

Jusvinza: medicamento inmunomodulador para el tratamiento de la inflamación

► María del Carmen Domínguez Horta^{1a,b*}, Mabel Hernández Cedeño^{2a}

¹ Licenciada en Bioquímica. Doctora en Ciencias Biológicas. (ORCID: 0000-0002-0616-7376)

² Licenciada en Biología. Master en Bioquímica. (ORCID: 0000-0002-6162-7160)

^a Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

^b Escuela Latinoamericana de Medicina (ELAM). La Habana, Cuba.

* Autora para correspondencia

Resumen

El presente trabajo describe el diseño y la evaluación del fármaco jusvinza para tratar la artritis reumatoidea y otras enfermedades inflamatorias. El componente activo de jusvinza es un ligando peptídico modificado (APL) derivado de la proteína de estrés celular humana de 60 kDa (HSP60). Esta proteína es un autoantígeno implicado en la patogénesis de varias enfermedades autoinmunitarias. A partir de la HSP60 se predijo un epítipo de células T mediante herramientas bioinformáticas. El péptido correspondiente se modificó en un aminoácido que afecta la interacción con la molécula HLA clase II y que cambia así sus propiedades inmunogénicas. Los estudios preclínicos y los resultados de las investigaciones clínicas en artritis reumatoidea demostraron que jusvinza tiene actividad antiinflamatoria y es capaz de inducir mecanismos relacionados con la restauración de la tolerancia periférica y la homeostasis inmunológica. Además, jusvinza se reposicionó para el tratamiento de pacientes con COVID-19 que presentaban signos de hiperinflamación y contribuyó a la recuperación de éstos. Jusvinza representa un enfoque terapéutico interesante para diversas enfermedades caracterizadas por la inflamación, como las enfermedades autoinmunitarias, la COVID-19, la aterosclerosis y la diabetes.

Palabras clave: Jusvinza; Artritis reumatoidea; COVID-19; Ligandos peptídicos modificados; Citoquinas; Inflamación

Jusvinza: an immunomodulatory drug for treating inflammation

Abstract

The present study describes the design and evaluation of the drug jusvinza for treating rheumatoid arthritis and other inflammatory diseases. Jusvinza's active component is an altered peptide ligand (APL) derived from the 60 kDa human cellular stress protein (HSP60). This protein is an autoantigen implicated in the pathogenesis of several autoimmune diseases. Starting from HSP60, a T-cell epitope was predicted using bioinformatics tools. The corresponding peptide was modified to alter its interaction with the HLA class II molecule, thereby modifying its immunogenic properties. Preclinical studies and clinical research results in rheumatoid arthritis have demonstrated that jusvinza exhibits anti-inflammatory activity and can induce mechanisms associated with restoring peripheral tolerance and immunological homeostasis. Additionally, jusvinza was repurposed to treat COVID-19 patients displaying signs of hyperinflammation, contributing to their recovery. Overall, jusvinza represents an interesting therapeutic approach for various inflammation-related diseases, including autoimmune disease, COVID-19, atherosclerosis and diabetes.

Keywords: Jusvinza; Rheumatoid arthritis; COVID-19; Altered peptide ligand; Cytokines; Inflammation

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)



COLABIOCLI



CUBRA



FABA

*Jusvinza: um medicamento imunomodulador para o tratamento da inflamação***Resumo**

O presente estudo descreve o desenho e a avaliação do medicamento jusvinza para o tratamento da artrite reumatóide e de outras doenças inflamatórias. O componente ativo do jusvinza é um ligante peptídico alterado (APL) derivado da proteína de estresse celular humana de 60 kDa (HSP60). Esta proteína é um autoantígeno envolvido na patogênese de diversas doenças autoimunes. A partir do HSP60, foi previsto um epítipo de células T utilizando ferramentas de bioinformática. O péptido correspondente foi modificado em um aminoácido que afeta a sua interação com a molécula HLA de classe II, modificando assim as suas propriedades imunogênicas. Estudos pré-clínicos e resultados das investigações clínicas em artrite reumatóide demonstraram que o jusvinza apresenta atividade anti-inflamatória e pode induzir mecanismos associados à restauração da tolerância periférica e da homeostasia imunológica. Além disso, o jusvinza foi reutilizado para tratar doentes com COVID-19 que apresentem sinais de hiperinflamação, contribuindo para a sua recuperação. Jusvinza representa uma abordagem terapêutica interessante para várias doenças caracterizadas pela inflamação, incluindo doenças autoimunes, COVID-19, aterosclerose e diabetes.

Palavras-chave: Jusvinza; Artrite reumatóide; COVID-19; Ligantes peptídicos alterados; Citocinas; Inflamação

Introducción

Jusvinza es un medicamento inmunomodulador con propiedades antiinflamatorias, desarrollado en el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología de Cuba para el tratamiento de las enfermedades autoinmunitarias (EAI) que fue específicamente diseñado a través de herramientas bioinformáticas para el tratamiento de la artritis reumatoidea (AR).

El principio activo de jusvinza es un péptido derivado de un autoantígeno asociado con varias EAI, la HSP60 (1). Esta es una proteína altamente conservada en la escala evolutiva, que aumenta su concentración bajo condiciones de estrés como las variaciones de temperatura y estímulos patológicos y/o fisiológicos (2). Esta proteína actúa como chaperona molecular y posee propiedades inmunorreguladoras que contribuyen al restablecimiento de la tolerancia inmunológica (3). Dicho principio activo pertenece a la categoría de los ligandos peptídicos modificados (APL). Estos péptidos son muy similares a los péptidos originales, pero con una o varias sustituciones en las posiciones esenciales de contacto con el receptor de las células T o con moléculas del complejo antígeno leucocitario humano clase II (HLA II). Estas sustituciones modifican la cascada de eventos necesarios para la activación de las células T CD4 y pueden inducir mecanismos reguladores de la respuesta inmunitaria (anergia, apoptosis e inducción de células T reguladoras) (4) (5) (6). La modulación de la respuesta inmunológica mediada por los APL ha sido descrita ampliamente en modelos experimentales de EAI (7) (8) (9). Sin embargo, la ejecución de ensayos clínicos con estos péptidos ha sido muy limitada (10).

El efecto terapéutico de jusvinza en la AR fue evaluado en sistemas experimentales, modelos animales y durante la ejecución de ensayos clínicos. Jusvinza aumentó la frecuencia de las células T reguladoras (Treg) en varios sistemas experimentales. Además, redujo los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la interleuquina IL-17 y el interferón- γ (IFN- γ) en estudios preclínicos y en ensayos clínicos de fases I y II en pacientes con AR (1) (11) (12) (13) (14) (15). Estos resultados fundamentaron que el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos en Cuba (CECMED) le concediera el registro médico para la AR, condicionado a la ejecución de una investigación clínica de fase III, la cual está en curso (16).

