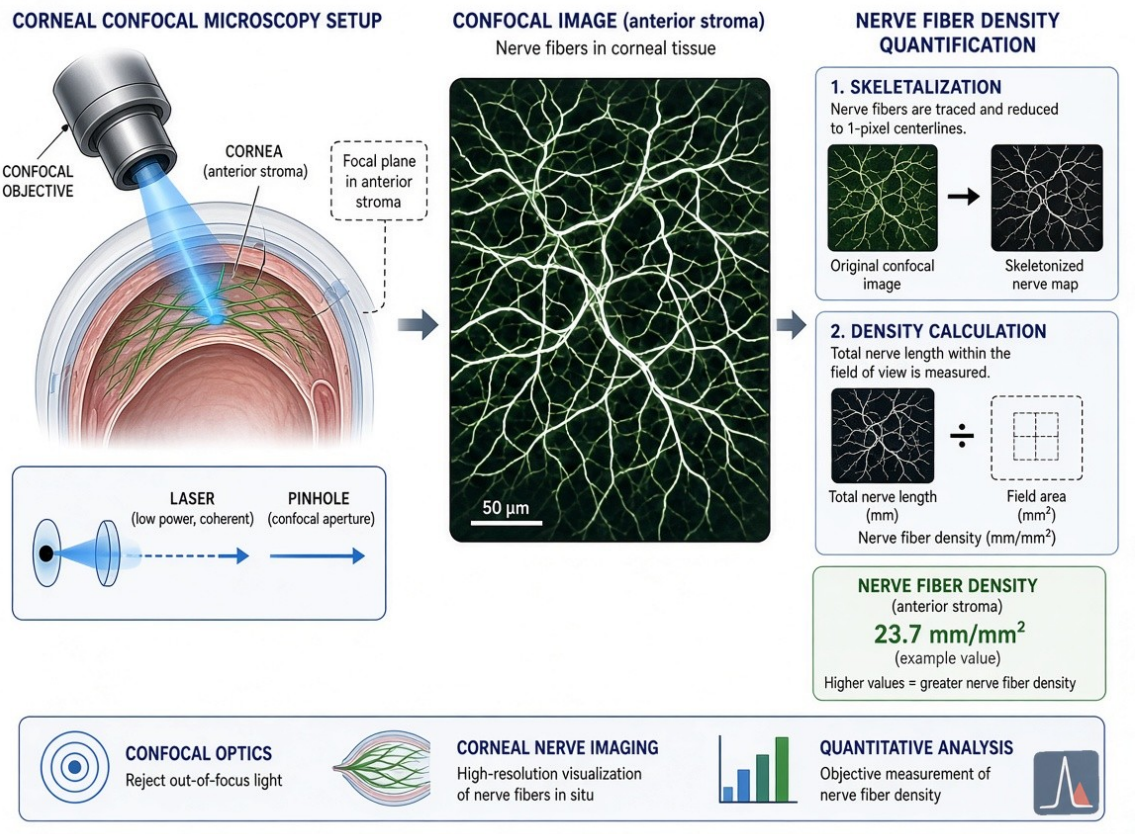
Meerdere knaagdiermodellen hebben Ara-290 bij neuropathie onderzocht. In spared-nerve-injury-modellen (SNI) en crushmodellen van de nervus ischiadicus bij muizen en ratten gaf kortetermijntoediening snelle en lang aanhoudende (tot 15–20 weken) verlichting van mechanische en koude-allodynie. Deze effecten ontbraken bij βcR-knock-outdieren, wat IRR-afhankelijkheid ondersteunt. Histologische en transcriptomische analyses toonden verminderde microglia-activatie in het ruggenmerg en lagere niveaus van pro-inflammatoire cytokinen. Een rattenstudie uit 2025 naar letsel van de nervus ischiadicus bevestigde remming van het NLRP3-inflammasoom in Schwann-cellen, verminderde macrofaaginfiltratie en versneld functioneel herstel.

Bredere ontstekings- en orgaanbeschermingsmodellen zijn gerapporteerd. In modellen van progressie van brandwonden beperkte Ara-290 secundaire microvasculaire trombose en necrose. Modellen van renale ischemie-reperfusie en cisplatine-nefrotoxiciteit toonden behouden glomerulaire filtratie, verminderde tubulaire apoptose en lagere fibrosescores.

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

Cardiale studies zijn opvallend: bij oudere Fischer 344 × Brown Norway-ratten dempte chronische toediening van Ara-290 (geïntegreerd longitudinaal/cross-sectioneel ontwerp van 15 maanden) leeftijdsgerelateerde toenames van de verhouding niet-myocyten tot myocyten in het hart, leukocyteninfiltratie, NF-κB-activatie en pro-inflammatoire cytokinen, terwijl de autofagie van cardiomyocyten toenam en de ophoping van lipofuscine afnam. Het behield ook het lichaamsgewicht en verminderde kwetsbaarheidsmarkers aan het einde van het leven. Modellen van gedilateerde cardiomyopathie na een myocardinfarct rapporteerden eveneens verminderde remodellering en een verbeterde systolische reserve.

