



## CIENCIAS BIOMÉDICAS

### Premio Anual de la Academia de Ciencias de Cuba, 2020

# CIGB-258, péptido inhibidor de la hiperinflamación en pacientes con COVID-19

María del Carmen Domínguez Horta <sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0616-7376>

Rafael Venegas Rodríguez <sup>2\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5956-6672>

Gerardo Guillén Nieto <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3098-0970>

Gillian Martínez Donato <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7797-4255>

Mabel Hernández Cedeño <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6162-7160>

Mónica Bequet Romero <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-0351-857X>

Rubén Peña Ruiz <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4204-1084>

Raúl Santana Sánchez <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5761-1393>

Luis Javier González <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-8875-3642>

Ania Cabrales <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-9868-1830>

Gabriel Padrón <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0003-3308-2471>

Leticia Rosario Cruz <sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7883-4586>

Idelsis Esquivel Moynelo <sup>2</sup> <https://orcid.org/0000-0002-0649-6794>

<sup>1</sup> Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba

<sup>2</sup> Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz Soto. La Habana, Cuba

\*Autores para la correspondencia: [mcarmen.dominguez@cigb.edu.cu](mailto:mcarmen.dominguez@cigb.edu.cu) / [rafavr@infomed.sld.cu](mailto:rafavr@infomed.sld.cu)

## RESUMEN

### Palabras clave

CIGB-258; Jusvinza; COVID-19; Hiperinflamación; tormenta de citocinas

**Introducción.** El CIGB-258 es un péptido, cuyo mecanismo de acción se ha asociado con la inhibición de la inflamación. El presente trabajo tiene como objetivo demostrar que el CIGB-258 reduce la hiperinflamación en los pacientes con COVID-19. **Métodos.** Se estudió el perfil de farmacocinética y biodistribución del péptido marcado con yodo 125 [<sup>125</sup>I], en ratas Lewis. Se analizaron 13 pacientes críticos y 9 pacientes graves con COVID-19 de acuerdo al protocolo establecido (RPCEC00000313). Se obtuvieron muestras de suero antes y después del tratamiento con el CIGB-258, para la determinación de los biomarcadores de la inflamación. **Resultados.** El péptido alcanzó la máxima concentración en sangre a la media hora y su aclaramiento ocurrió aproximadamente en 6 h. Después de 48 h de tratamiento con el CIGB-258, hubo una mejoría clínica, radiológica y ventilatoria (P/F) en los pacientes. La Proteína C Reactiva (PCR) disminuyó significativamente en los pacientes, a partir de las 72 h de tratamiento. Hubo una correlación inversamente significativa entre P/F y la PCR en los pacientes críticos. Otros biomarcadores de la inflamación como: ferritina, lactado deshidrogenasa y calprotectina disminuyeron significativamente. La terapia con el CIGB-258 redujo el cociente neutrófilos/linfocitos a valores normales. Las interleucinas (IL)-6, IL-10 y el TNF- $\alpha$  disminuyeron significativamente a las 96 h del tratamiento. Conclusiones: El CIGB-258 indujo una mejoría clínica y radiológica en los pacientes, en correspondencia con su perfil de farmacocinética y biodistribución. Dicha mejoría estuvo asociada con la disminución de biomarcadores de la inflamación sistémica.