Por otra parte, jusvinza fue reposicionado para el tratamiento de pacientes con COVID-19 con signos de hiperinflamación bajo un “Autorizo de Uso de Emergencia” (17). Dicho tratamiento inhibió la actividad de monocitos, macrófagos y neutrófilos en pacientes graves con COVID-19. Además, disminuyó las concentraciones de IL-6, TNF- α e IL-10, así como también restableció la relación de neutrófilos/linfocitos (18) (19).

El presente trabajo tiene como objetivo brindar una actualización integral del estado de las investigaciones relacionadas con el fármaco jusvinza, la cual va desde el diseño del fármaco hasta la aplicación médica.

Diseño del APL que constituye el principio activo de jusvinza

Los programas computacionales que permiten predecir posibles epítopos de células T presentados por las moléculas HLA II se encuentran en constante desarrollo

(20) (21) (22). Dentro de ellos, está el programa Proped (23). Aun cuando la predicción de epítomos para moléculas de HLA II es en general poco efectiva, el programa Proped se considera uno de los mejores (24) (25).

A partir de la secuencia de la HSP60, con el uso del programa Proped, se identificó una nueva región entre los aminoácidos 90 y 109 con posibles epítomos de células T. Dicha región comprende 27 aminoácidos, tiene una similitud en su secuencia de 100% entre seres humanos, pez cebrá, ratón, rata y mono, pero solamente tiene un 50% de homología con *Mycobacterium tuberculosis*. Esta secuencia fue identificada como péptido E18-3.

Los ensayos *in vivo* en ratones corroboraron los resultados de la predicción bioinformática, ya que el péptido E18-3 aumentó el porcentaje de células T CD4+ efectoras en estos animales (1). Sobre la secuencia del péptido E18-3 se diseñaron varios APL, con el objetivo de seleccionar uno con propiedades antagónicas respecto al epítomo nativo, que pudiera tener potencialidades terapéuticas para la AR y otras EAI. En el diseño de estos APL se tuvo en cuenta que aun cuando se realizaran cambios en sitios que pudieran ser importantes para la interacción con la molécula HLA clase II, éstos no afectarían las posibilidades de unión del péptido. Además, se consideraron algunas generalidades de aminoácidos frecuentemente encontrados en los péptidos presentados por las moléculas HLA clase II que tiene en cuenta el programa Proped (23). En la posición P1 se encuentra invariablemente un residuo aromático o hidrofóbico como: Tyr, Trp, Leu, Ile, Met y Phe. Otras posiciones importantes son P4, P6 y P9, aunque en estos casos no existen definiciones claras sobre los residuos de aminoácidos favorecidos y depende mucho del alelo específico de la molécula HLA clase II. Específicamente, en el diseño del APL que constituye el principio activo de jusvinza se sustituyó el ácido aspártico en la posición 18 por leucina (Fig. 1A).

Al inocular ratones BALB/c con el APL se comprobó que éste indujo un incremento significativo de Treg, potencialmente supresoras, en el bazo y los nódulos linfáticos. Por el contrario, el péptido original aumentó el porcentaje de células T CD4+ efectoras en dichos ratones (1). Los resultados obtenidos en los ratones BALB/c indicaron que la modificación efectuada en el péptido nativo originó un epítomo capaz de inducir Treg. Estos resultados sugirieron posibilidades terapéuticas para el APL en el tratamiento de las EAI, ya que las Treg son capaces de reducir la inflamación e inducir tolerancia inmunológica (26) (27).

Estos resultados fundamentan el principio bioquímico de la relación estructura-función, por cuanto el cambio de un aminoácido en una de las probables posiciones esenciales de contacto del péptido E18-3 con la molécula HLA II, dio lugar a un APL que fue capaz de modificar la respuesta TH1/TH17 inducida por el péptido original hacia una respuesta de fenotipo regulador,

lo que confirma la relevancia de un solo aminoácido en una secuencia peptídica en la regulación de la respuesta inmunitaria.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de jusvinza no se conoce del todo, pero el conjunto de resultados obtenidos en las investigaciones preclínicas y clínicas en AR ha brindado evidencias sobre el mismo (Fig. 1). El procesamiento y presentación del péptido (principio activo de jusvinza) por parte de las células presentadoras de antígenos (APC) a los linfocitos T autorreactivos inducen la expansión de Treg (13). Estas células pueden migrar hacia las articulaciones inflamadas y atenuar las células T autorreactivas responsables de la patogénesis de la AR, con la consiguiente reducción de los niveles del TNF- α , IL-17, el interferón gamma (IFN- γ) y los anticuerpos contra péptidos citrulinados (anti-CCP) (1) (11) (12) (15).

En los pacientes con COVID-19, jusvinza inhibe la actividad de monocitos, macrófagos y neutrófilos. Esta inhibición puede contribuir a la disminución de los niveles de IL-6, de TNF- α y de IL-10, así como al restablecimiento de los niveles normales de linfocitos en el suero de estos pacientes. Congruentemente, este péptido induce Treg en dichos pacientes. Estas células activadas migran a los sitios de inflamación y podrían reconocer de forma cruzada al epítomo original de la HSP60, que está en el tejido endotelial, inhibiendo así el daño autoinmunitario en el endotelio provocado durante la infección viral (18).

Por otra parte, recientemente se ha identificado que jusvinza inhibe la migración y sobreactivación de los neutrófilos y la NETosis *in vitro* (28) (29). Los neutrófilos y la NETosis están involucrados en la patogénesis de la AR y la COVID-19 (30) y de diversas enfermedades inflamatorias (31) (32).

Evaluación de jusvinza en modelos experimentales

Comúnmente el desarrollo de nuevos fármacos impone la evaluación de éstos en modelos animales para la enfermedad en cuestión. La ejecución de estos experimentos fue aprobada por los Comités de Ética de las instituciones participantes y se siguieron las pautas fijadas por organismos internacionales para la experimentación animal. Primeramente, el efecto terapéutico de jusvinza se evaluó en el modelo de artritis inducida por adyuvante (AA) en ratas Lewis (1). La similitud entre el proceso inflamatorio de la AR y el de la AA en ratas Lewis, ha convertido a este modelo animal en una

