

## **Pasado, presente y futuro de Jusvinza, para el tratamiento de la artritis reumatoide. Producto de la biotecnología cubana, desarrollado por el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología**

Past, present and future of Jusvinza, for the treatment of rheumatoid arthritis. Product of Cuban Biotechnology, developed by the Center for Genetic Engineering and Biotechnology

Jorge Alexis Gómez Morejón<sup>1</sup> \*<https://orcid.org/0000-0002-4234-9396>

María del Carmen Domínguez-Horta<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0616-7376>

Hugo Nodarse Cuní<sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4497-884X>

Dinorah Marisabel Prada Hernández<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7499-4146>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Centro de Referencia para las Enfermedades Reumáticas. La Habana, Cuba.

<sup>2</sup>Proyecto de Autoinmunidad. Departamento Farmacéuticos. Dirección de Investigaciones Biomédicas. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. CIGB. La Habana, Cuba

Autor para la correspondencia: [dinoprada@infomed.sld.cu](mailto:dinoprada@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

La artritis reumatoide es una enfermedad inflamatoria, sistémica crónica que puede producir destrucción y anquilosis de las articulaciones y manifestaciones extrarticulares, que en su curso progresivo puede provocar discapacidad funcional, constituyendo una de las principales causas de discapacidad y morbilidad, los pacientes con esta enfermedad tratados con Jusvinza acreditan la posibilidad futura para la inserción del medicamento como primera línea en el tratamiento en Cuba, este artículo muestra una opinión de los investigadores en relación a las diferentes experiencias que se tienen con su utilidad, en monoterapia y combinado con metotrexate.

**Palabras clave:** Jusvinza; artritis reumatoide; biotecnología cubana; Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología

## ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is a chronic, systemic inflammatory disease that can cause destruction and ankylosis of the joints and extra-articular manifestations, which in its progressive course can cause functional disability, constituting one of the main causes of disability and morbidity. Patients with this disease treated with Jusvinza accredit the future possibility for the insertion of the drug as a first line of treatment in Cuba. This article presents an opinion of the researchers in relation to the different experiences that are had with its usefulness, in monotherapy and combined with methotrexate.

**Keywords:** Jusvinza; rheumatoid arthritis; Cuban Biotechnology; Center for Genetic Engineering and Biotechnology

Recibido: 15/10/2024

Aprobado: 18/11/2024

## Introducción

En Cuba los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide (AR) son tratados acordes al consenso cubano para el tratamiento de la enfermedad.<sup>(1)</sup> La droga más utilizada es el metotrexate una vez que se establece el diagnóstico, en esquema escalonado, se utiliza solo o combinado con otras drogas como la salazosulfapiridina y la cloroquina, las cuales no siempre están disponibles. En los pacientes refractarios al tratamiento con metotrexate no se aplican los fármacos más actuales acorde con los protocolos de actuación internacional a este grupo de enfermos, debido a las limitaciones que impone el bloqueo norteamericano. Solo una cifra muy limitada de paciente recibe tratamiento con terapia biológica como el tocilizumab, el cual ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la AR, pero no está excepto de eventos adversos que en ocasiones obligan a suspender su administración.

## Desarrollo

Las estrategias de manejo de la AR han cambiado significativamente en los últimos años en pro de disminuir la carga sintomática de la enfermedad, la progresión radiológica y la discapacidad funcional.<sup>(2)</sup>

Aunque en la actualidad se encuentra disponible una amplia gama de medicamentos y novedosas estrategias para tratar la AR, se deben considerar de manera importante los efectos adversos que pueden presentarse en el uso de los mismos, ya que estos representan en ocasiones las principales causas de lo que se conoce como fallo terapéutico; y de mayor cuidado se debe considerar que muchos de estos fármacos promueven una inmunosupresión específica que puede ser letal para el paciente, por lo que hoy en día sigue siendo un gran reto desarrollar y contar con estrategias terapéuticas que brinden la mayor seguridad y eficacia a los pacientes con AR.<sup>(3)</sup>