# CIGB-258, inhibitor peptide of hyperinflammation in COVID-19 patients

## ABSTRACT

**Introduction.** CIGB-258 is a peptide, whose mechanism of action has been associated with the inhibition of inflammation. This paper aims to demonstrate that CIGB-258 reduces hyperinflammation in COVID-19 patients. **Methods.** Pharmacokinetic and bio-distribution profiles of the peptide labeled with iodine 125 [<sup>125</sup>I] were studied in Lewis rats. Thirteen critical COVID-19 patients and nine severe ones were included and treated, according to the protocol established (RPCEC00000313). Serum samples were obtained before and after treatment with CIGB-258, for the determination of biomarkers of inflammation. **Results.** Maximum concentration of peptide in blood from rats was at 0,5 to 1 h; and the half-life ( $t_{1/2}$ ) was calculated to be 6,3 to 6,9 hours. 48 h after the treatment with CIGB-258, clinical, radiological, and ventilation improvement was observed in all patients. C-reactive protein (CRP) levels significantly decreased after 72 h. CRP levels were inversely associated with oxygen uptake efficiency in the mechanical ventilation cohort in critical patients. Laboratory tests associated with hyperinflammation included white blood cell count with differential, ferritin, lactate dehydrogenase and calprotectin, which were gradually normalized. CIGB-258 led to a significant reduction of IL-6, TNF  $\alpha$  and IL-10. **Conclusion:** CIGB-258 induced a clinical and radiological improvement in the patients, according with its pharmacokinetic and biodistribution profile. This improvement was associated with a decrease in biomarkers of systemic inflammation.

## Keywords

CIGB-258; Jusvinza; COVID-19; hyperinflammation; cytokine storm

## INTRODUCCIÓN

Los pacientes con COVID-19 que transitan hacia estadios graves y críticos de la enfermedad, se caracterizan por desarrollar una inflamación sistémica exacerbada. <sup>(1)</sup> En este contexto, es vital la identificación y tratamiento de la hiperinflamación, para reducir la mortalidad en los pacientes. En el mundo se recomiendan terapias aprobadas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. <sup>(2)</sup> Sin embargo, estos fármacos son inmunosupresores potentes y el uso de estas terapias para tratar la COVID-19, puede conllevar al empeoramiento del estado general de los pacientes. Se ha comprobado que el virus persiste durante el transcurso de la enfermedad, y para contribuir a su eliminación eficaz, el sistema inmunológico no debe estar sometido a terapias inmunosupresoras. <sup>(3,4)</sup>

Una alternativa terapéutica para el tratamiento de pacientes graves y críticos con COVID-19, es el péptido codificado como CIGB-258. En el Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), se diseñó y desarrolló dicho péptido (previamente denominado APL1 y posteriormente CIGB-814) para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, específicamente para la artritis reumatoide (AR). Este péptido fue diseñado a través de herramientas de la bioinformática; es derivado de un epitopo de células T de la proteína de estrés celular (HSP, del inglés *Heat Shock Protein*) de 60 kDa (HSP60). <sup>(5,6)</sup> El epitope de células T identificado, fue modificado en un

aminoácido, lo cual transformó el fenotipo TH1 (de inglés, *T helper*) del epitopo original en un péptido con propiedades inmunoregulatoras. <sup>(5-10)</sup>

En este trabajo se describen los resultados fundamentales relacionados con el tratamiento del CIGB-258 a un grupo de pacientes graves y críticos con COVID-19, para lo cual fueron esenciales los estudios de farmacocinética y biodistribución del péptido en ratas Lewis. Además, se evalúan una serie de parámetros clínicos, radiológicos y biomarcadores inflamatorios sistémicos en estos pacientes. El presente trabajo tiene como objetivo demostrar que el CIGB-258 reduce la hiperinflamación en los pacientes con COVID-19.

## MÉTODOS

### Farmacocinética y Biodistribución del péptido en ratas Lewis

Se estudiaron 3 niveles de dosis: 5 mg/kg, 1 mg/kg and 0,25 mg/kg. El estudio se realizó a través de 3 rutas de administración: subcutánea, intradérmica e intravenosa en ratas Lewis.

### Estudios en pacientes

Estos estudios están de acuerdo con lo establecido en la declaración de Helsinki para la investigación en humanos <sup>(11)</sup> y las directrices de la Conferencia Internacional de Armoniza-

ción. El Comité de Ética y el Consejo Científico del Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz Soto y la Autoridad Reguladora de Cuba (CECMED) aprobaron el protocolo.