Metabole en diabetische modellen hebben in sommige rapporten een verbeterde insulinegevoeligheid en overleving van eilandjescellen laten zien, hoewel een deel van de vroege metabole publicaties later is ingetrokken wegens duplicatie van afbeeldingen. Over het geheel wijst de dierliteratuur consistent op IRR-gemedieerde omprogrammering van ontsteking richting resolutie en bescheiden structureel herstel. Terugkerende beperkingen zijn kleine groepsgroottes in veel studies, variabele doseringsschema's, overwegend gebruik van jonge mannelijke knaagdieren en beperkte functionele uitkomsten op de lange termijn voorbij 4–8 weken in de meeste neuropathie-experimenten. Positieve bevindingen komen grotendeels van groepen die verbonden zijn met de oorspronkelijke ontwikkelaars.



Schema van confocale corneamicroscopie, gebruikt als niet-invasieve surrogaat voor de dichtheid van dunne zenuwvezels in klinische studies.

Beperkte gerandomiseerde klinische rapporten over dunnevezelneuropathie en metabole uitkomsten (klinische trials,

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

2012–2017)

Vier kleine gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde trials (in totaal ongeveer 170 deelnemers) hebben Ara-290 geëvalueerd, vooral bij sarcoïdose-geassocieerde dunnevezelneuropathie (SFN) of diabetes type 2 (T2D) met pijnlijke neuropathie. De behandelduur was uniform kort (4 weken) en de meeste studies werden gesponsord door Araim Pharmaceuticals, met overlappend auteurschap van het Leids Universitair Medisch Centrum.

Heij et al. (2012, gerandomiseerde dubbelblinde pilot, n=22 patiënten met sarcoïdose en SFN-symptomen) dienden 2 mg intraveneus Ara-290 driemaal per week gedurende 4 weken toe. De primaire symptoomscore (Small Fiber Neuropathy Screening List, SFNSL) verbeterde significant meer in de Ara-290-arm dan bij placebo (Δ –11,5 versus –2,9). Pijn- en vermoeidheidsscores op de Brief Pain Inventory verbeterden in beide groepen op vergelijkbare wijze; de SF-36-domeinen pijn en fysiek functioneren toonden een grotere verbetering met Ara-290. Er werden geen veiligheidssignalen of hematologische veranderingen waargenomen. Beperkingen: zeer kleine steekproef, korte duur, intraveneuze route en vergelijkbare verbetering op sommige door patiënten gerapporteerde uitkomsten.

Dahan et al. (2013, gerandomiseerd placebogecontroleerd, patiënten met sarcoïdose en gedocumenteerd verlies van dunne zenuwvezels) gebruikten dagelijkse subcutane dosering gedurende 28 dagen. De Ara-290-groep rapporteerde een grotere verbetering van neuropathische symptomen, toonde een statistisch significante toename van de dichtheid van cornea-zenuwvezels (CNFD), gemeten met in-vivo confocale corneamicroscopie (een surrogaat voor regeneratie van dunne vezels), vertoonde een veranderde cutane temperatuurgevoeligheid en presteerde beter op de 6-minutenlooptest. De dichtheid van intra-epidermale zenuwvezels in huidbiopten veranderde niet significant. Er deden zich geen ernstige bijwerkingen voor.

