Relatórios publicados sobre Ara-290

24 de outubro de 2026

Artigos indexados de células, animais e ensaios clínicos limitados descrevem o Ara-290 como um péptido sintético do recetor de reparação inata, estudado quanto a leituras de fibras finas e inflamatórias, distinto dos péptidos de modelos de

Relatórios publicados sobre Ara-290

Artigos indexados de células, animais e ensaios clínicos limitados descrevem o Ara-290 como um péptido sintético do recetor de reparação inata, estudado quanto a leituras de fibras finas e inflamatórias, distinto dos péptidos de modelos de lesão e tímicos já apresentados, e esses registos não estabelecem a utilização de frascos de investigação. O Ara-290 destina-se apenas a investigação laboratorial.

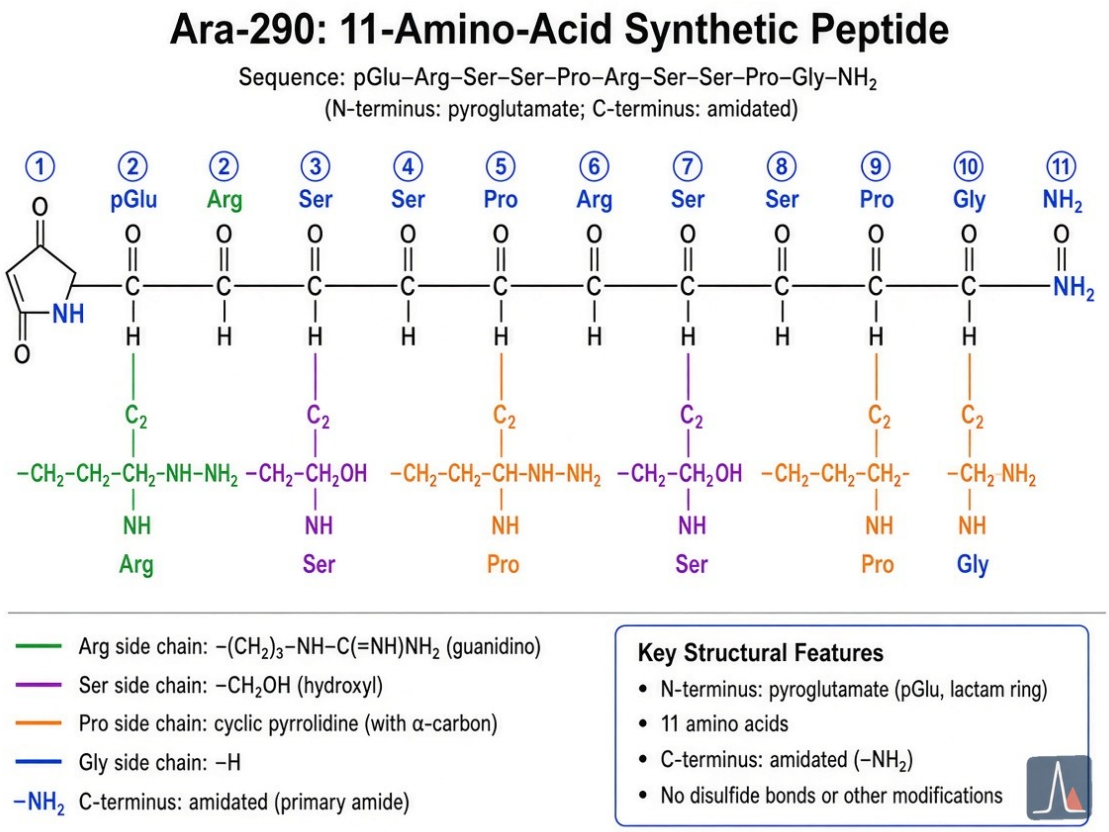
Identidade química e contexto de catálogo

O Ara-290 (cibinetide, pHBSP, péptido de superfície da hélice B com piroglutamato) é um undecapéptido linear sintético com a sequência Pyr-Glu-Gln-Leu-Glu-Arg-Ala-Leu-Asn-Ser-Ser (ou pE-Q-E-L-E-R-A-L-N-S-S). Tem uma massa molecular de aproximadamente 1 257 Da e foi concebido de forma racional a partir dos resíduos voltados para a água da hélice B da eritropoietina humana (EPO). Ao contrário da EPO de comprimento completo ou dos seus derivados hematopoiéticos, o Ara-290 liga-se seletivamente ao recetor de reparação inata (IRR), um heterodímero do recetor da EPO (EPOR) e do recetor β comum (βcR ou CD131), sem ativar o homodímero de EPOR que impulsiona a produção de glóbulos vermelhos.