Las terapias biológicas bloquean puntos claves de la respuesta inmunológica de forma sostenida. Estos tratamientos por largos períodos de tiempo podrían provocar diversos desórdenes inmunológicos que afecten la respuesta inmunitaria. Por tanto, el desarrollo de estrategias terapéuticas que eliminen de forma específica los clones de células T, sin alterar el resto de las poblaciones celulares, constituye el principal desafío en la búsqueda de tratamientos efectivos para la AR y otras enfermedades autoinmunitarias. La inducción de tolerancia inmunológica empleando antígenos-específicos puede ser una solución a este reto.<sup>(4)</sup>

La inducción de tolerancia inmunológica periférica a través del uso de autoantígenos involucrados en la patogénesis de las enfermedades autoinmunitarias constituye una alternativa para este propósito. La tolerancia antigénica, permite silenciar por diversos mecanismos las células T específicas para un autoantígeno determinado e inducir células T reguladoras.<sup>(5)</sup>

Las investigaciones han demostrado que la proteína de estrés celular HSP60 se ha implicado en una variedad de condiciones inflamatorias crónicas, por ello en opinión de algunos investigadores comprender el curso y el mecanismo de acción de esta proteína específicamente en la AR es crucial para determinar su potencial como objetivo para la intervención terapéutica.<sup>(5)</sup>

## Jusvinza

En los últimos años el trabajo en el proyecto de autoinmunidad de la dirección de investigaciones biomédicas del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología responde a esta tendencia; obtener péptidos autoantigénicos inmunomoduladores de enfermedades autoinmunitarias, como la AR. En este sentido, fue seleccionado como autoantígeno a la proteína de estrés celular de 60 kDa, la cual es considerada un autoantígeno para la AR y otras enfermedades autoinmunitarias.<sup>(5),(6)</sup>

A partir de la HSP60 se han identificado varios epitopos que pueden inducir clones de células T reguladoras (Treg) en determinadas condiciones como los procesos inflamatorios.<sup>(7)</sup> Estas células tienen una función fundamental en el mantenimiento de la tolerancia periférica y la prevención de las enfermedades autoinmunes. En el caso de la AR, está descrito que las Treg presentan un deterioro en sus funciones.<sup>(8)</sup>

A partir de estos antecedentes, se diseñó el péptido que recibió el código CIGB-814 en los estudios preclínicos y clínico. Dicho péptido es el principio activo de Jusvinza. Este péptido es derivado de la HSP60, obtenido por síntesis química, que es capaz de actuar como inductor de tolerancia inmunológica periférica y que se diseñó como candidato terapéutico para la AR.<sup>(9)</sup>

En el año 2001, comenzaron las investigaciones del Proyecto Jusvinza en el Centro de Referencia para Enfermedades Reumáticas del HDCQ "10 de Octubre", la DraC María del Carmen Domínguez Horta (Investigadora y Profesora Titular, Especialista Principal del Proyecto Autoinmunidad de la Dirección de Investigaciones Médicas del Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología y Líder Científica del proyecto Jusvinza) junto a un equipo de investigadores clínicos del centro (especialistas en Reumatología e Inmunología) realizaron la selección de los pacientes con Artritis Reumatoide con actividad clínica, y a estos pacientes se les extrajo la sangre y de ahí las células T, que median el curso de la artritis reumatoide. Con estas células en cultivo, se seleccionó Jusvinza, ya que se demostró que este inhibe las citocinas proinflamatorias e induce células T reguladoras.

El mecanismo de acción de Jusvinza se ha estudiado *in vitro* y en dos modelos animales para la AR. El efecto terapéutico en modelos animales se atribuye al procesamiento y presentación de este ligando peptídico alterado por parte de las células dendríticas, las cuales lo presentan a los linfocitos T potencialmente auto-reactivos en el intestino o en los ganglios linfáticos, induciendo la expansión de células T reguladoras. Estas células activadas migran al sitio de inflamación y pueden reconocer epitopos originales de la HSP60, que se encuentran a altos niveles debido al proceso de inflamación. Este nuevo contacto con un epitopo de la HSP60

puede inducir potentes efectos inmunoregulator, atenuando las células T autorreactivas responsables de la patogénesis de la AR e inhibiendo el proceso inflamatorio.<sup>(10)</sup>

