Opublikowane raporty dotyczące Ara-290

24 października 2026

Indeksowane prace komórkowe, zwierzęce i ograniczone prace kliniczne opisują Ara-290 jako syntetyczny peptyd receptora wrodzonej naprawy, badany pod kątem odczytów dotyczących włókien cienkich i zapalnych, odmienny od peptydów z modeli urazowych i peptydów grasiczych już omówionych, oraz thos

Opublikowane raporty dotyczące Ara-290

Indeksowane prace komórkowe, zwierzęce i ograniczone prace kliniczne opisują Ara-290 jako syntetyczny peptyd receptora wrodzonej naprawy, badany pod kątem odczytów dotyczących włókien cienkich i zapalnych, odmienny od peptydów z modeli urazowych i peptydów grasiczych już omówionych, a zapisy te nie ustanawiają stosowania fiolek badawczych. Ara-290 jest przeznaczony wyłącznie do badań laboratoryjnych.

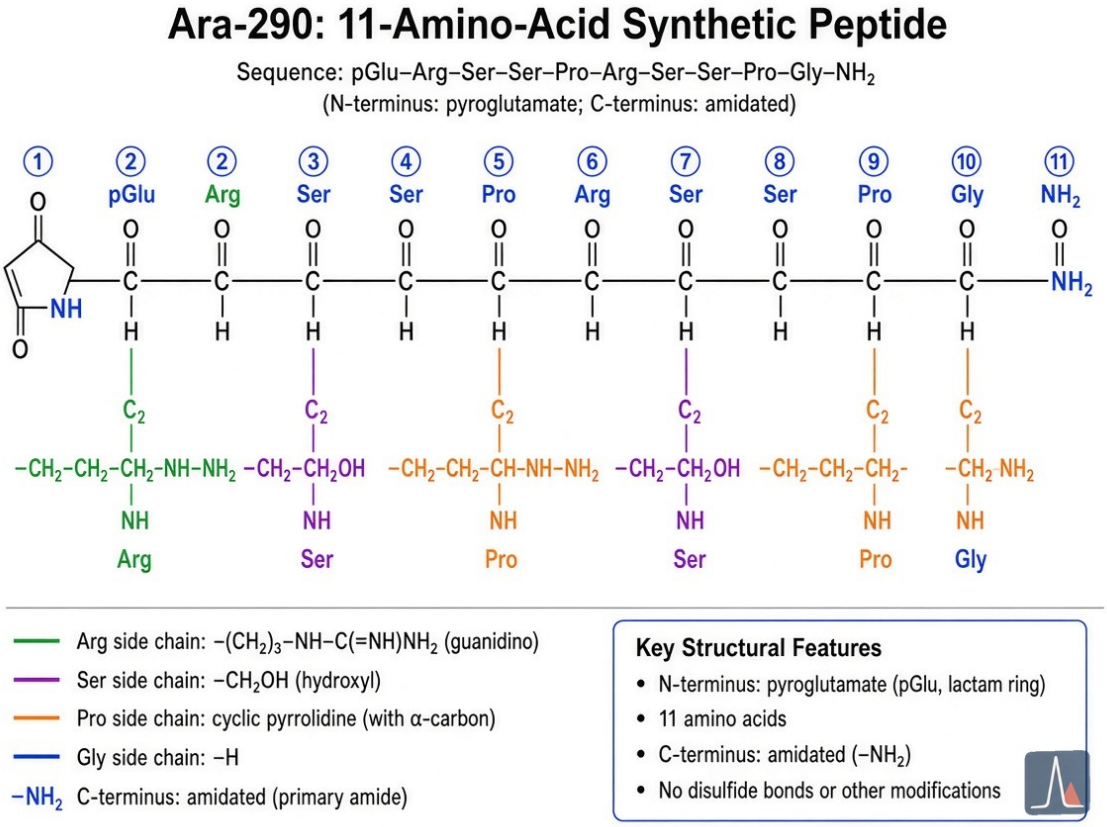
Tożsamość chemiczna i kontekst katalogowy