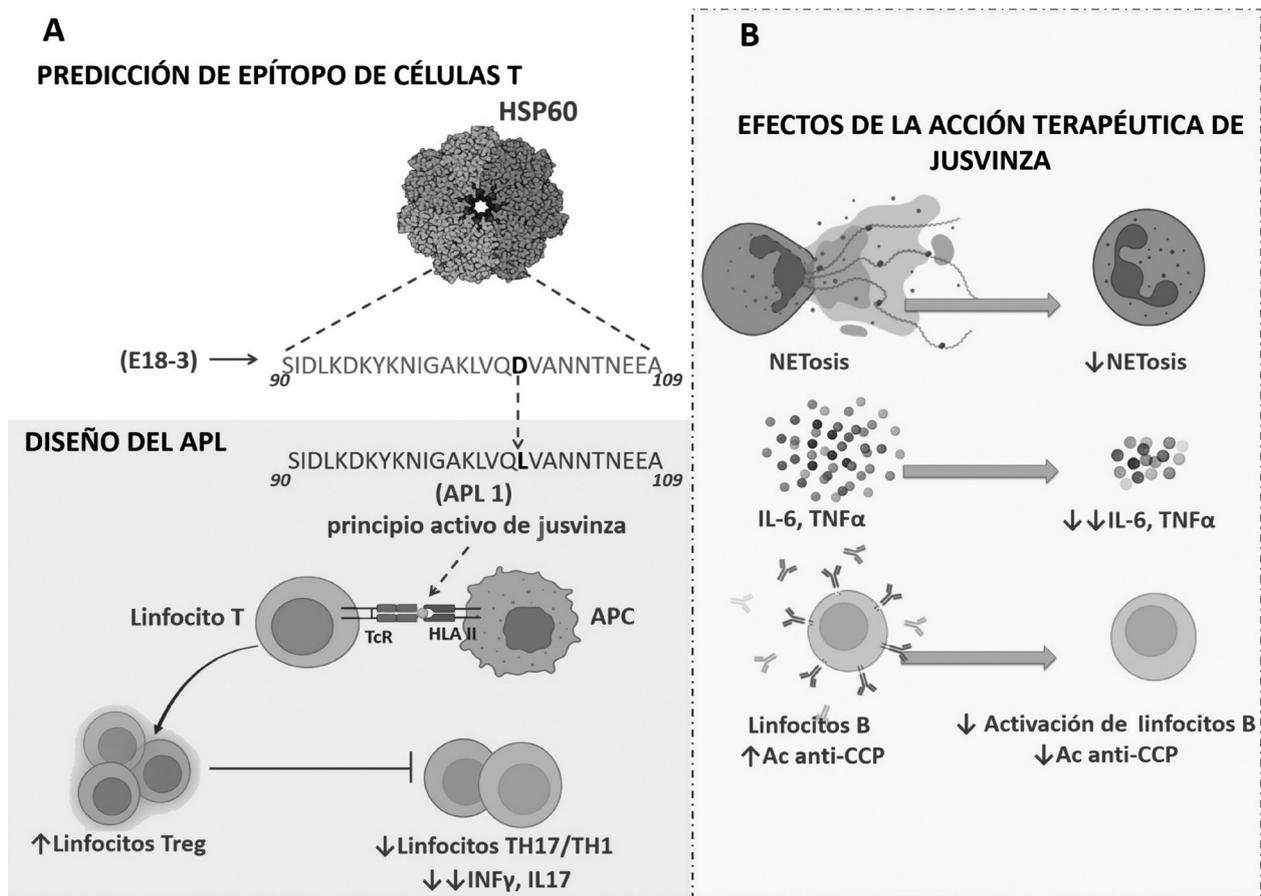


Figura 1. (A) El principio activo de jusvinza es un péptido modificado derivado de la región N-terminal de la HSP60 humana (aminoácidos del 90 al 109). En esta región, el ácido aspártico-18 (en negritas) fue sustituido por leucina. Jusvinza es capaz de restaurar la homeostasis inmunológica en procesos inflamatorios agudos y crónicos. Induce células T reguladoras con acción supresora sobre los linfocitos TH17/TH1, con la consiguiente disminución de los niveles IL-17 e INF- γ . (B) Además, se han identificado otros efectos inmunomoduladores sobre los linfocitos B al disminuir los niveles de anti-CCP. Simultáneamente reduce la NETosis. Estos efectos contribuyen a la disminución de citoquinas proinflamatorias como IL-6 y TNF- α .

herramienta útil en la evaluación de fármacos para el tratamiento de las artritis autoinmunes (33). Por otra parte, las ratas Lewis isogénicas son susceptibles para inducir en ellas varias EAI, por lo cual se consideran excelentes modelos para estudiar la inmunoterapia mediada por péptidos (34).

El tratamiento con jusvinza provocó un excelente control clínico de la AA en las ratas. La mejoría clínica en los animales fue independiente de la vía de inoculación utilizada (intradérmica o subcutánea). Contrariamente al péptido original, jusvinza indujo en el bazo de las ratas un aumento de Treg y redujo significativamente los niveles del TNF- α (1).

Las Treg tienen una función fundamental en el mantenimiento de la tolerancia periférica y la prevención de las EAI (35). En el caso de la AR, las Treg presentan un deterioro en sus funciones (36), por lo tanto, la obtención de un fármaco que induzca Treg en pacientes con

AR tiene potencialidades terapéuticas excelentes para esta enfermedad.

Con el objetivo de evaluar si jusvinza podía inducir un incremento de Treg en pacientes con AR, se realizó un estudio *in vitro* en el cual se utilizaron células mononucleares de la sangre periférica (PBMC) aisladas de pacientes con AR. Los resultados demostraron que jusvinza indujo incrementos significativos en el porcentaje de Treg en los cultivos de las PBMC aisladas de pacientes con AR (1).

Además se demostró, en co-cultivos realizados entre células T CD4+ (efectoras) y Treg aisladas de pacientes con AR, que jusvinza aumentaba significativamente la actividad supresora de las Treg (11). Estos resultados están en correspondencia con el estudio *in vivo* en ratones BALB/c (1).

Por otra parte, el efecto terapéutico de jusvinza fue estudiado en el modelo de artritis inducida por colágeno (AIC). Este modelo animal es muy utilizado porque

comparte características inmunológicas y patológicas con la AR humana, incluida la afectación articular simétrica, así como la sinovitis y la destrucción del cartílago y del hueso (37). En dicho modelo se demostró el efecto terapéutico de jusvinza cuando se aplicó sola o en unión con el metotrexato (MTX). El MTX es la droga de primera línea para los pacientes con AR. Los estudios de Lurros y William expusieron que los altos niveles de TNF- α e IL-1 que producen los macrófagos y neutrófilos que infiltran la membrana sinovial tienen un papel muy importante en la patogénesis de la AIC. Estas citoquinas contribuyen a aumentar la infiltración de células fagocíticas, que progresivamente dan lugar a la formación del *pannus* (38). En los ratones tratados con jusvinza o con MTX, o con la combinación de ambos, no se evidenció la presencia del *pannus* y los daños articulares fueron leves. Estos resultados indicaron que no se produjo una infiltración masiva de macrófagos y neutrófilos en la membrana sinovial. Esto se corresponde con la disminución de los niveles del TNF- α encontrada en el suero de los animales tratados con jusvinza, o con MTX o con la combinación, con respecto al grupo placebo (12). Neurath *et al.* demostraron que el tratamiento con MTX por vía intraperitoneal reducía los niveles del TNF- α y del interferón- γ (IFN- γ) en el suero de los ratones con AIC (39). Nuestros resultados coinciden con los de estos autores, ya que hubo una disminución de los niveles del TNF- α en el suero de los ratones tratados con MTX. Esta disminución está al mismo nivel que la detectada en los ratones tratados con la combinación y en los ratones sanos. Este hecho apuntó que aun cuando jusvinza se combine con el MTX, no debe causar la inmunosupresión que generan los fármacos bloqueadores del TNF- α (40) (41) (42).