Este estudio fue registrado como RPCEC00000313 en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. Los pacientes fueron incluidos, entre el 31 de marzo y el 24 de abril de 2020, en el Hospital Militar Central Dr. Luis Díaz Soto. Los pacientes fueron diagnósticos con la COVID-19 y tratados según el protocolo cubano de actuación contra la COVID-19.<sup>(12)</sup> Se incluyeron 13 pacientes críticos y 9 pacientes graves.

Se registraron las características demográficas, la clasificación clínica (condición crítica o grave) y las comorbilidades. Las pruebas de laboratorio, las radiografías de tórax y los resultados clínicos se registraron de acuerdo al protocolo establecido para este estudio (RPCEC00000313). Se obtuvieron muestras de suero antes del tratamiento con CIGB-258 (T0) y después de 24 h, 48 h, 72 h y 96 h de tratamiento.

Se midieron en el suero, los niveles de las citocinas: IL-6, TNF $\alpha$  e IL-10 usando el panel de perlas magnéticas de células T CD8 + humanas (HCD8MAG15K17PMX, EMD Millipore, Alemania) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Los resultados se obtuvieron mediante el analizador Luminex® y se procesaron en el software Milliplex Analyst v 5.1.0.0 (MAGPIX® y Milliplex EMD Millipore, Alemania). Los niveles de la Calprotectina se cuantificaron mediante un ELISA comercial (R and D system)

Los datos de seguridad de los pacientes, fueron recolectados de acuerdo a la Resolución 45/2007<sup>(13)</sup> de la Autoridad Reguladora de Cuba: "Requisitos para reportar eventos adversos en ensayos clínicos en curso, con base en las regulaciones de la OMS".

Los eventos adversos, los signos vitales, las radiografías de tórax y las evidencias de efectos terapéuticos se compararon descriptivamente entre el valor inicial (T0) y los datos

recopilados de los pacientes después de comenzar el tratamiento con CIGB-258.

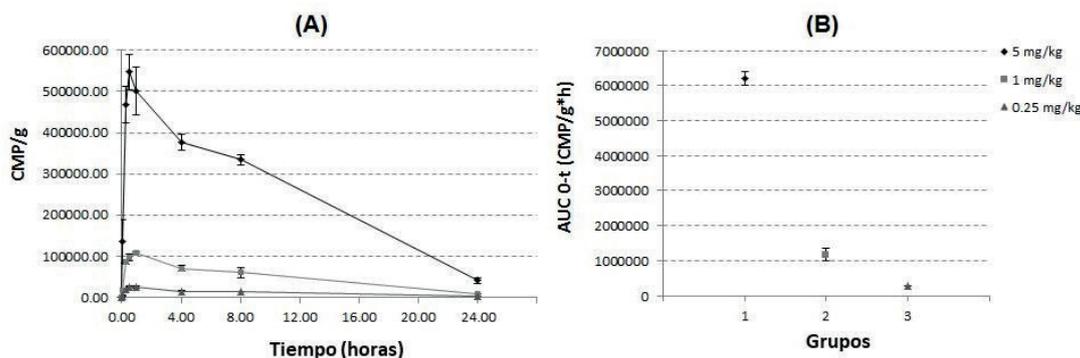
Los parámetros de laboratorio, los niveles en suero de las citocinas se analizaron a través del paquete estadístico GraphPad Prism, versión 8.02 (GraphPadSoftware, San Diego California, EE. UU.). Los datos se examinaron para determinar la normalidad y la igualdad de varianza con las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Bartlett, respectivamente. Los niveles de PCR (proteína C reactiva) se expresaron como medias y las diferencias se analizaron con ANOVA y la prueba de Tukey. Se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis y Dunn para los niveles séricos de citocinas. Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## RESULTADOS