Esta seletividade evita efeitos hematopoiéticos, como o aumento do hematócrito. O péptido tem uma semivida plasmática muito curta (~2 minutos), mas foi descrito em vários estudos como capaz de desencadear sinalização a jusante mais prolongada, envolvendo JAK2/STAT, PI3K/Akt, inibição de NF-κB e redução de espécies reativas de oxigénio (ROS) e da ativação do inflamassoma NLRP3. Hipotetiza-se que estes mecanismos reprogramem um meio inflamatório e lesivo para os tecidos no sentido da resolução e da reparação.

O composto está catalogado na Rierink como péptido de investigação em /compounds/ara-290 e é fornecido exclusivamente para uso laboratorial. É distinto dos pentadecapéptidos gástricos estudados em citoproteção e modelos de feridas, dos fragmentos de timosina estudados quanto à ligação à actina ou à modulação imunitária e dos péptidos de origem mitocondrial estudados quanto à homeostasia metabólica.

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.



Estrutura química do Ara-290 (pHBSP), o péptido de 11 resíduos modelado na hélice B da eritropoietina.

Descoberta fundacional e estudos in vitro de ativação do IRR (artigos in_vitro e de método, 2008–2015)

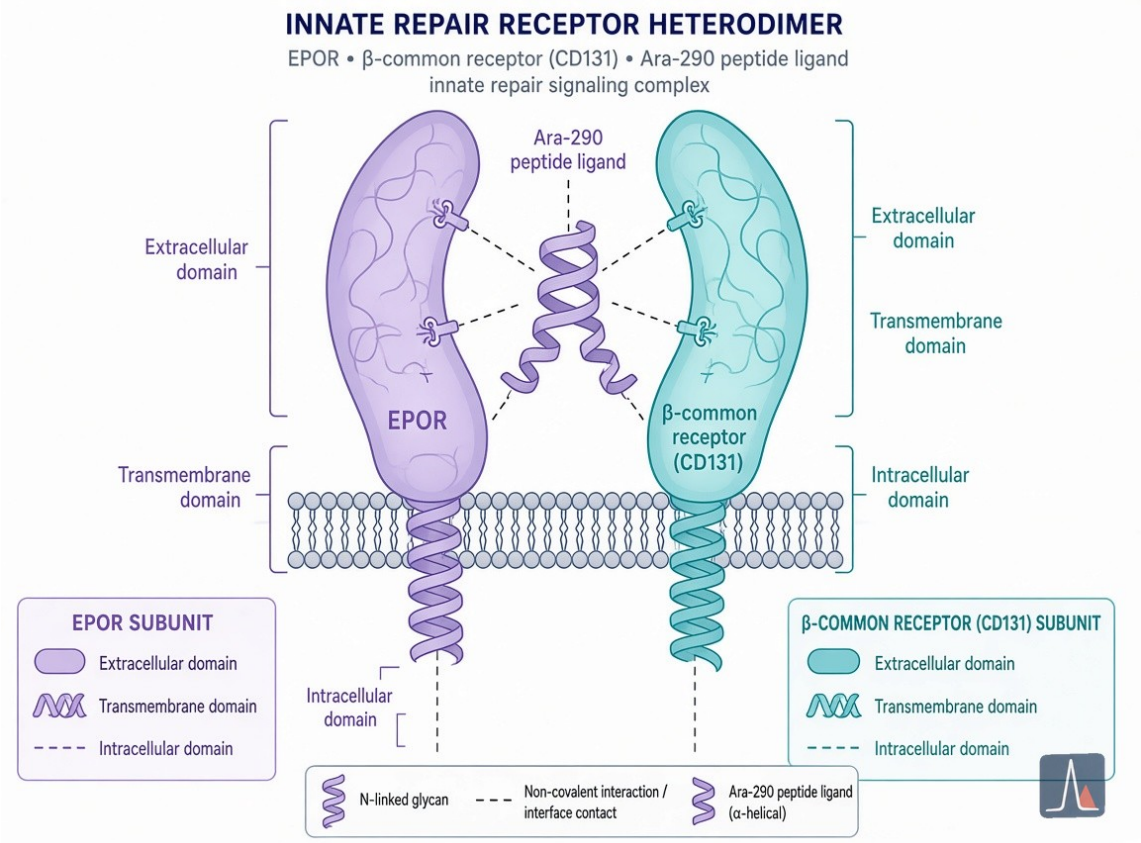
O relatório fundacional de Brines e colegas (2008) descreveu a conceção de péptidos não eritropoiéticos com base na estrutura tridimensional da hélice B da EPO. Com ensaios in vitro de ligação e de proteção celular, demonstraram que uma sequência de 11 aminoácidos correspondente à face aquosa da hélice B ativava a sinalização de proteção tecidular sem estimular progenitores eritroides. Trabalho in vitro subsequente em linhas celulares de macrófagos (por exemplo, J774) mostrou que o Ara-290 suprimia a ativação de NF-κB induzida por TNF-α e a expressão de citocinas inflamatórias a jusante de forma dependente de βcR.