Adicionalmente, el efecto inmunomodulador de jusvinza fue analizado en ensayos *in vitro* con PBMC aisladas de pacientes con AR, que luego se estimularon durante 96 horas con jusvinza. Posteriormente, se cuantificaron los niveles de IL-17, TNF- α e IL-10 en el sobrenadante de estos cultivos mediante ensayos comerciales tipo ELISA, específicos para estas citoquinas.

Los resultados demostraron que jusvinza disminuyó significativamente los niveles de la IL-17 y no modificó los niveles del TNF- α ni de la IL-10. Estos resultados refuerzan las potencialidades terapéuticas de jusvinza para la AR, ya que la IL-17 tiene un rol fundamental en la patogénesis de la AR. La IL-17 inicia la respuesta inflamatoria y promueve los daños en el cartílago y el hueso de los pacientes con AR. Asimismo la IL-17 induce la producción de otras citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-23 por fibroblastos sinoviales, monocitos y macrófagos, lo que aumenta la inflamación y la expansión de las TH17 (43). Además, la IL-17 aumenta la producción de metaloproteinasas de la matriz y el óxido nítrico en condrocitos y osteoblastos, lo que conduce a la degradación del cartílago y el hueso (44).

Recientemente, el efecto antiinflamatorio de jusvinza fue estudiado en un interesante modelo animal con peces cebra. Estos peces han sido usados ampliamente como modelo en las investigaciones biomédicas, tanto en el estado embrionario y larvario, como en su fase adulta. El genoma de los peces cebra es similar al humano aproximadamente en un 70%. Estos animales son transparentes durante el desarrollo embrionario, lo que permite el estudio de sus órganos de forma fácil y poco invasiva. Estos hechos hacen que constituya un modelo experimental apropiado para lograr información sobre la evaluación de conceptos terapéuticos, como es el caso de jusvinza. Además, este modelo permite reducir y complementar el uso de otros animales de experimentación como los roedores (45) (46) (47).

Jusvinza se evaluó en un modelo animal que utiliza los peces cebra en estados embriogénico y adulto tratados con N-carboximetil-lisina (CML). Esta molécula es un producto final de la glicación avanzada; es producida endógenamente y está asociada con estados de hiperglucemia y estrés oxidativo. La CML afecta el desarrollo embriogénico de los peces cebra y en estado adulto produce hiperinflamación, la cual provoca parálisis con afectaciones de la capacidad natatoria y la muerte en estos animales (48). Además, en estos estudios se comparó el efecto antiinflamatorio de jusvinza con los anticuerpos monoclonales comerciales: infliximab (anti-TNF) y tocilizumab (anti-IL-6).

Los resultados indicaron que el tratamiento con jusvinza neutralizó la toxicidad de la CML y evitó los daños de los embriones así como la muerte de éstos. El tratamiento con jusvinza disminuyó la inflamación y la parálisis inducida por la CML en los peces adultos. Además, jusvinza redujo la migración de los neutrófilos y los altos niveles de IL-6 en el tejido hepático de los peces, inducidos por la CML. Estos efectos fueron significativamente superiores al infliximab y similares al tocilizumab (49) (50) (51).

Estos resultados reforzaron las potencialidades de jusvinza para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas como las EAI. Además, indicaron que jusvinza puede ser útil para el tratamiento de la diabetes, las enfermedades neurodegenerativas y la aterosclerosis.

Investigaciones clínicas con jusvinza en pacientes con artritis reumatoidea

Los resultados en la etapa preclínica de investigación en modelos de AR y los estudios de toxicología fundamentaron que el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos en Cuba (CECMED) concediera la autorización para la ejecución de las investigaciones clínicas en pacientes con AR. Estas investigaciones se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki para la investigación en seres hu-

manos y las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización. Los Comités de Ética y la Autoridad Reguladora de Cuba (CECMED) aprobaron las investigaciones. Los pacientes firmaron un consentimiento informado antes de la administración de jusvinza.

La evaluación de jusvinza en el estudio clínico fase I en pacientes con AR aparece registrada en el Registro Público de Ensayos Clínicos de Cuba (RPCEC, Registro Primario aceptado por la Organización Mundial de la Salud) con el código RPCEC00000238 (52). Este estudio fue abierto y no controlado, incluyó 20 pacientes con actividad moderada de la AR y se estudiaron tres dosis de jusvinza (1 mg, 2,5 mg y 5 mg) a través de la vía subcutánea.

En este ensayo clínico de fase I se demostró la seguridad del tratamiento con jusvinza en los pacientes. Se registró un total de ocho eventos adversos (EA) en siete pacientes de los 20 incluidos. No se informaron EA graves y todos los EA fueron de intensidad leve. Los EA que se presentaron con mayor frecuencia fueron: dolor en el sitio de inyección, *rash* cutáneo y aumento de apetito. Todos los EA fueron reversibles. Además, no se identificaron variaciones en los parámetros bioquímicos y hematológicos asociados al tratamiento con jusvinza durante los seis meses de tratamiento, ni durante los seis meses de seguimiento en los pacientes incluidos en esta investigación clínica (14). Por otra parte, en el ensayo clínico de fase I se determinó el perfil farmacocinético de jusvinza, el cual estuvo en correspondencia con el perfil farmacocinético identificado en animales (13). Los resultados fundamentales de este estudio indicaron que la concentración máxima se alcanzó a los 30 minutos de la administración de jusvinza, lo cual está en concordancia con la vía utilizada (subcutánea). A las cuatro horas después de la administración, los niveles de jusvinza en plasma alcanzaron valores cercanos o menores que el límite inferior de cuantificación del método (1,5 ng/mL) lo cual sugiere una rápida eliminación del péptido (14) (53).

Además, en este estudio se obtuvieron evidencias preliminares del efecto terapéutico de jusvinza. Los pacientes en las tres dosis estudiadas presentaron una disminución de la inflamación articular y mejoraron la calidad de vida (14). Las dosis de 1 y 2,5 mg de jusvinza disminuyeron los niveles de INF- γ (14) (15). El INF- γ caracteriza el patrón de respuesta TH1, que es determinante en la patogenia de la AR (54). Los diferentes fenotipos de células TH no constituyen patrones de diferenciación terminal, ya que son poblaciones parcialmente diferenciadas con plasticidad en su polarización. Las células presentadoras de antígenos pueden dirigir la diferenciación de células T CD4+ frente a un antígeno determinado como un APL, a través de diferentes señales como la secreción de citoquinas (55) (56).