Ara-290 (cibinetide, pHBSP, pyroglutamate helix B surface peptide) jest syntetycznym liniowym undekapeptydem o sekwencji Pyr-Glu-Gln-Leu-Glu-Arg-Ala-Leu-Asn-Ser-Ser (lub pE-Q-E-L-E-R-A-L-N-S-S). Ma masę cząsteczkową wynoszącą około 1,257 Da i został racjonalnie zaprojektowany na podstawie reszt helisy B ludzkiej erytropoetyny (EPO) zwróconych ku fazie wodnej. W odróżnieniu od EPO o pełnej długości lub jej pochodnych hematopoetycznych Ara-290 selektywnie angażuje receptor wrodzonej naprawy (IRR), heterodimer receptora EPO (EPOR) i wspólnego receptora β (βcR lub CD131), bez aktywacji homodimeru EPOR, który napędza wytwarzanie krwinek czerwonych.

Peptyd ma bardzo krótki okres półtrwania w osoczu (~2 minuty), a jednocześnie w wielu badaniach opisywano, że wyzwala dłużej trwającą sygnalizację dalszą obejmującą JAK2/STAT, PI3K/Akt, hamowanie NF-κB oraz zmniejszenie reaktywnych form tlenu (ROS) i aktywacji inflammasomu NLRP3. Mechanizmy te są hipotetycznie wiązane z przeprogramowaniem zapalnego, uszkadzającego tkanki środowiska w kierunku ustępowania i naprawy.

Związek jest skatalogowany w Rierink jako peptyd badawczy pod adresem /compounds/ara-290 i jest dostarczany wyłącznie do użytku laboratoryjnego. Jest odmienny od pentadekapeptydów żołądkowych badanych w modelach cytoprotekcji i ran, fragmentów tymozyny badanych pod kątem wiązania aktyny lub modulacji immunologicznej oraz peptydów pochodzenia mitochondrialnego badanych pod kątem homeostazy metabolicznej.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.



Struktura chemiczna Ara-290 (pHBSP), peptydu 11-resztowego modelowanego na helisie B erytropoetyny.