Estes estudos estabeleceram que o IRR está tipicamente silencioso no tecido saudável, mas é rapidamente sobre-regulado em locais de lesão ou inflamação, onde a ligação do ligando desloca o fenótipo celular de pró-inflamatório para reparador. Experiências adicionais em cultura de células epiteliais tubulares renais, células endoteliais, cardiomiócitos e células de Schwann demonstraram redução da apoptose, menor produção de ROS e preservação da função mitocondrial sob fatores de stress como lesão oxidativa ou desafio por citocinas. Um estudo in_vitro de 2025, com células de Schwann primárias de rato após simulação de esmagamento do nervo ciático, referiu que o Ara-290 (e a EPO) inibiu a montagem do inflamassoma NLRP3 através da redução da fosforilação de NF-κB e de ROS, fornecendo um mecanismo celular plausível para atenuar a neuroinflamação.

As limitações destes relatórios fundacionais incluem forte dependência de linhas celulares

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

imortalizadas, concentrações suprafisiológicas em alguns ensaios e replicação independente limitada fora da rede de investigação original. Nenhum dado em células humanas contradiz a direção anti-inflamatória, mas a transposição para ambientes tecidulares complexos exige os dados animais revistos abaixo.



Representação esquemática do recetor de reparação inata (IRR = heterodímero EPOR/βcR) e da ativação seletiva pelo Ara-290.

Modelos animais pré-clínicos de neuropatia, inflamação e proteção de órgãos (artigos em animais, 2009–2026)