### Farmacocinética y Biodistribución del péptido en ratas Lewis

La concentración plasmática del péptido marcado con yodo [<sup>125</sup>I] a lo largo del tiempo estuvo de acuerdo con la administración extravascular del fármaco. La figura 1, panel A muestra los gráficos para los 3 niveles de dosis (5 mg/kg, 1 mg/kg y 0,25 mg/kg). Según el análisis de datos, la variación interindividual, expresada como desviación estándar del valor de concentración promedio en cada punto de tiempo, fue adecuada, mostrando valores más elevados en el nivel de dosis más alto (5 mg/kg). El ajuste a los modelos farmacocinéticos compartimentales no fue homogéneo, por lo que el análisis de pK se realizó mediante análisis no compartimental. Se obtuvo una dependencia de la dosis para el AUC, en el intervalo de confianza del 95 %, para cada nivel de dosis (figura 1, panel B).

Por otro lado, la concentración máxima del péptido en la sangre de las ratas fue de 0,5 h a 1 h; y se calculó que el tiempo de vida medio estuvo de 6,3 h a 6,9 h para las 3 dosis estudiadas.



**Fig. 1.** Estudio farmacocinético. A) Distribución de péptido marcado con [<sup>125</sup>I] en sangre a lo largo del tiempo. El péptido se administró a razón de 5 (rombos), 1 (cuadrados) y 0,25 (triángulos) mg/kg. B) Variación interindividual, expresada como desviación estándar del valor de concentración promedio en cada momento.

## El tratamiento con CIGB- 258 contribuye a la mejoría clínica y radiológica de los pacientes con COVID-19, en estado grave o crítico

Los pacientes críticos incluidos en este estudio presentaban distrés respiratorio, según los criterios de Berlín. <sup>(14)</sup> Estos pacientes presentaron mejorías clínicas, las cuales fueron corroboradas por estudios radiológicos. En la figura 2 se muestran imágenes representativas de las radiografías de tórax de un paciente.

### El tratamiento con CIGB-258 contribuye a la mejoría de los parámetros ventilatorios y disminuye los niveles de la Proteína C Reactiva

Las mejorías clínicas y radiológicas de los pacientes ventilados, se correlacionaron con una mejoría en los parámetros ventilatorios y una disminución de los niveles de la Proteína C Reactiva (PCR). En este trabajo se realizó una cuantificación detallada de los niveles de PCR y el P/F (presión arterial parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno: PaO<sub>2</sub> /FiO<sub>2</sub>) en dichos pacientes. Como se muestra en la figura 3A, en correspondencia con la mejoría de los parámetros ventilatorios disminuyeron los niveles de la PCR, en los pacientes críticos. Además, hubo una correlación inversamente significativa entre el P/F y la PCR en los pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva (P<0.040) (figura 3B).

### El tratamiento con CIGB-258 disminuye biomarcadores de inflamación en periferia

Otros biomarcadores de la inflamación como: ferritina y la lactato deshidrogenasa, disminuyeron significativamente durante el tratamiento. La terapia con el CIGB-258 redujo el NLR a valores normales en la mayoría de los pacientes (tabla 1).

Por otra parte, los pacientes graves tratados con el CIGB-258 no evolucionaron hacia el estadio crítico de la enferme-

dad. En estos pacientes, no se observó aumento en los biomarcadores de inflamación analizados (tabla 1).

### El tratamiento con CIGB-258 reduce los niveles de citocinas en el suero de los pacientes

Los niveles séricos de: IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$  disminuyeron durante la terapia (figura 4), y los niveles de linfocitos y neutrófilos (tabla 1) se normalizaron gradualmente durante el tratamiento con el CIGB-258.