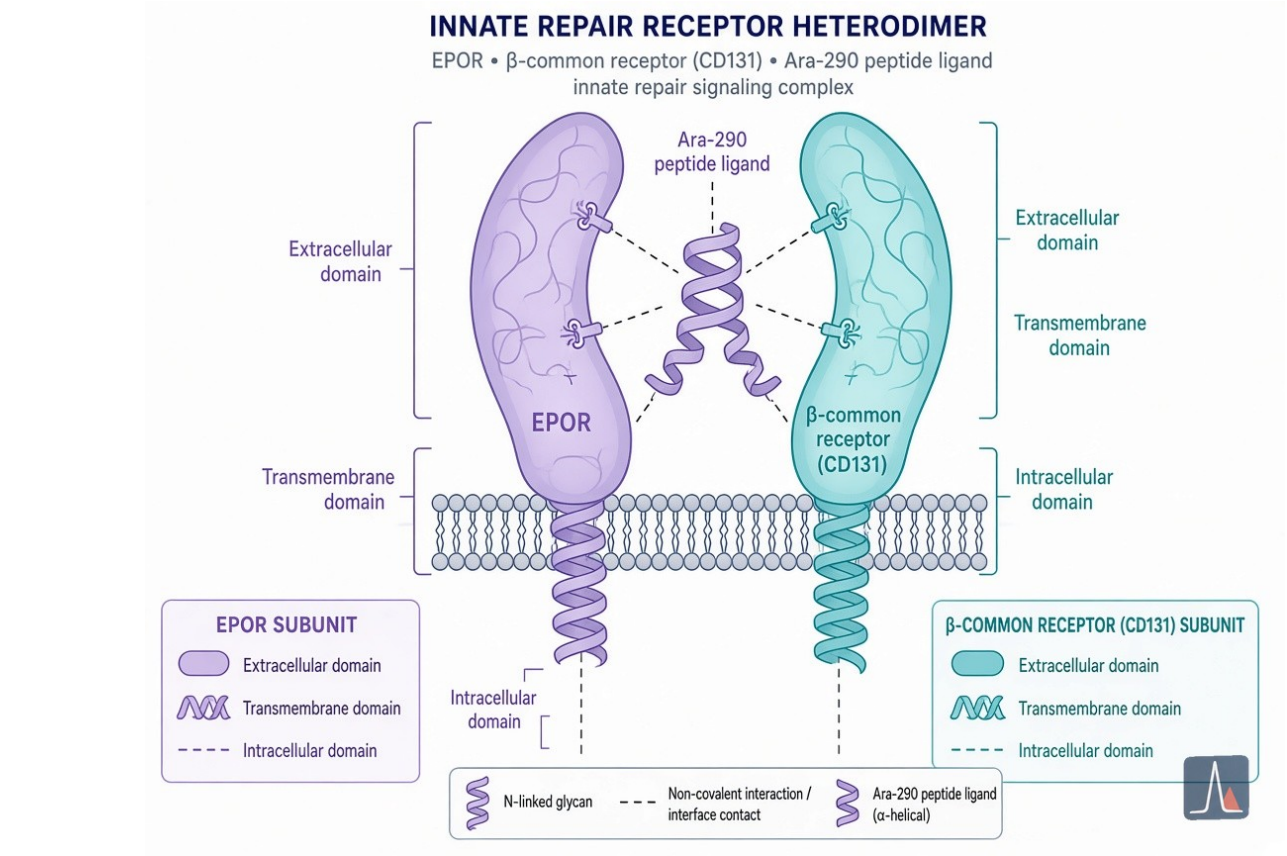
Odkrycie podstawowe oraz badania aktywacji IRR in vitro (artykuły in_vitro i metodyczne, 2008–2015)

Podstawowe doniesienie Brines i współpracowników (2008) opisało projektowanie peptydów nieerytropoetycznych na podstawie trójwymiarowej struktury helisy B EPO. Z zastosowaniem testów wiązania in vitro oraz testów ochrony komórek wykazano, że sekwencja 11 aminokwasów odpowiadająca powierzchni wodnej helisy B aktywowała sygnalizację ochronną tkanek bez stymulacji progenitorów erytroidalnych. Dalsze prace in vitro na liniach komórkowych makrofagów (np. J774) wykazały, że Ara-290 hamował indukowaną przez TNF-α aktywację NF-κB oraz ekspresję dalszych cytokin zapalnych w sposób zależny od βcR.

Badania te wykazały, że IRR jest zazwyczaj nieaktywny w zdrowej tkance, lecz szybko ulega regulacji w górę w miejscach urazu lub zapalenia, gdzie związanie ligandu przesuwa fenotyp komórkowy z prozapalnego na naprawczy. Dodatkowe doświadczenia w hodowli komórek nabłonka kanalików nerkowych, komórek śródbłonka, kardiomiocytów i komórek Schwanna wykazały zmniejszoną apoptozę, obniżoną produkcję ROS oraz zachowaną funkcję mitochondrialną w warunkach stresorów, takich jak uszkodzenie oksydacyjne lub prowokacja cytokinowa. Badanie in_vitro z 2025 r. z użyciem pierwotnych komórek Schwanna szczura po symulacji zmiażdżenia nerwu kulszowego wykazało, że Ara-290 (oraz EPO) hamował składanie inflammasomu NLRP3 poprzez zmniejszoną fosforylację NF-κB i obniżenie ROS, co stanowi prawdopodobny mechanizm komórkowy tłumienia neurozapalenia.

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

Do ograniczeń tych doniesień podstawowych należą silne poleganie na unieśmiertelnionych liniach komórkowych, stężenia suprafizjologiczne w części oznaczeń oraz ograniczona niezależna replikacja poza pierwotną siecią badawczą. Żadne dane dotyczące komórek ludzkich nie przeczą kierunkowi przeciwzapalnemu, jednak przeniesienie wniosków na złożone środowiska tkankowe wymaga danych zwierzęcych omówionych poniżej.