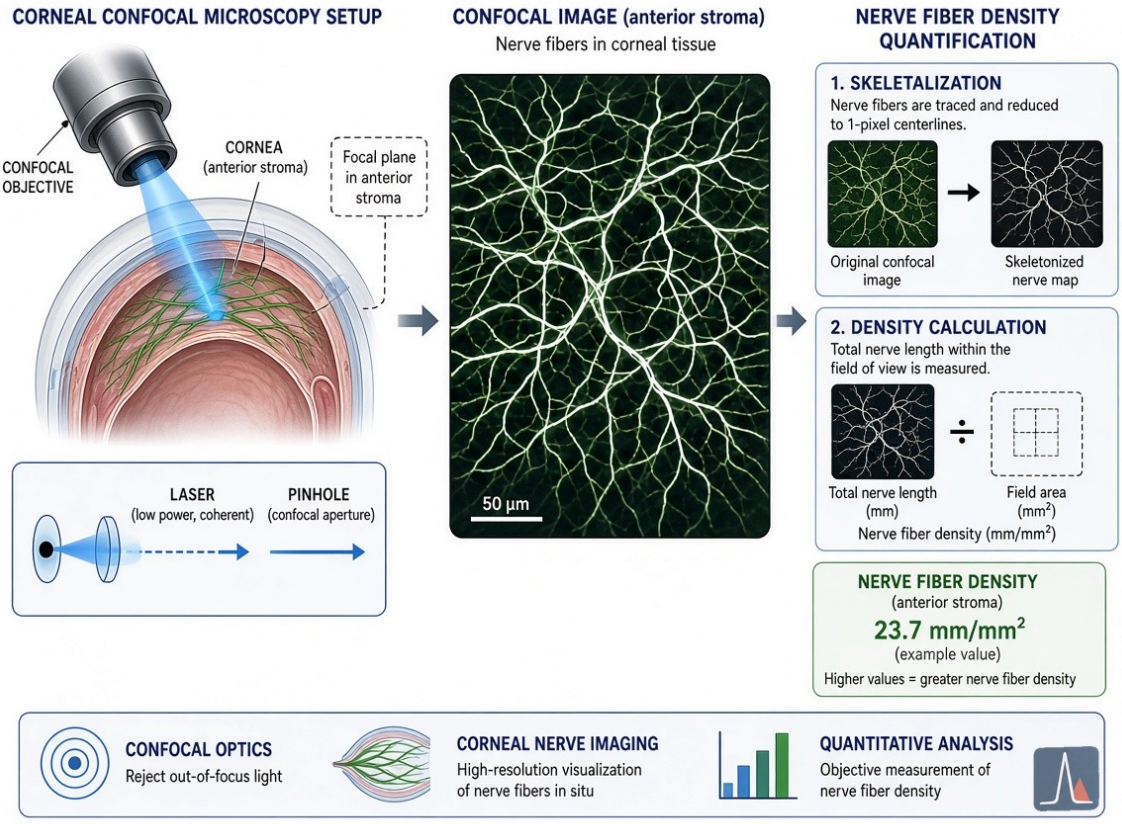
Vários modelos em roedores examinaram o Ara-290 na neuropatia. Em modelos de lesão do nervo poupado (SNI) e de esmagamento do nervo ciático em murganhos e ratos, a administração de curta duração produziu alívio rápido e prolongado (até 15–20 semanas) da alodinia mecânica e ao frio. Estes efeitos estiveram ausentes em animais knockout para βcR, o que apoia a dependência do IRR. Análises histológicas e transcriptómicas mostraram redução da ativação microglial na medula espinal e níveis mais baixos de citocinas pró-inflamatórias. Um estudo de 2025 de lesão do nervo ciático em ratos confirmou inibição do inflamassoma NLRP3 em células de Schwann, menor infiltração de macrófagos e recuperação funcional acelerada.

Foram descritos modelos mais amplos de inflamação e de proteção de órgãos. Em modelos de progressão de queimadura, o Ara-290 limitou a trombose microvascular secundária e a necrose. Modelos de isquemia-reperfusão renal e de nefrotoxicidade por cisplatina mostraram preservação da filtração glomerular, redução da apoptose tubular e pontuações mais baixas de fibrose. Os estudos cardíacos são notáveis: em ratos Fischer 344 × Brown Norway envelhecidos, a administração crónica de Ara-290 (desenho longitudinal/transversal integrado de 15 meses)

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

atenuou aumentos relacionados com a idade na razão não miócitos/miócitos cardíacos, na infiltração leucocitária, na ativação de NF-κB e nas citocinas pró-inflamatórias, ao mesmo tempo que aumentou a autofagia dos cardiomiócitos e reduziu a acumulação de lipofuscina. Também preservou o peso corporal e reduziu marcadores de fragilidade no fim da vida. Modelos de cardiomiopatia dilatada pós-enfarte do miocárdio referiram igualmente redução da remodelação e melhoria da reserva sistólica.

Modelos metabólicos e diabéticos mostraram melhoria da sensibilidade à insulina e da sobrevivência de células das ilhotas em alguns relatórios, embora um subconjunto de artigos metabólicos iniciais tenha sido posteriormente retratado por duplicação de imagens. No conjunto, a literatura animal aponta de forma consistente para uma reprogramação, mediada pelo IRR, da inflamação no sentido da resolução e para uma reparação estrutural modesta. Limitações recorrentes incluem grupos de pequena dimensão em muitos estudos, regimes de dose variáveis, uso predominante de roedores machos jovens e resultados funcionais de longo prazo limitados para além de 4–8 semanas na maioria das experiências de neuropatia. Os achados positivos provêm em grande parte de grupos ligados aos criadores originais.