Las evaluaciones preclínicas realizadas con Jusvinza demostraron que: el CIGB-814 puede ser presentados por varias moléculas de los antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés) clase II asociadas con la AR. Además, es capaz de modificar la respuesta TH1 inducida por el epitopo original hacia un fenotipo regulador, en ensayos *ex vivo* con células de pacientes con AR. Ejerce un potente efecto terapéutico en el modelo de artritis inducida por adyuvante en ratas Lewis. Además, se confirmó que reduce la respuesta patogénica en el modelo de artritis inducida por colágeno, en ratas Lewis de forma similar al Metotrexate. Estos resultados sustentan la posible inserción de este péptido en la primera línea de tratamiento de la AR, ya que, el mecanismo de acción del CIGB-814 está asociado con mecanismos restauradores de la tolerancia inmunológica, la cual se pierde en el curso de las enfermedades autoinmunes.<sup>(9),(11),(12),(13),(14),(15),(16),(17)</sup>

A partir de los efectos moleculares identificados en la AR, el mecanismo de acción propuesto para Jusvinza incluye: la inducción de células T reguladoras con actividad supresora, disminución de la actividad de los neutrófilos, disminución de los anticuerpos anti CCP y de las citocinas pro-inflamatorias (IL17, IFN- $\gamma$ , IL6 y TNF $\alpha$ ) y no causa inmunosupresión.<sup>(10),(18),(19)</sup>

Las investigaciones más recientes revelan los efectos moleculares de Jusvinza en un modelo experimental de inflamación sistémica inducido por carboximetil - lisina (CML) en Zebrafist,<sup>(20)</sup> comparado con otros biológicos que incluyen Tocizumab e Infliximab. Se evidencia que Jusvinza inhibe la migración de los neutrófilos inducida por CML, reduce los niveles de IL 6 inducidos por CML en el tejido hepático de los peces.

## Jusvinza en AR

Una vez concluido los estudios preclínicos donde se demostró la seguridad del péptido para iniciar los estudios en los seres humanos, comienzan las investigaciones clínicas, las cuales se desarrollan entre los años 2014 – 2022 (ensayos clínicos fase I y II de la investigación con Jusvinza)

En agosto del 2014 se inicia el EC fase I “Evaluación de la seguridad y farmacocinética del CIGB – 814 en pacientes con artritis reumatoide activa”, multicéntrico, no aleatorizado, abierto

con un diseño secuencial de un escalado convencional con el péptido CIGB-814 en tres niveles de dosis (1.0 mg, 2.5 mg y 5.0 mg) del péptido. El estudio demostró que el péptido fue seguro y muy bien tolerado, con ocurrencia de mínimos eventos adversos todos de intensidad leve. Los pacientes tuvieron reducción de la cantidad de articulaciones inflamadas y dolorosas, acompañada de disminución de los niveles séricos de citocinas pro-inflamatorias e indujo una reducción significativa de los anticuerpos anti - CCP, esta disminución se correlacionó con la mejoría clínica de la actividad de la enfermedad, evaluada por DAS 28 -VSG. Mediante resonancia magnética se demostró la reducción del edema y la sinovitis en las manos de los pacientes. Los pacientes mejoraron, de manera significativa, su calidad de vida.<sup>(21),(22)</sup>

## **Perfil de farmacocinética y distribución de Jusvinza:**

En los estudios preclínicos se bio-distribuyó principalmente en el estómago y el intestino delgado; después de ser inoculado en ratas Lewis, los niveles de Jusvinza aumentaron en los ganglios linfáticos a las 24 h, en comparación con las cuatro horas posteriores a la administración. Este péptido también se encontró en el hígado, el bazo, el corazón y los pulmones. La biodistribución de Jusvinza fue casi la misma para las tres vías estudiadas (subcutánea, intravenosa e intradérmica).<sup>(18)</sup>

El perfil de biodistribución es interesante porque el intestino delgado está especializado en la inducción de tolerancia inmunológica.<sup>(19)</sup>

Además, las concentraciones máximas de Jusvinza en la sangre de las ratas fueron encontradas entre 0.5 a una hora; y la vida media en la sangre se calculó a las seis horas. Se evidencia correspondencia entre el perfil de farmacocinética- biodistribución con el mecanismo de acción. Buen Perfil de Seguridad en los estudios de toxicología. <sup>(19)</sup>. Estos resultados concuerdan con el PK identificado en pacientes con AR incluidos en el EC fase I.<sup>(21),(23)</sup>