Por otro lado, jusvinza disminuyó significativamente los niveles de IL-17 en pacientes tratados con la dosis de 2,5 mg. Esta citoquina inicia la respuesta inflamatoria y

promueve daños en el cartílago y el hueso en pacientes con AR. La IL-17 induce la producción de otras citoquinas inflamatorias como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-23 por fibroblastos sinoviales, monocitos y macrófagos, lo que aumenta la inflamación y el desarrollo de las TH17 (43). Además, la IL-17 aumenta la producción de metaloproteinasa de la matriz y óxido nítrico en condrocitos y osteoblastos, lo que conduce a la degradación del cartílago y del hueso (44).

Los anticuerpos contra péptidos citrulinados (anti-CCP) también contribuyen a la patogénesis de la AR. Su presencia se asocia con una evolución rápida de la enfermedad y un desarrollo temprano de erosiones en los cartílagos y huesos, así como con un aumento de la actividad de la enfermedad y discapacidad, en comparación con los pacientes negativos para esos anticuerpos (57). El tratamiento con jusvinza indujo una reducción significativa de estos anticuerpos al final de las etapas de tratamiento (15). Adicionalmente, el factor reumatoideo se mantuvo constante durante el tratamiento. Estos resultados refuerzan el potencial terapéutico de jusvinza y sugieren que este péptido puede tener un efecto sobre las células plasmáticas secretoras de estos anticuerpos.

El desarrollo clínico de jusvinza en AR continuó con un estudio clínico de fase II ejecutado entre los años 2018 y 2021. Este estudio clínico fue registrado con el código RPCEC00000230 (58) y tuvo un diseño multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo. Dicha investigación incluyó 187 pacientes con AR activa en estadio moderado y clasificados como no respondedores al tratamiento convencional con MTX. Este ensayo clínico incluyó tres grupos de tratamiento con jusvinza en tres niveles de dosis de (0,5 mg, 1,0 mg y 2,5 mg) e incluyó un cuarto grupo que recibió una formulación placebo. Todos los pacientes recibieron también prednisona, ácido fólico y MTX como parte del esquema terapéutico.

Los resultados del estudio clínico de fase II indicaron que el tratamiento con jusvinza es seguro y efectivo respecto al grupo control (resultados en fase de publicación). Dichos resultados apoyaron que el CECMED le concediera el registro médico a jusvinza para la AR (16), condicionado a la ejecución de un ensayo clínico de fase III, el cual está en curso (<https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000404-Sp>) (59).

Resultados del reposicionamiento de jusvinza para el tratamiento de pacientes con COVID-19

El conjunto de los resultados preclínicos en AR, así como los resultados del ensayo clínico de fase I en dicha enfermedad, avalaron que el CECMED concediera el

permiso para el uso compasivo y exploratorio de jusvinza en el tratamiento de pacientes críticos con COVID-19 (RPCEC00000313) durante la pandemia en Cuba (60). Igualmente, estas investigaciones clínicas se realizaron de acuerdo con la Declaración de Helsinki para la investigación en seres humanos y las directrices de la Conferencia Internacional de Armonización. Los comités de ética aprobaron dichas investigaciones. Los pacientes o familiares a cargo firmaron un consentimiento informado antes de la administración de jusvinza.

Los pacientes con COVID-19 que transitan hacia estadios graves y críticos de la enfermedad presentan una marcada hiperinflamación. A medida que la hiperinflamación progresa, estos pacientes pueden desarrollar el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y llegar al colapso cardiovascular y a la falla multiorgánica que los conduce a la muerte. Esta etapa de la enfermedad está mediada por altas concentraciones de citoquinas proinflamatorias, evento biológico conocido como “tormenta de citoquinas” (61) (62).

El CECMED autorizó el uso compasivo de jusvinza en un estudio exploratorio, que incluyó 12 pacientes con COVID-19 en estado crítico con SDRA y sometidos a ventilación mecánica. Los especialistas en sus informes médicos describieron que a partir de las 48 horas de tratamiento con jusvinza, los pacientes presentaron mejorías clínicas, gasométricas y radiológicas. Estos 12 pacientes fueron extubados y se recuperaron (63).

Los parámetros de laboratorio indicaron que los pacientes, antes de iniciar el tratamiento con jusvinza, habían presentado linfopenia y una tendencia a la neutrofilia. Sin embargo, durante el trascurso del tratamiento, los niveles de linfocitos y neutrófilos alcanzaron sus valores normales. De igual forma, los marcadores asociados a la hiperinflamación como: proteína C reactiva, ferritina, lactato deshidrogenasa, fibrinógeno y creatinina disminuyeron bajo la acción de jusvinza. Además, jusvinza redujo los niveles de la calprotectina (18), una proteína secretada por monocitos y neutrófilos durante los procesos inflamatorios (64). La reducción de la calprotectina se correlacionó significativamente con la disminución de los neutrófilos. La desregulación de la respuesta inmunitaria en los pacientes con COVID-19 se asocia con un aumento de la granzima B y la perforina (65) y una disminución del porcentaje de las Treg (66). Los pacientes tratados con jusvinza presentaron una disminución significativa de la granzima B y perforina, a las 96 horas de tratamiento, lo que coincidió con la disminución de las interleuquinas IL-6, IL-10 y el TNF- α . El porcentaje de las Treg aumentó después de 48 horas de tratamiento con jusvinza (18). El aumento de las Treg en los pacientes con COVID-19 es muy congruente con el mecanismo de acción de jusvinza en los pacientes con AR (13).

El conjunto de estos resultados y el perfil de seguridad de jusvinza permitieron que el CECMED concedie-

ra un “Autorizo de Uso de Emergencia” para el tratamiento de los pacientes críticos y graves con COVID-19 con dicho medicamento (17). Además, el Ministerio de Salud Pública de Cuba aprobó la inclusión de jusvinza en el protocolo nacional de tratamiento para estos pacientes (67).

Los estudios realizados en Cuba, durante la fase de extensión del uso de jusvinza a los hospitales que atendían a pacientes con COVID-19, corroboraron los resultados obtenidos durante el estudio exploratorio y demostraron que el tratamiento con jusvinza era capaz de reducir la hiperinflamación en dichos pacientes (68). Además corroboraron la seguridad del tratamiento con jusvinza y demostraron que éste evitaba que los pacientes en estadio moderado evolucionaran hacia las formas grave de la enfermedad (69). Estos resultados fundamentaron que el protocolo cubano para enfrentar la COVID-19 incluyera también el uso de jusvinza para el tratamiento de pacientes en estadio moderado con signos de hiperinflamación (67).