Esquema de microscopia confocal da córnea usada como substituto não invasivo da densidade de nervos de fibras finas em estudos clínicos.

Relatórios clínicos aleatorizados limitados sobre neuropatia de fibras finas e leituras metabólicas (ensaios clínicos, 2012–2017)

Quatro pequenos ensaios aleatorizados, em dupla ocultação e controlados por placebo (total de cerca de 170 participantes) avaliaram o Ara-290, sobretudo na neuropatia de fibras finas (SFN) associada à sarcoidose ou na diabetes tipo 2 (T2D) com neuropatia dolorosa. A duração do

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

tratamento foi uniformemente curta (4 semanas), e a maioria dos estudos foi patrocinada pela Araim Pharmaceuticals, com autoria sobreposta do Leiden University Medical Center.

Heij et al. (2012, piloto aleatorizado em dupla ocultação, n=22 doentes com sarcoidose e sintomas de SFN) administraram 2 mg de Ara-290 por via intravenosa três vezes por semana durante 4 semanas. A pontuação primária de sintomas (Small Fiber Neuropathy Screening List, SFNSL) melhorou significativamente mais no braço de Ara-290 do que com placebo (Δ –11,5 vs –2,9). As pontuações de dor e fadiga no Brief Pain Inventory melhoraram de forma semelhante em ambos os grupos; os domínios de dor e funcionamento físico do SF-36 mostraram maior melhoria com Ara-290. Não foram observados sinais de segurança nem alterações hematológicas. Limitações: amostra muito pequena, curta duração, via intravenosa e melhoria equivalente em alguns resultados comunicados pelos doentes.

Dahan et al. (2013, aleatorizado e controlado por placebo, doentes com sarcoidose e perda documentada de fibras nervosas finas) usaram dose subcutânea diária durante 28 dias. O grupo de Ara-290 referiu maior melhoria dos sintomas neuropáticos, mostrou um aumento estatisticamente significativo da densidade de fibras nervosas da córnea (CNFD) medida por microscopia confocal da córnea in vivo (um substituto da regeneração de fibras finas), apresentou sensibilidade cutânea à temperatura alterada e teve melhor desempenho no teste de marcha de 6 minutos. A densidade de fibras nervosas intraepidérmicas em biópsias cutâneas não se alterou de forma significativa. Não ocorreram acontecimentos adversos graves.