Schematyczne przedstawienie wrodzonego receptora naprawczego (IRR = heterodimer EPOR/βcR) oraz selektywnej aktywacji przez Ara-290.

Przedkliniczne modele zwierzęce neuropatii, stanu zapalnego i ochrony narządów (prace na zwierzętach, 2009–2026)

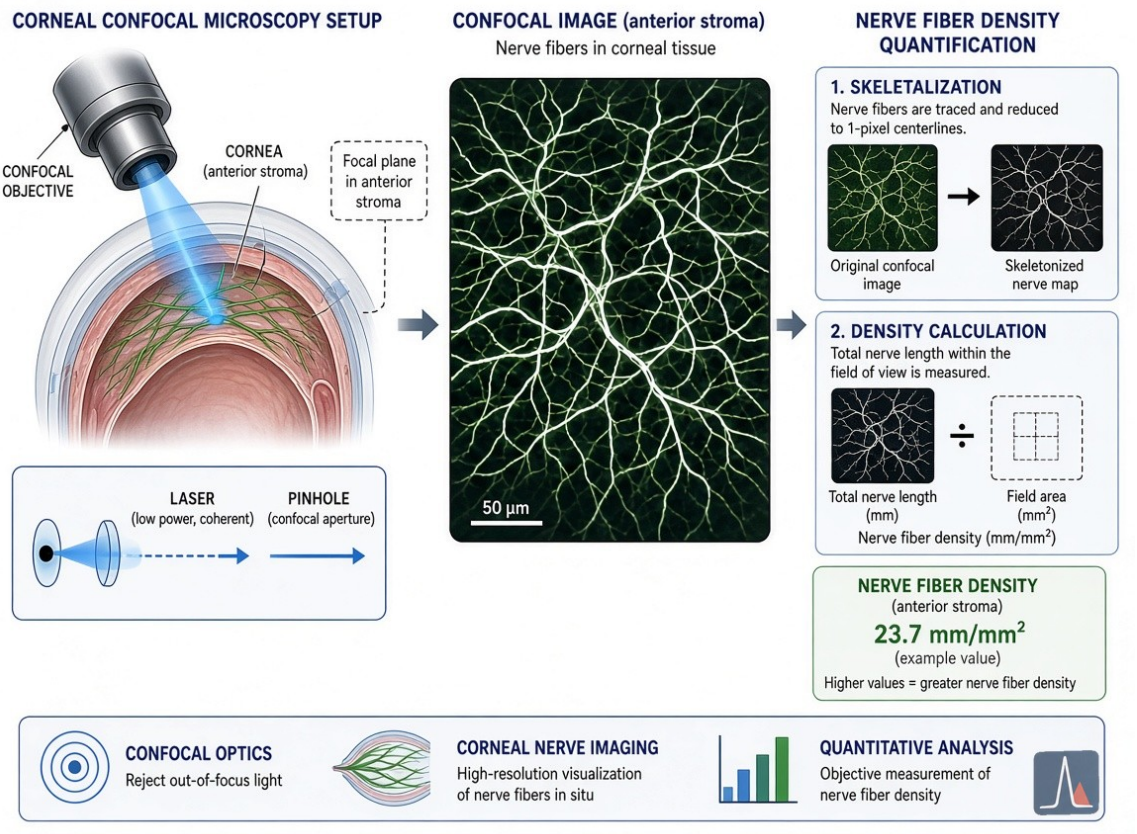
W wielu modelach gryzoni badano Ara-290 w neuropatii. W modelach spared-nerve-injury (SNI) oraz zmiażdżenia nerwu kulszowego u myszy i szczurów krótkotrwałe podawanie wywoływało szybką i długotrwałą (do 15–20 tygodni) ulgę w allodynii mechanicznej i na zimno. Efekty te nie występowały u zwierząt z nokautem βcR, co przemawia za zależnością od IRR. Analizy histologiczne i transkryptomiczne wykazały zmniejszoną aktywację mikrogleju w rdzeniu kręgowym oraz obniżone poziomy cytokin prozapalnych. Badanie uszkodzenia nerwu kulszowego u szczura z 2025 r. potwierdziło hamowanie inflammasomu NLRP3 w komórkach Schwanna, zmniejszoną infiltrację makrofagów oraz przyspieszony powrót czynności.