El desarrollo clínico del producto en investigación continuó con un estudio clínico fase II “Evaluación de la eficacia y seguridad de la administración subcutánea del CIGB-814 en combinación con metotrexate en pacientes con artritis reumatoide”. Estudio ESAR-814, ejecutado entre los años 2018 al 2021. Se estudiaron cuatro grupos paralelos y concomitantes de tratamiento con evaluación de la misma vía de administración y mismo esquema terapéutico de la fase I y realizando nuevamente comparación de tres niveles de dosis de Jusvinza (0.5mg, 1.0 mg y 2.5 mg); el cuarto grupo recibió una formulación placebo (en fase de publicación).

Jusvinza en combinación con MTX demostró efecto terapéutico estadísticamente significativo y clínicamente relevante respecto al grupo control tratado con placebo y MTX. La dosis de Jusvinza con mayor efecto terapéutico fue 0,5 mg. Los eventos adversos más frecuentes fueron el ardor y el dolor ocurridos en el sitio de inyección, mínimos, con intensidad leve, reversibles sin requerimiento de medicación y sin repercusión negativa sobre la adherencia del paciente al tratamiento. El producto se ratificó muy seguro para su uso por vía subcutánea en cualquiera de las tres dosis ensayadas.

Estos resultados en pacientes con AR activa que han recibido tratamiento con Jusvinza en monoterapia o combinado con metotrexate confirman lo referido en los estudios preclínicos, que, el tratamiento con Jusvinza ejerce un potente efecto terapéutico para la enfermedad.<sup>(9),(10),(11),(12),(13),(14),(15),(16),(17),(18),(19),(20),(21),(22)</sup>

## Jusvinza en el tratamiento de paciente con COVID-19

A partir de los resultados en la fase preclínica y clínica en AR, durante la pandemia de COVID-19 en Cuba, el péptido CIGB-814 fue reposicionado para el tratamiento de los pacientes con COVID-19 con signos de hiperinflación, para lo cual recibió el código de CIGB-258. Los resultados demostraron que el péptido fue seguro para los pacientes y tuvo efectos terapéuticos positivos que aumentaron significativamente la sobrevida de los pacientes. El Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos (CENCEC) concedió el Autorizo de Uso de Emergencia para Jusvinza. Se demostró que Jusvinza disminuyó significativamente varias citocinas involucradas en el evento bilógico conocido como “Tormenta de Citocinas” (IL6, TNF $\alpha$  e IL10), indujo células T reguladoras, disminuyó la actividad de monocitos, macrófagos y neutrófilos, y los niveles de calprotectina, granzyma B y perforinas y no causa inmunosupresión.<sup>(24),(25),(26),(27),(28),(29),(30),(31),(32)</sup>

## Presente y futuro del tratamiento con Jusvinza en pacientes con AR activa

En la actualidad con el recrudecimiento del bloqueo norteamericano y la situación económica generada por la pandemia de COVID-19 en Cuba y el mundo, se ha incrementado el déficit de

medicamentos para el tratamiento de los pacientes con AR, por ello y teniendo en cuenta los beneficios clínicos reportados en la fase I y II del Proyecto Jusvinza, así como la eminente concesión del Registro de Jusvinza para la AR, se realizó el “Estudio de Intervención Expandido con Jusvinza, en pacientes adultos con Artritis Reumatoide con actividad clínica moderada o severa en las Provincias Orientales y Camagüey” en pacientes con diagnóstico de AR establecida (más de 2 años de evolución de los síntomas). Este estudio de intervención, a pesar de no ser un EC aportará información relevante a la base de datos de los pacientes tratados desde al año 2014, con la eficacia y seguridad de tratamiento con Jusvinza en pacientes con AR.