Por otra parte, los resultados de un estudio observacional y retrospectivo sobre los efectos terapéuticos de jusvinza en pacientes críticos con COVID-19, evidenciaron el efecto terapéutico de este fármaco. Este estudio observacional (70) tuvo como objetivo describir el desenlace clínico y las variaciones de varios biomarcadores de la inflamación en una cohorte de pacientes con COVID-19 en estado crítico, divididos en dos grupos: un grupo recibió jusvinza y el otro no. El estudio analizó 345 historias clínicas de las que se incluyeron 249. Los datos comprendieron las características demográficas, los signos vitales, parámetros de ventilación y biomarcadores de inflamación. El resultado de la supervivencia fue significativamente superior en el grupo que recibió jusvinza (90,4%) en comparación con el grupo no expuesto a dicha droga (39,5%). Además, en los pacientes tratados con jusvinza hubo una mejoría significativa en los parámetros de ventilación y una reducción significativa en los biomarcadores de inflamación y coagulación. Estos resultados confirmaron que jusvinza puede controlar la hiperinflamación en los pacientes con COVID-19 (71).

Conclusiones

Esta revisión abarca aspectos cruciales del medicamento jusvinza, desde el diseño bioinformático hasta su aplicación médica. El concepto terapéutico que jusvinza esboza es representativo del principio bioquímico relacionado con la estructura y función de las moléculas proteicas. El cambio de un aminoácido en una de las posiciones esenciales de contacto de un epítipo de células T de la HSP60 con la molécula HLA II dio lugar a un APL (principio activo de jusvinza) capaz de modificar la respuesta TH1/TH17 inducida por el epítipo original hacia una respuesta

de fenotipo regulador. Esto confirma la relevancia de un aminoácido en una secuencia peptídica en la regulación de la respuesta inmunitaria. Los resultados de la evaluación de jusvinza en varios modelos experimentales permitieron iniciar las investigaciones clínicas en AR y el posterior reposicionamiento para el tratamiento de pacientes con COVID-19 que presentaran signos de hiperinflamación. Jusvinza tiene efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores y no se ha asociado con la inducción de inmunosupresión en los pacientes. El mecanismo de acción de jusvinza constituye un enfoque terapéutico interesante para varias enfermedades caracterizadas por inflamación, como las EAI, la COVID-19, la aterosclerosis y la diabetes.

Fuentes de financiación

No se contó con fuentes de financiamiento para la realización de este artículo de actualización.

Conflictos de intereses

Las autoras declaran que no tienen conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Correspondencia

Prof. MARÍA DEL CARMEN DOMÍNGUEZ HORTA
Departamento de Investigaciones Biomédicas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. Habana, Cuba.
Correo electrónico: mcarmen.dominguez@cigb.edu.cu

Referencias bibliográficas

- Domínguez MC, Lorenzo N, Barberá A, Darrasse-Jeze G, Hernández MV, Torres A, *et al.* An altered peptide ligand corresponding to a novel epitope from heat-shock protein 60 induces regulatory T cells and suppresses pathogenic response in an animal model of adjuvant induced arthritis. *Autoimmunity* 2011 Sep; 44 (6): 471-82.
- Rajaiah R, Moudgil KD. Heat-shock proteins can promote as well as regulate autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2009 Mar; 8 (5): 388-93.
- Tsan M, Baochong G. Cytokine function of heat shock proteins. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004 Abr; 286 (4): C739-44.
- Bielekova B, Martin R. Antigen-specific immunomodulation via altered peptide ligands. *J Mol Med* 2001 Oct; 79 (10): 552-65.
- Ben-David H, Venkata-Aruna B, Sela M, Mozes E. A dual altered peptide ligand inhibits myasthenia gravis associated responses by inducing phosphorylated extracellular-regulated kinase 1,2 that upregulates CD4+CD25+Foxp3+ cells. *Scand J Immunol* 2007 Jun; 65 (6): 567-76.
- Myers LK, Tang B, Rosionec EF, Stuart JM, Kang AH. An altered peptide ligand of type II collagen suppresses autoimmune arthritis. *Crit Rev Immunol* 2007; 27 (4): 345-56.
- Wakamatsu E, Matsumoto I, Yoshiga Y, Hayashi T, Goto D, Ito S, *et al.* Altered peptide ligands regulate type II collagen-induced arthritis in mice. *Mod Rheumatol* 2009; 19 (4): 366-71.
- Katsara M, Deraos G, Tselios T, Matsoukas J, Friligou I, Apostolopoulos V, *et al.* Design of novel cyclic altered peptide ligands of myelin basic protein MBP83-99 that module immune responses in SJL/J mice. *J Med Chem* 2008 Jul; 51 (13): 3971-8.
- Li R, Li X, Li Z. Altered collagen II 263-272 peptide immunization induces inhibition of collagen-induced arthritis through a shift toward Th2-type response. *Tissue Antigens* 2009 Apr; 73 (4): 341-7.
- Candia M, Kratzera B, Pickl WF. On peptides and altered peptide ligands: from origin, mode of action and design to clinical application (immunotherapy). *Int Arch Allergy Immunol* 2016; 170 (4): 211-33.
- Barberá A, Lorenzo N, van Kooten P, van Roon J, Jager W, Prada D, *et al.* APL1, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, increases the frequency of Tregs and its suppressive capacity against antigen responding effector CD4+T cells from rheumatoid arthritis patients. *Cell Stress Chaperones* 2016 Jul; 21 (4): 735-44.
- Lorenzo N, Altruda F, Silengo L, Domínguez MC. APL-1, an altered peptide ligand derived from heat-shock protein, alone or combined with methotrexate attenuates murine collagen induced arthritis. *Clin Exp Med* 2017 May; 17 (2): 209-16.
- Domínguez MC, Cabrales A, Lorenzo N, Padrón G, Gonzalez LJ. Biodistribution and pharmacokinetic profiles of an altered peptide ligand derived from heat-shock proteins 60 in Lewis rats. *Cell Stress Chaperones* 2020 Jan; 25 (1): 133-40.
- Prada D, Gómez J, Lorenzo N, Corrales O, López A, González E, *et al.* Phase I clinical trial with a novel altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60 for treatment of rheumatoid arthritis: safety, pharmacokinetics and preliminary therapeutic effects. *J Clin Trials* 2018 Feb; 8 (1): 339.
- Corrales O, Hernández L, Prada D, Gómez J, Reyes Y, López AM. CIGB-814, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, decreases anti-cyclic citrullinated peptides antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2019 Mar; 38 (3): 955-60.
- CECMED. Registro de Medicamentos y Registro Sanitario Temporal: (M23055L03C). Base de datos CECMED [Internet] 2023. Disponible en: <https://servicio.cecmecmed.cu/sicecmecmed/libroRegistroMedicamento/index> (fecha de acceso: 25 de junio de 2024).
- “CECMED. Autorización de Uso de Emergencia” (AUE) del producto jusvinza, a emplearse en el tratamiento de pacientes hospitalizados positivos a la COVID-19, que se encuentren graves o críticos y en los que exista sospecha o se identifique un estado de hiperinflamación (BIOL: 077-20/23-018-20B). Base de datos CECMED [Internet]. Junio 2020. Disponible en: <https://www.cecmecmed.cu>