Opisano szersze modele stanu zapalnego i ochrony narządów. W modelach progresji rany oparzeniowej Ara-290 ograniczało wtórną zakrzepicę mikronaczyniową i martwicę. Modele niedokrwienia–reperfuzji nerki oraz nefrotoksyczności cisplatyny wykazały zachowaną filtrację kłębuszkową, zmniejszoną apoptozę cewek oraz niższe wskaźniki włóknienia. Na uwagę

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

zasługują badania serca: u starszych szczurów Fischer 344 × Brown Norway przewlekłe podawanie Ara-290 (15-miesięczny zintegrowany projekt podłużno-przekrojowy) osłabiało związane z wiekiem wzrosty stosunku komórek niemięśniowych do miocytów w sercu, naciekanie leukocytów, aktywację NF-κB oraz cytokin prozapalnych, jednocześnie nasilając autofagię kardiomiocytów i zmniejszając gromadzenie lipofuscyny. Zachowywało również masę ciała i zmniejszało markery kruchości u schyłku życia. Modele kardiomiopatii rozstrzeniowej po zawale mięśnia sercowego podobnie wskazywały na zmniejszoną przebudowę i poprawioną rezerwę skurczową.

Modele metaboliczne i cukrzycowe wykazały w części doniesień poprawę wrażliwości na insulinę oraz przeżywalności komórek wysp trzustkowych, choć podzbiór wczesnych prac metabolicznych został później wycofany z powodu duplikacji obrazów. Ogółem literatura zwierzęca konsekwentnie wskazuje na zależną od IRR reprogramację stanu zapalnego w kierunku rezolucji oraz skromną naprawę strukturalną. Powtarzające się ograniczenia obejmują małe liczebności grup w wielu badaniach, zmienne schematy dawkowania, przeważające wykorzystanie młodych samców gryzoni oraz ograniczone długoterminowe wyniki czynnościowe poza okresem 4–8 tygodni w większości doświadczeń dotyczących neuropatii. Wyniki dodatnie pochodzą w dużej mierze od grup powiązanych z pierwotnymi twórcami.



Schemat konfokalnej mikroskopii rogówki stosowanej jako nieinwazyjny surogat gęstości nerwów drobnowłóknistych w badaniach klinicznych.

Ograniczone randomizowane doniesienia kliniczne dotyczące neuropatii drobnych włókien i odczytów metabolicznych (badania

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

kliniczne, 2012–2017)

Cztery niewielkie randomizowane, podwójnie zaślepione badania kontrolowane placebo (łącznie ~170 uczestników) oceniały Ara-290, przede wszystkim w neuropatii drobnych włókien (SFN) związanej z sarkoidozą lub w cukrzycy typu 2 (T2D) z bolesną neuropatią. Czas leczenia był jednolicie krótki (4 tygodnie), a większość badań była sponsorowana przez Araim Pharmaceuticals, z nakładającym się autorstwem z Leiden University Medical Center.

Heij i wsp. (2012, randomizowane, podwójnie ślepe badanie pilotażowe, n=22 pacjentów z sarkoidozą i objawami SFN) podawali 2 mg Ara-290 dożylnie trzy razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Pierwotny wynik objawowy (Small Fiber Neuropathy Screening List, SFNSL) poprawił się istotnie bardziej w ramieniu Ara-290 niż w grupie placebo (Δ –11.5 vs –2.9). Wyniki bólu i zmęczenia w Brief Pain Inventory poprawiły się podobnie w obu grupach; domeny bólu i funkcjonowania fizycznego SF-36 wykazały większą poprawę przy Ara-290. Nie zaobserwowano sygnałów dotyczących bezpieczeństwa ani zmian hematologicznych. Ograniczenia: bardzo mała próba, krótki czas trwania, droga dożylna oraz równoważna poprawa w niektórych wynikach zgłaszanych przez pacjentów.