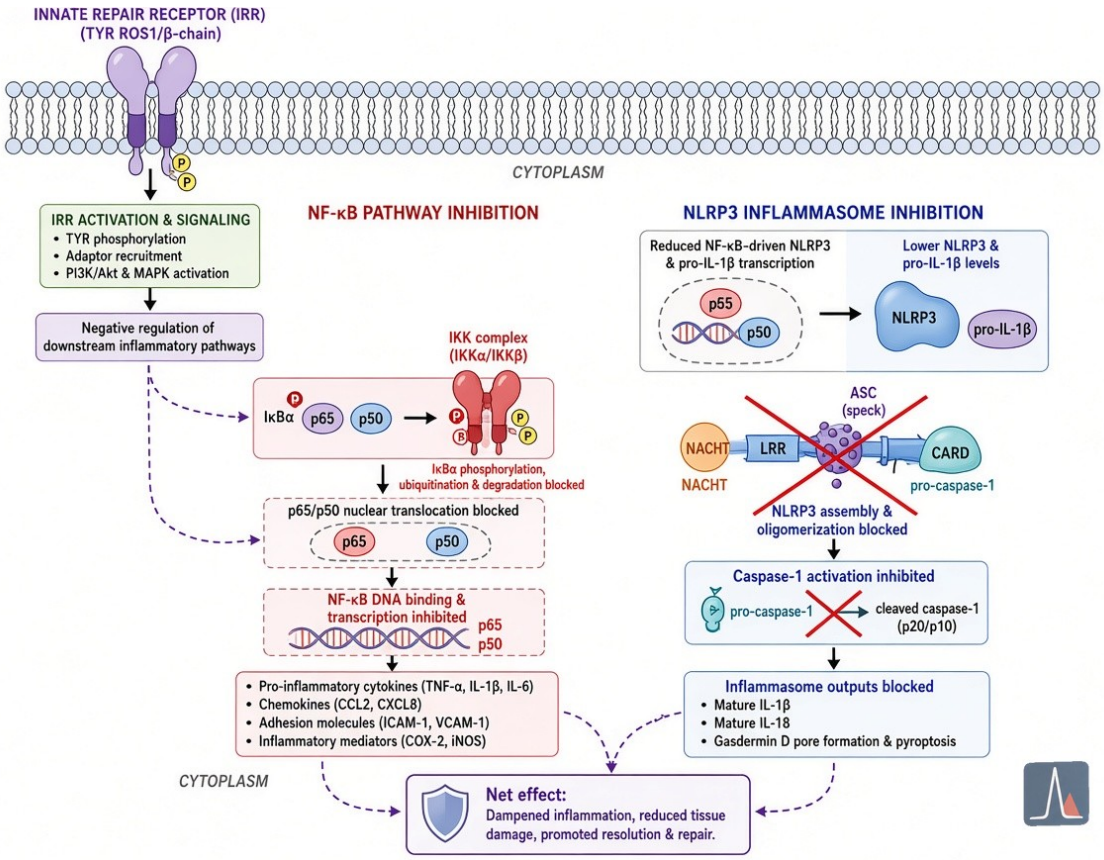
Brines et al. (2015, fase-2 gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd, patiënten met T2D en pijnlijke neuropathie) dienden 4 mg subcutaan dagelijks toe gedurende 28 dagen, met 28 dagen follow-up. HbA1c en lipidenprofielen verbeterden in de Ara-290-arm en het voordeel hield aan tot dag 56; PainDetect-scores voor neuropathische symptomen verbeterden eveneens significant. Deelnemers met een uitgangs-CNFD van meer dan één standaarddeviatie onder normaal toonden een significante toename van de dichtheid van cornea-zenuwvezels, terwijl de placebogroep dat niet deed. Er werden geen veiligheidsaandachtspunten vastgesteld. Deze trial levert de duidelijkste metabole-signaalgegevens onder de klinische rapporten.

Culver et al. (2017, fase-2b gerandomiseerde dosisvergelijking, n=64 patiënten met sarcoïdose, verlies van dunne vezels en pijn) testten 1, 4 of 8 mg subcutaan dagelijks gedurende 28 dagen. Het primaire eindpunt (verandering in het oppervlak van cornea-zenuwvezels) bereikte alleen in de 4-mg-groep statistische significantie (placebogecorrigeerde toename van ongeveer 697 µm², p=0,012). Regenererende GAP-43-positieve intra-epidermale zenuwvezels namen eveneens toe bij 4 mg. Neuropathische pijn verbeterde in alle armen, inclusief placebo; het placebogecorrigeerde verschil in matige tot ernstige pijn bij 4 mg bereikte geen statistische significantie (p=0,157). Functionele en kwaliteit-van-levenmaten toonden trends in het voordeel van actieve behandeling. Opnieuw werden geen belangrijke veiligheidsproblemen of hematopoëtische effecten opgemerkt.

Een kleine open-labelstudie bij diabetisch macula-oedeem (2020) toonde geen duidelijk voordeel

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

voor de gezichtsscherpte. In de gerandomiseerde rapporten leverde confocale corneamicroscopie het meest consistente objectieve signaal van hergroei van dunne vezels bij de optimale dosis (4 mg), terwijl door patiënten gerapporteerde pijnuitkomsten variabeler waren en vaak een substantiële placeborespons lieten zien. Alle trials waren kort, includeerden sterk geselecteerde patiënten en werden uitgevoerd binnen een beperkt onderzoeksnetwerk. Er zijn tot 2026 geen bevestigende fase-3-trials gepubliceerd.



Vereenvoudigd padschema dat IRR-gemedieerde onderdrukking van NF-κB en het NLRP3-inflammasoom in ontstekingscellen toont.