### **Ensayo clínico fase III “Evaluación de la eficacia de la administración subcutánea de Jusvinza y Metotrexate como tratamiento de pacientes con artritis reumatoide en actividad moderada. Comparación aleatorizada controlada con placebo y metotrexate a triple ciego. Estudio ESAR -3”**

El EC - fase/III en curso desde noviembre de 2023, avanza según lo previsto en el cronograma, se desarrolla en el Centro de Referencia de Enfermedades Reumáticas. HDCQ “10 de Octubre” con la participación de los reumatólogos de los hospitales de La Habana.

Por otro lado, paralelo al desarrollo del ensayo clínico durante el año 2024, se iniciaron las actividades de capacitación dirigidas a los reumatólogos en las diferentes provincias para la implementación y extensión del Programa Nacional de Jusvinza en Artritis Reumatoide, liderado por la dirección del CIGB.

### **Registro Condicionado de Jusvinza para el tratamiento de pacientes con AR**

En el mes de septiembre 2023 fue aprobado por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED) el registro Condicionado de Jusvinza para el tratamiento de pacientes con AR.



Concluir el EC fase/III permitirá el Registro Sanitario Definitivo del medicamento. La concesión del registro médico a Jusvinza, hace que este entre al cuadro nacional de medicamentos y pueda ser una opción terapéutica para los pacientes con AR.

## Referencias bibliográficas

1. Guibert Toledano ZM, Bermúdez Marrero WM, Hernández Martínez AA, Morasen Cuevas JR, Reyes Llerena G, Estévez Del Toro M, et al. Primer consenso cubano sobre el uso de terapia convencional y biológica en pacientes con artritis reumatoide. Rev Cubana Reumatol [Internet]. 2021 [citado 21 Jul 2023];23(3):e230. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1817-59962021000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1817-59962021000300001&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
2. Ibarra Alvarado NA, Leiva Rodríguez LE, Tiscareño Flores DI, Torres Hernández GA, Terrones-Saldívar MC. Una actualización en el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes con factores de mal pronóstico. Lux Médica [Internet]. 2019 [citado 21 Jul 2023];14(41):31-42. Disponible en: <https://revistas.uaa.mx/index.php/luxmedica/article/view/2011>
3. Arana Argáez VE, Torres Romero JC, Ramírez Camacho MA, Lara Riegos JC,. Inmunopatogénesis de la Artritis Reumatoide. Diagnóstico y estrategias terapéuticas. En: Science Associated Editors, L.L.C; 2016. ISBN-10: 1-944162-16-X. [Internet] [citado 21 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/312605286>
4. Mantej J, Polasik K, Piotrowska E, Tukaj S. Autoantibodies to heat shock proteins 60, 70, and 90 in patients with rheumatoid arthritis. Cell Stress Chaperones [Internet]. 2019 [citado 21 Jul 2024];24(1):283-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30465159/>
5. Fouani M, Basset CA, Mangano GD, Leone LG, Lawand NB, Leone A, et al. Heat Shock Proteins Alterations in Rheumatoid Arthritis. Intern J Mol Sci [Internet]. 2022 [citado 21 Jul 2024];23(5):2806. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/5/2806>
6. Rajaiah R y Moudgil KD. Heat-shock proteins can promote as well as regulate autoimmunity. Autoimmun Rev [Internet]. 2009 [citado 21 Jul 2024];8(5):388-93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1568997208002462?via%3Dihub>