Dahan i wsp. (2013, randomizowane, kontrolowane placebo, pacjenci z sarkoidozą z udokumentowaną utratą cienkich włókien nerwowych) stosowali codzienne dawkowanie podskórne przez 28 dni. Grupa Ara-290 zgłaszała większą poprawę objawów neuropatycznych, wykazała istotny statystycznie wzrost gęstości włókien nerwowych rogówki (CNFD) mierzony metodą konfokalnej mikroskopii rogówki in vivo (surogat regeneracji cienkich włókien), wykazywała zmienioną skórną wrażliwość na temperaturę oraz uzyskiwała lepsze wyniki w teście 6-minutowego marszu. Gęstość śródnaskórkowych włókien nerwowych w biopsjach skóry nie zmieniła się istotnie. Nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane.

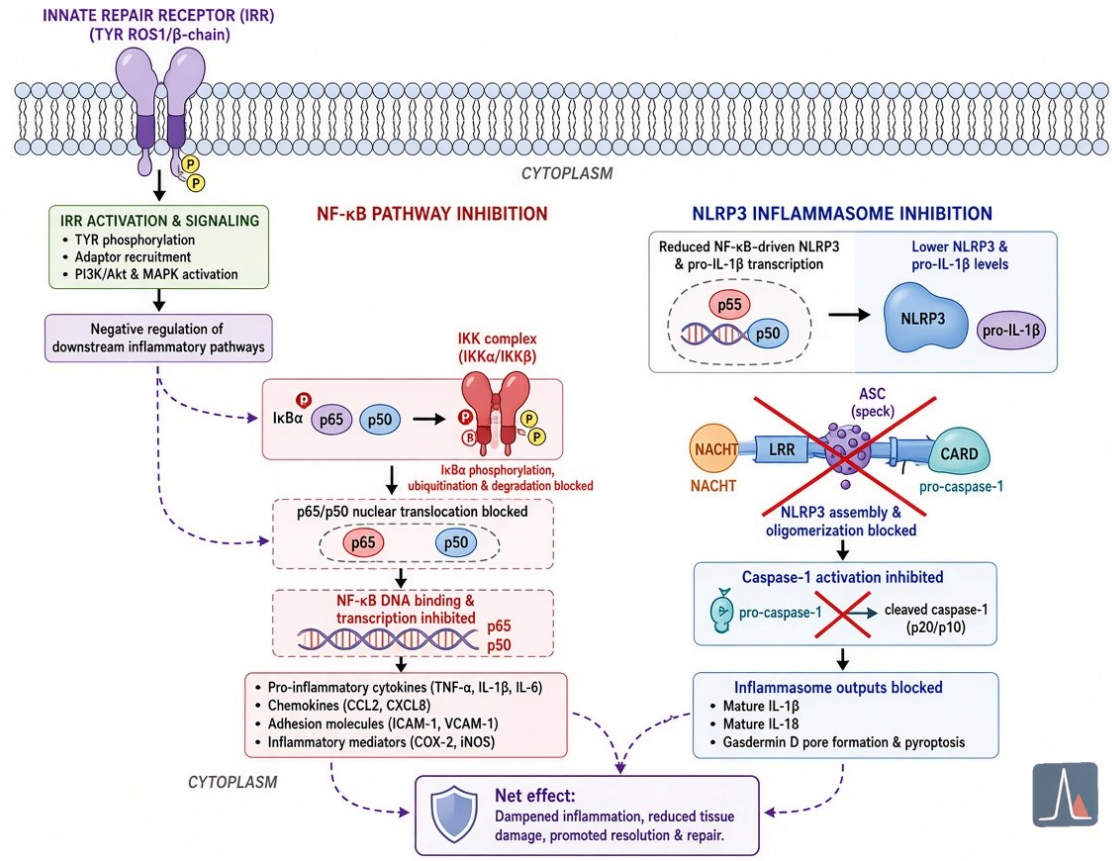
Brines i wsp. (2015, faza 2, randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, pacjenci z T2D i bolesną neuropatią) podawali 4 mg podskórnie codziennie przez 28 dni z 28-dniową obserwacją. HbA1c i profile lipidowe poprawiły się w ramieniu Ara-290, a korzyść utrzymywała się do dnia 56; wyniki objawów neuropatycznych PainDetect również poprawiły się istotnie. U osób z wyjściową CNFD o więcej niż jedno odchylenie standardowe poniżej normy stwierdzono istotny wzrost gęstości włókien nerwowych rogówki, natomiast w grupie placebo nie. Nie zidentyfikowano obaw dotyczących bezpieczeństwa. Badanie to dostarcza najwyraźniejszych danych sygnału metabolicznego spośród raportów klinicznych.