- cu/covid-19/aprobaciones/jusvinza-cigb-258-1 (fecha de acceso: 10 de noviembre de 2021).
18. Hernandez-Cedeño M, Venegas-Rodriguez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Santana-Sanchez R, Penton-Aria E, *et al.* CIGB-258, a peptide derived from human heat-shock protein 60, decreases hyperinflammation in COVID-19 patients. *Cell Stress Chaperones* 2021 May; 26 (3): 515-25.
 19. Bello-Rivero I, Crombet-Ramos T, Mesa-Pardillo C, Morera-Díaz Y, Mazorra-Herrera Z, García-Rivera D, *et al.* BioHabana 2022: preventive and immunotherapeutic strategies against COVID-19 and cancer in Cuba. *J Interferon Cytokine Res* 2023 Dec; 43 (12): 571-80.
 20. Tong JC, Tan TW, Ranganathan S. Methods and protocols for prediction of immunogenic epitopes. *Brief Bioinform* 2007 Mar; 8 (2): 96-108.
 21. Knapp B, Giczi V, Ribarics R, Schreiner W. PeptX: using genetic algorithms to optimize peptides for MHC binding. *BMC Bioinformatics* 2011 Jun 17; 12: 241.
 22. Abdelmageed MI, Abdelmoneim AH, Mustafa MI, Elfadol NM, Murshed NS, Shantier SW, *et al.* Design of a multi-epitope-based peptide vaccine against the E protein of human COVID-19: an immunoinformatics approach. *Biomed Res Int* 2020 May 11; 2020: 2683286.
 23. Singh H, Raghava GP. ProPred: Prediction of HLA-DR binding sites. *Bioinformatics* 2001 Dec; 17 (12): 1236-7.
 24. Lin HH, Zhang GI, Tongchusak S, Reinherz EL, Brusci V. Evaluation of MHC-II peptide binding prediction servers: applications for vaccine research. *BMC Bioinformatics* 2008 Dec; 9 (Suppl 12): S22.
 25. Raoufi E, Hemmati M, Eftekhari S, Khaksaran K, Mahmodi Z, Farajollahi MM, *et al.* Epitope prediction by novel immunoinformatics approach: a state-of-the-art review. *Int J Pept Res Ther* 2020; 26 (2): 1155-63.
 26. Yan S, Kotschenreuther K, Deng S, Kofler DM. Regulatory T cells in rheumatoid arthritis: functions, development, regulation, and therapeutic potential. *Cell Mol Life Sci* 2022 Sep; 79 (10): 533.
 27. Scheinecker C, Göschl L, Bonelli M. Treg cells in health and autoimmune diseases: new insights from single cell analysis. *J Autoimmun* 2020 Jun; 110: 102376.
 28. Domínguez-Horta MC, Serrano-Díaz A, Hernández-Cedeño M, Martínez-Donato G, Guillén-Nieto G. A peptide derived from HSP60 reduces proinflammatory cytokines and soluble mediators: a therapeutic approach to inflammation. *Front Immunol* 2023 Apr; 14: 1162739.
 29. Hernández M, Rodríguez-Ulloa A, Ramos Y, González LJ, Serrano A, Zettl K, *et al.* Proteomic profile regulated by the immunomodulatory jusvinza drug in neutrophils isolated from rheumatoid arthritis patients. *Biomedicines* 2024 (en prensa).
 30. Wright HL, Moots RJ, Edwards SW. The multifactorial role of neutrophils in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2014 Oct; 10 (10): 593-601.
 31. Mozzini C, Pagani M. Cardiovascular diseases: consider NETosis. *Curr Probl Cardiol* 2022 Oct; 47 (10): 100929.
 32. Xu X, Wu Y, Xu S, Yin Y, Ageno W, De Stefano V, *et al.* Clinical significance of neutrophil extracellular traps biomarkers in thrombosis. *Thromb J* 2022 Oct; 20 (1): 63.
 33. Kannan K, Ortmann RA, Kimpel D. Animal models of rheumatoid arthritis and their relevance to human disease. *Pathophysiology* 2005 Oct; 12 (3): 167-81.
 34. Zhao W, Wegmann KW, Trotter JL, Ueno K, Hickey WF. Identification of an N-terminally acetylated encephalolipogenic epitope in myelin proteolipid apoprotein for the Lewis rat. *J Immunol* 1994 Jul; 153 (2): 901-9.
 35. Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, Ono M. Regulatory T cells and immune tolerance. *Cell* 2008 May; 133 (5): 775-87.
 36. Cao D, Malmstrom V, Baecher-Allan C, Hafler D, Klareskog L, Trollmo C. Isolation and functional characterization of regulatory CD25bright CD4+ T cells from the target organ of patients with rheumatoid arthritis. *Eur J Immunol* 2003 Jan; 33 (1): 215-23.
 37. Kong JS, Jeong GH, Yoo SA. The use of animal models in rheumatoid arthritis research. *J Yeungnam Med Sci* 2023 Jan; 40 (1): 23-9.
 38. Luross JA, Williams NA. The genetic and immunopathological processes underlying collagen-induced arthritis. *Immunology* 2001 Aug; 103 (4): 407-16.
 39. Neurath MF, Hildner K, Becker C, Schalaak JF, Barbulescu K, Germann T, *et al.* Methotrexate specifically modulates cytokine production by T cells and macrophages in murine collagen-induced arthritis (CIA): mechanism for methotrexate-mediated immunosuppression. *Clin Exp Immunol* 1999 Jan; 115 (1): 42-55.
 40. Kooloos WM, de Jong DJ, Huizinga TWJ, Guchelaar HJ. Potential role of pharmacogenetics in anti-TNF treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Drug Discovery Today* 2007 Feb; 12 (3-4): 125-31.
 41. Salliot C, Gossec L, Ruysen-Witrand A. Infections during tumour necrosis factor-alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology* 2007 Feb; 46 (2): 327-34.
 42. Benucci M, Li GF, Fossi F, Manfredi M, Del Rosso A. Drug-induced lupus after treatment with infliximab in rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 2005 Feb; 11 (1): 47-9.
 43. Sarkar S, Fox DA. Targeting IL-17 and Th17 cells in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2010 May; 36 (2): 345-66.
 44. Miossec P, Kolls JK. Targeting IL-17 and TH17 cells in chronic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 2012 Oct; 11 (10): 763-76.
 45. Bakkens J. Zebrafish as a model to study cardiac development and human cardiac disease. *Cardiovasc Res* 2011 Jul; 91 (2): 279-88.
 46. Lieschke GJ, Currie PD. Animal models of human disease: zebrafish swim into view. *Nat Rev Genet* 2007 May; 8 (5): 353-67.
 47. Ackermann GE, Paw BH. Zebrafish: a genetic model for vertebrate organogenesis and human disorders. *Front Biosci* 2003 Sep; 8: d1227-53.
 48. Cho KH, Kim JE, Nam HS, Kang DJ, Na HJ. Anti-inflammatory activity of CIGB-258 against acute toxicity of carboxymethyllysine in paralyzed zebrafish via enhancement of high-density lipoproteins stability and functionality. *Int J Mol Sci* 2022 Sep; 23 (17): 10130.