7. Van Eden W, van der Zee R, Prakken B. Heat-shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation. *Nat Rev Immunol.* 2005;5:318-30. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nri1593>
8. Van Eden W. Immune tolerance therapies for autoimmune diseases based on heat shock protein T-cell epitopes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1738):20160531. Disponible en: <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0531>
9. Dominguez MC, Lorenzo N, Barbera 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;44(6):471-82. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/08916934.2010.550590>
10. Cimino R, Savioli M, Carrante NF, Placidi E, Garay-Perez H, López-Abad M, et al. Aggregation properties of a therapeutic peptide for rheumatoid arthritis: A spectroscopic and molecular dynamics study. *ChemPhysMater* [Internet]. 2022 [citado 21 Jul 2024];1(1):62-70. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772571521000073>
11. Lorenzo N, Barberá A, Domínguez MC, Torres AM, Hernandez MV, Hernandez I, et al. Therapeutic effect of an altered peptide ligand derived from heat-shock protein 60 by suppressing of inflammatory cytokines secretion in two animal models of rheumatoid arthritis. *Autoimmunity.* 2012;45(6):449-59. Disponible en: <https://doi.org/10.3109/08916934.2012.697592>
12. Domínguez MC, Lorenzo N, Barberá A, Padrón G, Torres AM, Hernández MV. Therapeutic effect of two altered peptide ligands derived from the human heat shock protein 60 in experimental models of rheumatoid arthritis. *Biotechnol Apli* [Internet]. 2013 [citado 21 Jul 2024];30:153-6. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1027-28522013000200011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1027-28522013000200011&lng=es)
13. Barberá A, Lorenzo N, Garrido G, Mazola Y, Falcón V, Hernández MV, Torres AM, et al. APL-1, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, selectively induces apoptosis in activated CD4+CD25+ T cells from peripheral blood of rheumatoid arthritis patients. *International Immunopharmacol.* 2013;17(4):1075-83. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.10.010>
14. Lorenzo N, Cantera D, Barberá A, Alonso A, Chall E, Franco L, et al. APL-2, an altered peptide ligand derived from heat-shock protein 60, induces interleukin-10 in peripheral blood

mononuclear cell derived from juvenile idiopathic arthritis patients and downregulates the inflammatory response in collagen-induced arthritis model. *Clin Exp Med*. 2015;15:31-9.

<https://doi.org/10.1007/s10238-014-0273-x>

15. Barberá A, Lorenzo N, van Kooten P, van Roon J, de Jager W, Prada D, Gómez J, 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<sup>+</sup>T cells from rheumatoid arthritis patients. *Cell Stress Chaperones*. 2016;21(4):735-44. Disponible en:

<https://doi.org/10.1007/s12192-016-0698-0>

16. Lorenzo N, Altruda F, Silengo L, Domínguez-Horta 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;17:209-16. Disponible en:

<https://doi.org/10.1007/s10238-016-0412-7>

17. Domínguez Horta MC, Lorenzo Pérez N, Barbera Betancourt A, Hernández Cuéllar MV, Torres Lima AM, Nazaba M, et al. Caracterización de moléculas HLA type II y evaluación de citocinas en pacientes cubanos con artritis reumatoide. *Rev Cubana Reumatol [Internet]*. 2006 [citado 29 Jun 2024]8(9-10):[aprox. 8 p.]. Disponible en:

<https://revreumatologia.sld.cu/index.php/reumatologia/article/view/87>

18. Domínguez Horta M, Cabrales A, Lorenzo N, Padrón G, González LJ. Biodistribution and pharmacokinetic profiles of an altered peptide ligand derived from heat-shock proteins 60 in Lewis rats. *Cell Stress Chaperones*. 2020;25(1):133-40. Disponible en:

<https://doi.org/10.1007/s12192-019-01054-3>

19. 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; 14:1162739. Disponible en:

<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1162739>

20. 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*. 11 de abril de 2023;24(8):7044. Disponible en:

<https://doi.org/10.3390/ijms24087044>

21. 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 [Internet]. 2018 [citado 22 Jul 2023];8:339. Disponible en: <https://www.longdom.org/open-access/phase-i-clinical-trial-with-a-novel-altered-peptide-ligand-derived-from-human-heatshock-protein-60-for-treatment-of-rheumatoid-arthritis-2167-0870-1000339.pdf>
22. Corrales O, Hernández L, Prada D, Gómez J, Reyes Y, López AM, et al. 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 [Internet]. 2019 [citado 12 Jun 2023];38:955-60. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10067-018-4360-3>
23. 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 plasma from Rheumatoid Arthritis patients. J Pharm Biomed Anal [Internet]. 2017 [citado 12 Jul 2023];143:130-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28595106/>
24. Venegas-Rodríguez R, Peña-Ruiz R, Santana-Sanchez R, Bequet-Romero M, Hernández-Cedeño M, Santiesteban-Licea B, et al. Péptido inmunomodulador CIGB-258 para el tratamiento de pacientes graves y críticos con la COVID-19. Rev Cub Med Mil [Internet]. 2020 [citado 12 Ju 2023];49(4):e0200926. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572020000400002&script=sci\\_arttext&tlng=pt](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572020000400002&script=sci_arttext&tlng=pt)
25. González-Zorrilla M, González-Mesana R, Hernández-Cedeño M, Bequet-Romero M, Rosario-Cruz L, Grecesqui-Cruz I, et al. CIGB-258, An Immunomodulatory Peptide for the Treatment of a COVID-19-associated Hepatic Encephalopathy: A Case Report. Pre-print; 2020. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Mabel-Hernandez-Cedeno-2/publication/345180506\\_CIGB-258\\_An\\_Immunomodulatory\\_Peptide\\_for\\_the\\_Treatment\\_of\\_a\\_COVID-19-associated\\_Hepatic\\_Encephalopathy\\_A\\_Case\\_Report/links/5fa0479c299bf1b53e5ab5c4/CIGB-258-An-Immunomodulatory-Peptide-for-the-Treatment-of-a-COVID-19-associated-Hepatic-Encephalopathy-A-Case-Report.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Mabel-Hernandez-Cedeno-2/publication/345180506_CIGB-258_An_Immunomodulatory_Peptide_for_the_Treatment_of_a_COVID-19-associated_Hepatic_Encephalopathy_A_Case_Report/links/5fa0479c299bf1b53e5ab5c4/CIGB-258-An-Immunomodulatory-Peptide-for-the-Treatment-of-a-COVID-19-associated-Hepatic-Encephalopathy-A-Case-Report.pdf)
26. Hernandez-Cedeño M, Venegas-Rodriguez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Santana-Sanchez R, Penton-Arias E, et al. CIGB-258, a peptide derived from human heat-shock protein 60, decreases hyperinflammation in COVID-19 patients. Cell Stress Chaperones. 2021;26(3):515-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01197-2>

27. Rubio R, Santiago V, Leiva M, Domínguez Horta MC. Uso del péptido CIGB-258 en un paciente pediátrico con neumonía grave por SARS-CoV-2. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 12 Jul 2023];93(3):e1572. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312021000300017&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312021000300017&script=sci_arttext)
28. Venegas Rodríguez R, Serrano Díaz A, Peña Ruiz R, Santana Sánchez R, Rittoles Navarro A, Grecesqui Cruz I, et al. El tratamiento con Jusvinza disminuye la hiperinflamación y la hipercoagulación en pacientes críticos con la COVID-19. *Rev Cub Med Mil* [Internet]. 2021 [citado 12 Jul 2023];50(4):e02101675. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572021000400018&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0138-65572021000400018&script=sci_arttext)
29. Baldomero Hernández JE, Del Río Martín A, del Rosario Cruz L, Venegas Rodríguez R, Hernández Cedeño M, Serrano Díaz 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;4(4):196-210. Disponible en: <https://www.fortunejournals.com/articles/early-treatment-with-a-peptide-derived-from-the-human-heatshock-60-protein-avoids-progression-to-severe-stages-of-covid19.html>
30. 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 [citado 12 Jul 2023];12(1):e1072. Disponible en: <http://www.revistaccuba.cu/index.php/revacc/article/view/1072>
31. Aldana L, Castro J, Sosa I, Valdés R, Gutierrez M, Polo J, et al. Jusvinza, a Peptide with Activity against Hyperinflammation Process Induced by SARS-CoV-2, is Safe in Macaca fascicularis Monkeys. *EC Veterinary Science* [Internet]. 2022 [12 Jul 2023];7(12):18-34. Disponible en: [https://ecronicon.net/ecve\\_volume7\\_issue12](https://ecronicon.net/ecve_volume7_issue12)
32. 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. *Observational Study* [Internet]. 2023 [citado 14 Jun 2024];18(2):e0281111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36730325/>

### Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés

### **Contribución de los autores**

Jorge Alexis Gómez Morejón: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, evaluación de los pacientes, redacción y revisión final del artículo.

María del Carmen Domínguez Horta: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, redacción y revisión final del artículo.

Hugo Nodarse Cuní: participó en la concepción de la investigación y revisión final del artículo.

Dinorah Marisabel Prada Hernández: participó en la concepción de la investigación, búsqueda de información, evaluación de los pacientes, redacción y revisión final del artículo.