Culver i wsp. (2017, faza 2b, randomizowane badanie zakresu dawek, n=64 pacjentów z sarkoidozą z utratą cienkich włókien i bólem) oceniali 1, 4 lub 8 mg podskórnie codziennie przez 28 dni. Pierwotny punkt końcowy (zmiana pola włókien nerwowych rogówki) osiągnął istotność statystyczną wyłącznie w grupie 4 mg (wzrost skorygowany względem placebo o ~697 μm^2, p=0.012). Regenerujące śródnaskórkowe włókna nerwowe dodatnie wobec GAP-43 również wzrosły przy 4 mg. Ból neuropatyczny poprawił się we wszystkich ramionach, w tym w grupie placebo; różnica skorygowana względem placebo w bólu umiarkowanym do ciężkiego przy 4 mg nie osiągnęła istotności statystycznej (p=0.157). Miary funkcjonalne i jakości życia wykazały trendy sprzyjające leczeniu aktywnemu. Ponownie nie odnotowano istotnych problemów dotyczących bezpieczeństwa ani efektów hematopoetycznych.

Niewielkie badanie otwarte w cukrzycowym obrzęku plamki (2020) nie wykazało wyraźnej korzyści w zakresie ostrości wzroku. W raportach randomizowanych konfokalna mikroskopia

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

rogówki dostarczyła najbardziej spójnego obiektywnego sygnału odrostu cienkich włókien przy optymalnej dawce (4 mg), podczas gdy wyniki bólu zgłaszane przez pacjentów były bardziej zmienne i często wykazywały znaczną odpowiedź placebo. Wszystkie badania były krótkie, obejmowały wysoce wyselekcjonowanych pacjentów i były prowadzone w ograniczonej sieci badawczej. Według stanu na 2026 r. nie opublikowano potwierdzających badań fazy 3.



Uproszczony schemat szlaku przedstawiający mediowane przez IRR hamowanie NF-κB i inflammasomu NLRP3 w komórkach zapalnych.

Najnowsze przeglądy, syntezy mechanistyczne i powracające ograniczenia (prace przeglądowe, 2015–2026)

Przeglądy autorstwa Brines i współpracowników (2015, Pharmacol Ther) syntetyzowały dane farmakokinetyczne/farmakodynamiczne i zaproponowały, że krótkotrwała aktywacja IRR uruchamia „przełącznik molekularny" prowadzący do utrzymujących się programów przeciwzapalnych i naprawczych mimo krótkiego okresu półtrwania peptydu. Kolejne przeglądy narracyjne i zakresowe (2016–2026) podkreślały potencjał agonizmu IRR w neuropatii, zapaleniu serca i związanej z wiekiem kruchości, odnotowując jednocześnie przewagę danych przedklinicznych z jednej osi translacyjnej, niewielkie liczebności prób klinicznych (największe n=64), krótkie okresy leczenia, oparcie na zastępczych punktach końcowych obrazowania (wskaźniki nerwu rogówkowego) oraz niespójne oddzielenie leczenia aktywnego od placebo w odniesieniu do pierwotnych wyników bólowych. Niektóre wczesne prace metaboliczne i nerkowe zostały wycofane, co obniża pewność co do tych konkretnych twierdzeń. Nie pojawiła się niezależna replikacja na dużą skalę klinicznego sygnału odrastania nerwów. Przeglądy jednolicie