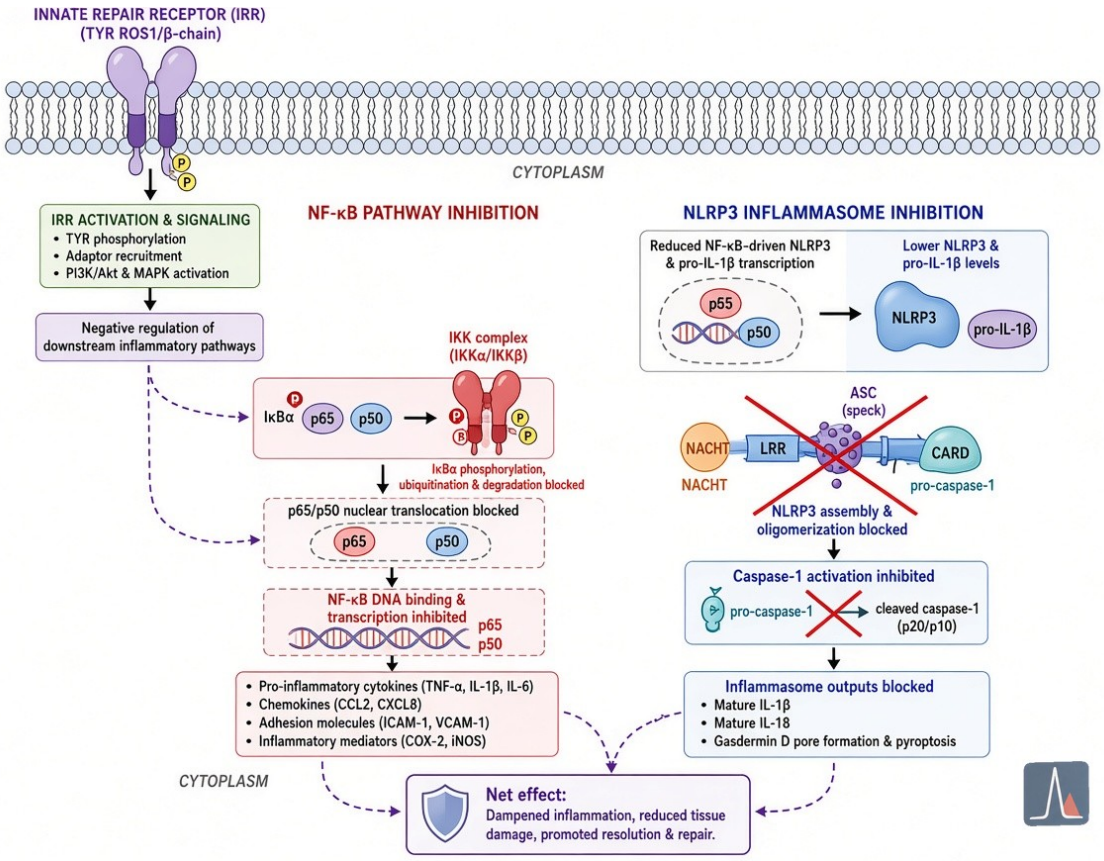
Brines et al. (2015, fase 2 aleatorizada, em dupla ocultação e controlada por placebo, doentes com T2D e neuropatia dolorosa) administraram 4 mg por via subcutânea diariamente durante 28 dias, com seguimento de 28 dias. A HbA1c e os perfis lipídicos melhoraram no braço de Ara-290 e o benefício persistiu até ao dia 56; as pontuações de sintomas neuropáticos PainDetect também melhoraram de forma significativa. Os participantes com CNFD basal mais de um desvio-padrão abaixo do normal mostraram um aumento significativo da densidade de fibras nervosas da córnea, ao contrário do grupo placebo. Não foram identificados problemas de segurança. Este ensaio fornece os dados de sinal metabólico mais claros entre os relatórios clínicos.

Culver et al. (2017, fase 2b aleatorizada de intervalo de doses, n=64 doentes com sarcoidose, perda de fibras finas e dor) testaram 1, 4 ou 8 mg por via subcutânea diariamente durante 28 dias. O critério primário (alteração da área de fibras nervosas da córnea) atingiu significância estatística apenas no grupo de 4 mg (aumento corrigido pelo placebo de cerca de 697 μm², p=0,012). As fibras nervosas intraepidérmicas em regeneração, positivas para GAP-43, também aumentaram com 4 mg. A dor neuropática melhorou em todos os braços, incluindo o placebo; a diferença corrigida pelo placebo na dor moderada a grave com 4 mg não atingiu significância estatística (p=0,157). Medidas funcionais e de qualidade de vida mostraram tendências a favor do tratamento ativo. Mais uma vez, não foram assinalados problemas importantes de segurança nem efeitos hematopoiéticos.

Um pequeno estudo aberto em edema macular diabético (2020) não demonstrou benefício claro na acuidade visual. Nos relatórios aleatorizados, a microscopia confocal da córnea forneceu o sinal objetivo mais consistente de regeneração de fibras finas na dose ótima (4 mg), enquanto os resultados de dor comunicados pelos doentes foram mais variáveis e mostraram frequentemente uma resposta substancial ao placebo. Todos os ensaios foram curtos, incluíram doentes altamente selecionados e foram realizados numa rede de investigação limitada. Não

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

foram publicados ensaios confirmatórios de fase 3 até 2026.



Esquema simplificado da via que mostra a supressão, mediada pelo IRR, de NF-κB e do inflamassoma NLRP3 em células inflamatórias.