Recente reviews, mechanistische syntheses en terugkerende beperkingen (reviewpublicaties, 2015–2026)

Reviews van Brines en collega's (2015, Pharmacol Ther) synthetiseerden farmacokinetische en farmacodynamische gegevens en stelden voor dat korte IRR-activatie een "moleculaire schakelaar" in gang zet die leidt tot aanhoudende anti-inflammatoire en herstellende programma's, ondanks de korte halfwaardetijd van het peptide. Latere narratieve en scoping reviews (2016–2026) hebben het potentieel van IRR-agonisme voor neuropathie, cardiale ontsteking en leeftijdsgerelateerde kwetsbaarheid benadrukt, en tegelijk gewezen op het overwicht van preklinische gegevens uit één translationele as, kleine klinische steekproeven (grootste n=64), korte behandelduur, afhankelijkheid van surrogaat-beeldvormingseindpunten (cornea-zenuwmaten) en inconsistente scheiding van actieve behandeling en placebo op primaire pijnuitkomsten. Enkele vroege metabole en renale publicaties zijn ingetrokken, wat het vertrouwen in die specifieke claims vermindert. Er is geen onafhankelijke grootschalige replicatie van het klinische signaal van zenuwhergroei verschenen. Reviews stellen uniform dat,

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

hoewel de preklinische rationale samenhangend is en het kortetermijnveiligheidsprofiel gunstig was in de bestudeerde populaties, de bewijsbasis voorlopig blijft en geen regulatoire goedkeuring of routinematige klinische vertaling ondersteunt.

Bewijscontext en terugkerende beperkingen

De geïndexeerde literatuur schetst Ara-290 als een selectieve IRR-agonist die ontstekings- en dunnevezelfenotypen kan moduleren in cel- en diermodellen en meetbare veranderingen kan geven in de morfologie van cornea-zenuwen en in geselecteerde symptoom- en metabole scores in kleine kortetermijntrials bij mensen. Objectieve structurele signalen (dichtheid/oppervlak van cornea-zenuwvezels) lijken consistenter dan subjectieve pijnrapportages, die worden vertekend door grote placeboresponsen die typisch zijn voor neuropathieonderzoek. De preklinische breedte is indrukwekkend, maar geconcentreerd in een beperkte reeks laboratoria; de klinische gegevens beperken zich tot vier kleine fase-2-studies met gedeeld auteurschap en sponsoring. Er bestaan geen gegevens over veiligheid, werkzaamheid of ziektemodificatie op de lange termijn. De dosis-respons was niet in elke trial lineair (4 mg presteerde voor structurele eindpunten vaak beter dan 8 mg). De ontwikkeling lijkt te zijn vastgelopen zonder fase-3-bevestiging.

Theorie op basis van IRR-biologie en preklinische padgegevens suggereert dat voorbijgaande activatie van deze receptor bij mensen aannemelijk macrofagen en Schwann-cellen in weefsel zou kunnen verschuiven naar een pro-herstellende toestand, maar dit blijft een extrapolatie uit surrogaatmarkers en is niet rigoureus getest in adequaat gepowerde, onafhankelijke humane studies van langere duur. Onderzoekers zouden het bestaande dossier moeten lezen als hypothesegenererend voor laboratoriummodellen van ontsteking en dunnevezelbiologie, en niet als definitief bewijs van therapeutisch nut. Toekomstige onafhankelijke replicatie met grotere cohorten, langere follow-up en harde klinische eindpunten is nodig om het translationele potentieel van dit peptide te verhelderen.

Bronnen (geselecteerde primaire en reviewliteratuur met DOI/PMID waar beschikbaar): - Brines M et al. (2008). Nonerythropoietic tissue protective peptides… PNAS (fundamenteel ontwerp). - Heij L et al. (2012). Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis… Mol Med. doi:10.2119/molmed.2012.00332. PMID: 23168581 (klinische pilot-RCT). - Dahan A et al. (2013). ARA 290 improves symptoms… and increases corneal nerve fiber density. Mol Med. PMC3883966 (klinische RCT). - Brines M et al. (2015). ARA 290… improves metabolic control and neuropathic symptoms in T2D. Mol Med. PMC4365069 (klinische 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). - Aanvullend: cardiale dierstudie (Front Cardiovasc Med 2023), NLRP3 in Schwann-cellen (Eur J Pharmacol 2025) en scoping reviews tot 2026.

Alle aangehaalde humane studies zijn kleine fase-2-onderzoeken van korte duur; geen ervan stelt veiligheid of werkzaamheid vast voor enige therapeutische indicatie. Materialen op deze site zijn uitsluitend voor laboratoriumonderzoek. Het rapporteren van een humane trial is geen aanwijzing om het onderzoeksmateriaal op die wijze te gebruiken.

Sources

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.

• 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
• Phase 2b study of ARA 290 on corneal nerve fiber density and neuropathic symptoms in 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

Alle informatie en producten die worden besproken, zijn uitsluitend bedoeld voor laboratorium- en onderzoeksgebruik. Niet voor menselijk of diergeneeskundig gebruik. Niet bedoeld om een ziekte te diagnosticeren, te behandelen, te genezen of te voorkomen.