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

stwierdzają, że choć uzasadnienie przedkliniczne jest spójne, a krótkoterminowy profil bezpieczeństwa korzystny w badanych populacjach, baza dowodowa pozostaje wstępna i nie wspiera zatwierdzenia regulacyjnego ani rutynowej translacji klinicznej.

Kontekst dowodowy i powracające ograniczenia

Literatura indeksowana przedstawia Ara-290 jako selektywnego agonistę IRR zdolnego do modulowania fenotypów zapalnych i cienkowłóknistych w modelach komórkowych i zwierzęcych oraz do wywoływania mierzalnych zmian morfologii nerwu rogówkowego i wybranych wyników objawowych/metabolicznych w niewielkich, krótkoterminowych badaniach z udziałem ludzi. Obiektywne sygnały strukturalne (gęstość/powierzchnia włókien nerwu rogówkowego) wydają się bardziej spójne niż subiektywne doniesienia o bólu, które są zakłócane przez duże odpowiedzi placebo typowe dla badań nad neuropatią. Zakres przedkliniczny jest imponujący, lecz skoncentrowany w wąskim zbiorze laboratoriów; dane kliniczne ograniczają się do czterech niewielkich badań fazy 2 o wspólnym autorstwie i sponsorowaniu. Nie istnieją dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa, skuteczności ani modyfikacji choroby. Zależność dawka–odpowiedź nie była liniowa w każdym badaniu (4 mg często przewyższało 8 mg w odniesieniu do strukturalnych punktów końcowych). Rozwój wydaje się zatrzymany bez potwierdzenia w fazie 3.

Teoria oparta na biologii IRR i przedklinicznych danych dotyczących szlaków sugeruje, że przejściowa aktywacja tego receptora mogłaby w sposób prawdopodobny przesunąć makrofagi tkankowe i komórki Schwanna w kierunku stanu pronaprawczego u ludzi, pozostaje to jednak ekstrapolacją ze wskaźników zastępczych i nie zostało rygorystycznie zbadane w niezależnych, dłuższych badaniach z udziałem ludzi o odpowiedniej mocy statystycznej. Badacze powinni interpretować istniejący zapis jako generujący hipotezy dla laboratoryjnych modeli zapalenia i biologii cienkich włókien, a nie jako ostateczny dowód użyteczności terapeutycznej. Przyszła niezależna replikacja z większymi kohortami, dłuższą obserwacją i twardymi klinicznymi punktami końcowymi będzie wymagana, aby wyjaśnić potencjał translacyjny tego peptydu.

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.

Wszystkie cytowane badania z udziałem ludzi są niewielkimi, krótkimi badaniami fazy 2; żadne nie ustala bezpieczeństwa ani skuteczności dla jakiegokolwiek wskazania terapeutycznego. Materiały na tej stronie są przeznaczone wyłącznie do badań laboratoryjnych.

Źródła

- Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis patients with symptoms of small fiber

Wszelkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani do użytku weterynaryjnego. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.

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
• Badanie fazy 2b dotyczące ARA 290 w zakresie gęstości włókien nerwowych rogówki i objawów neuropatycznych w sarkoidozie, 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

Wszystkie omawiane informacje i produkty są przeznaczone wyłącznie do użytku laboratoryjnego i badawczego. Nie do stosowania u ludzi ani w weterynarii. Nie są przeznaczone do diagnozowania, leczenia, wyleczenia ani zapobiegania jakiejkolwiek chorobie.