Revisões recentes, sínteses mecanísticas e limitações recorrentes (artigos de revisão, 2015–2026)

Revisões de Brines e colegas (2015, Pharmacol Ther) sintetizaram dados farmacocinéticos/farmacodinâmicos e propuseram que uma breve ativação do IRR desencadeia um «interruptor molecular» que conduz a programas anti-inflamatórios e reparadores sustentados, apesar da curta semivida do péptido. Revisões narrativas e de âmbito subsequentes (2016–2026) destacaram o potencial do agonismo do IRR na neuropatia, na inflamação cardíaca e na fragilidade relacionada com a idade, assinalando ao mesmo tempo o predomínio de dados pré-clínicos de um único eixo translacional, amostras clínicas pequenas (maior n=64), curtas durações de tratamento, dependência de critérios de imagem substitutos (métricas do nervo corneano) e separação inconsistente entre tratamento ativo e placebo nos critérios primários de dor. Alguns artigos metabólicos e renais iniciais foram retratados, o que reduz a confiança nessas alegações específicas. Não surgiu replicação independente em larga escala do sinal clínico de regeneração nervosa. As revisões afirmam de forma uniforme que, embora o fundamento pré-clínico seja coerente e o perfil de segurança a curto prazo tenha sido favorável nas populações estudadas, a base de evidência permanece preliminar e não apoia aprovação regulamentar nem translação clínica de rotina.

Contexto da evidência e limitações recorrentes

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

A literatura indexada apresenta o Ara-290 como um agonista seletivo do IRR capaz de modular fenótipos inflamatórios e de fibras finas em modelos celulares e animais e de produzir alterações mensuráveis na morfologia do nervo corneano e em pontuações selecionadas de sintomas e metabólicas em pequenos ensaios humanos de curta duração. Os sinais estruturais objetivos (densidade/área de fibras nervosas da córnea) parecem mais consistentes do que os relatos subjetivos de dor, confundidos por grandes respostas ao placebo típicas dos estudos de neuropatia. A amplitude pré-clínica é considerável, mas concentrada num conjunto restrito de laboratórios; os dados clínicos limitam-se a quatro pequenos estudos de fase 2 com autoria e patrocínio partilhados. Não existem dados de segurança, eficácia ou modificação da doença a longo prazo. A relação dose-resposta não foi linear em todos os ensaios (4 mg superaram frequentemente 8 mg nos critérios estruturais). O desenvolvimento parece ter estagnado sem confirmação de fase 3.

Em teoria, com base na biologia do IRR e em dados pré-clínicos de vias, a ativação transitória deste recetor poderia de forma plausível deslocar macrófagos tecidulares e células de Schwann para um estado pró-reparador em pessoas, mas isto permanece uma extrapolação a partir de marcadores substitutos e não foi testado de forma rigorosa em estudos humanos independentes, de duração mais longa e com potência adequada. Os investigadores devem interpretar o registo existente como gerador de hipóteses para modelos laboratoriais de inflamação e de biologia de fibras finas, e não como evidência definitiva de utilidade terapêutica. Será necessária replicação independente futura, com coortes maiores, seguimento mais longo e critérios clínicos duros, para clarificar o potencial translacional deste péptido.

Fontes (literatura primária e de revisão selecionada, com DOI/PMID quando disponíveis): - Brines M et al. (2008). Nonerythropoietic tissue protective peptides… PNAS (conceção fundacional). - Heij L et al. (2012). Safety and efficacy of ARA 290 in sarcoidosis… Mol Med. doi:10.2119/molmed.2012.00332. PMID: 23168581 (ECA piloto clínico). - Dahan A et al. (2013). ARA 290 improves symptoms… and increases corneal nerve fiber density. Mol Med. PMC3883966 (ECA clínico). - Brines M et al. (2015). ARA 290… improves metabolic control and neuropathic symptoms in T2D. Mol Med. PMC4365069 (ECA clínico). - 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 (revisão). - Artigos adicionais em animais sobre o coração (Front Cardiovasc Med 2023), NLRP3 em células de Schwann (Eur J Pharmacol 2025) e revisões de âmbito até 2026.

Todos os estudos humanos citados são investigações pequenas de fase 2 e de curta duração; nenhum estabelece segurança ou eficácia para qualquer indicação terapêutica. Relatar um ensaio humano não constitui orientação para utilizar o material de investigação dessa forma. Os materiais deste sítio destinam-se apenas a investigação laboratorial.

Fontes

• 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

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.

• 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

Toda a informação e os produtos referidos destinam-se exclusivamente a utilização laboratorial e de investigação. Não se destinam a uso humano ou veterinário. Não se destinam a diagnosticar, tratar, curar ou prevenir qualquer doença.