49. Cho KH, Nam HS, Kim JE, Na HJ, Dominguez-Horta MC, Martinez-Donato G. CIGB-258 exerts potent anti-inflammatory activity against carboxymethyllysine induced acute inflammation in hyperlipidemic zebrafish via the protection of apolipoprotein A-I. *Int J Mol Sci* 2023 Apr; 24: 7044.
50. Cho KH, Kim JE, Kang DJ, Dominguez-Horta MC, Martinez-Donato G. Synergistic anti-inflammatory activity of apolipoprotein A-I and CIGB-258 in reconstituted high-density lipoproteins (rHDL) against acute toxicity of carboxymethyllysine in zebrafish and its embryo. *Pharmaceuticals* 2024 Jan; 17 (2): 165.
51. Cho KH, Bahuguna A, Lee Y, Lee SH, Dominguez-Horta MC, Martinez-Donato G. Synergistic anti-inflammatory activity of lipid-free apolipoprotein (apo) A-I and CIGB-258 in acute-phase zebrafish via stabilization of the apoA-I structure to enhance anti-glycation and antioxidant activities. *Int J Mol Sci* 2024 May; 25 (10): 5560.
52. CECMED. Phase I with CIGB-814 in rheumatoid arthritis patients: RPCEC00000238. Base de datos: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Internet] 2017. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000238-En> (fecha de acceso: 16 de febrero de 2018).
53. Cabrales-Rico A, Ramos Y, Besada V, Domínguez MC, Lorenzo N, García O, *et al.* Development and validation of a bioanalytical method based on LC-MS/MS analysis for the quantitation of CIGB-814 peptide in human plasma from patients with rheumatoid arthritis. *J Pharm Biomed Anal* 2017 Sep; 143: 130-40.
54. Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis *Nature* 2003 May 15; 423 (6937): 356-61.
55. Murphy KM, Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nat Immunol* 2010 Aug; 11 (8): 674-80.
56. Sundrud MS, Grill SM, Ni D, Nagata K, Alkan SS, Subramaniam A, *et al.* Genetic reprogramming of primary human T cells reveals functional plasticity in Th cell differentiation. *J Immunol* 2003 Oct; 171 (7): 3542-9.
57. Schneider M, Krüger K. Rheumatoid arthritis—early diagnosis and disease management. *Dtsch Arztebl Int* 2013 Jun; 110 (27-28): 477-84.
58. CECMED. ESAR-814 Study: RPCEC00000230. Base de datos: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Internet] 2017. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000230-En> (fecha de acceso: 20 de mayo de 2021).
59. CECMED. Jusvinza in rheumatoid arthritis: RPCEC00000404. Base de datos: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Internet] 2022. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000404-En> (fecha de acceso: 20 de abril de 2023).
60. CECMED. CIGB-258 en COVID-19: RPCEC00000313. Base de datos: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Internet] 2020. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000313-Sp> (fecha de acceso: 13 de agosto de 2021).
61. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020 Feb; 395 (10223): 497-506.
62. Amigues I, Pearlman AH, Patel A, Reid P, Robinson PC, Sinha R, *et al.* Coronavirus disease 2019: investigational therapies in the prevention and treatment of hyperinflammation. *Expert Rev Clin Immunol* 2020 Dec; 16 (12): 1185-204.
63. Venegas-Rodríguez R, Santana-Sánchez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Hernández-Cedeño M, Santiesteban-Licea B, *et al.* CIGB-258, péptido inmodulador para el tratamiento de pacientes graves y críticos con COVID-19. *Rev Cub Med Mil* 2020 Dic; 49 (4): e0200926.
64. Wang S, Song R, Wang Z, Jing Z, Wang S, Ma J. S100A8/A9 in inflammation. *Front Immunol* 2018 Jun; 9: 1298.
65. Zheng M, Gao Y, Wang G, Song G, Liu S, Sun D, *et al.* Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020 May; 17 (5): 533-5.
66. Zheng HY, Zhang M, Yang CX, Zhang N, Wang XC, Yang XP, *et al.* Elevated exhaustion levels and reduced functional diversity of T cells in peripheral blood may predict severe progression in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* 2020 May; 17 (5): 541-3.
67. Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19. Biblioteca Médica Nacional. Bibliodir [Internet]. Agosto 2020. Disponible en: <https://instituciones.sld.cu/pdvedado/files/2021/02/PROTOCOLO-V.6-FEB.pdf> (fecha de acceso: 30 de octubre 2021).
68. Domínguez-Horta MC, Venegas-Rodríguez R, Guillén-Nieto G, Martínez-Donato G, Hernández-Cedeño M, Bequet-Romero M, *et al.* CIGB-258, péptido inhibidor de la hiperinflamación en pacientes con COVID-19. *Anales de la Academia de Ciencias de Cuba [internet]* 2022; 12(1): e1072. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-01062022000100028&lng=es&nrm=iso (fecha de acceso: 25 de junio de 2024).
69. Baldomero JE, Del Río A, del Rosario L, Venegas R, Hernández M, Serrano A, *et al.* Early treatment with a peptide derived from the human heat-shock 60 protein avoids progression to severe stages of COVID-19. *J Biotechnol Biomed* 2021 Dec; 4 (4): 196-210.
70. CECMED. Estudio retrospectivo observacional de la administración de jusvinza, para el manejo de la COVID-19 en el Hospital “Dr. Luis Díaz Soto”: RPCEC00000394. Base de datos: Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos [Internet] 2021. Disponible en: <https://rpcec.sld.cu/trials/RPCEC00000394-En> (fecha de acceso: 15 de diciembre de 2022).
71. Venegas-Rodríguez R, Serrano-Díaz A, Peña-Ruiz R, Santana-Sánchez R, Hernández-Cedeño M, Rittoles Navarro A, *et al.* Jusvinza. An anti-inflammatory drug derived from the human heat-shock protein 60, for critically ill COVID-19 patients. An observational study. *PLoS ONE* 2023 Feb; 18 (2): e0281111.

Recibido: 28 de junio de 2024

Aceptado: 1 de noviembre de 2024