## DISCUSIÓN

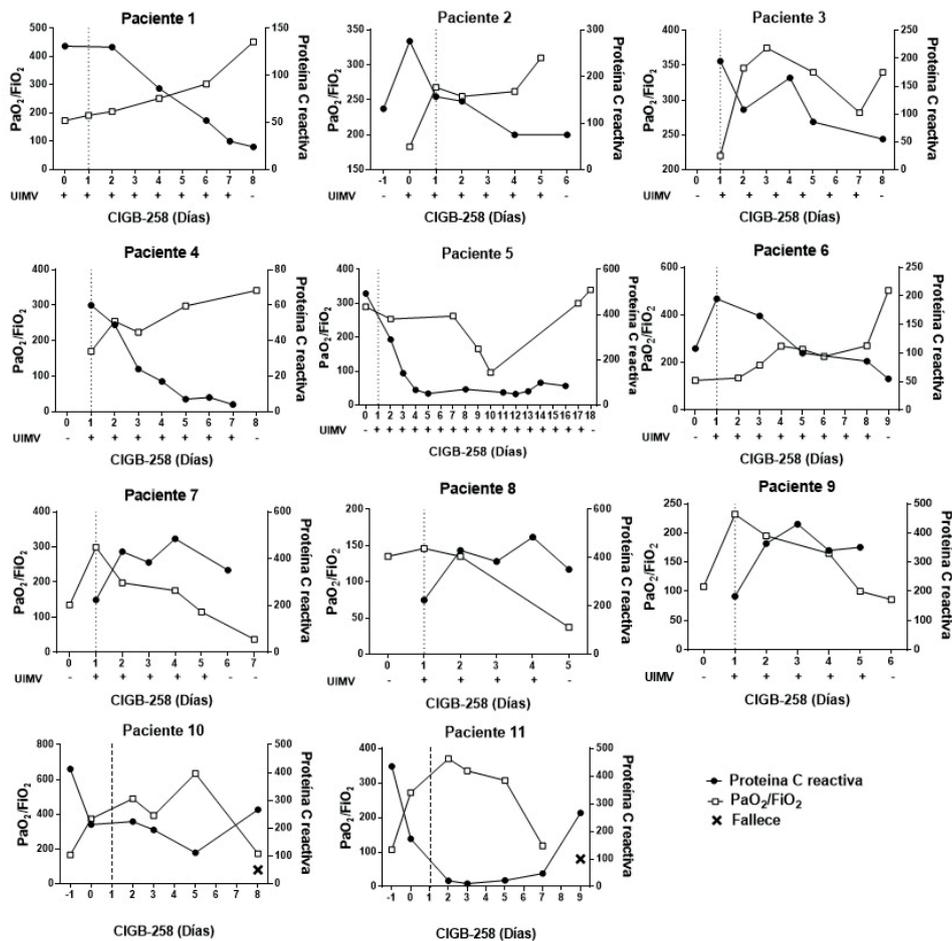
El mecanismo de acción del péptido CIGB-258, se ha asociado con la inhibición de la inflamación en varios modelos inflamatorios experimentales y en pacientes con AR. Este péptido regula la magnitud de la respuesta inflamatoria, pero sin causar inmunosupresión. <sup>(5-10)</sup>

Los estudios de farmacocinética y biodistribución del péptido, a través de 3 vías: intravenosa, intradérmica y subcutánea, demostraron que la máxima concentración en sangre, la alcanza a la media hora y su aclaramiento ocurre en 6 h. <sup>(15)</sup> Estos resultados fueron la base para definir el tiempo de administración del péptido cada 12 h, en los pacientes con COVID-19. Estos resultados se corresponden con las propiedades farmacocinéticas del péptido observadas en los pacientes con AR. <sup>(16)</sup> No se describió ningún efecto adverso asociado al tratamiento, resultados que coinciden con las investigaciones clínicas en pacientes con AR. <sup>(9)</sup>

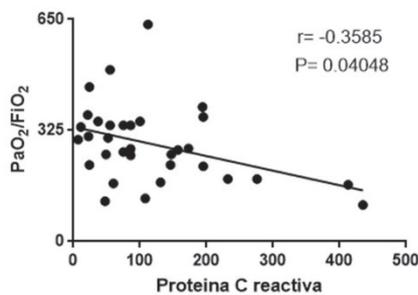
La mejoría clínica y radiológica de los pacientes, se asoció con una disminución de los niveles séricos de la PCR, la lactato deshidrogenasa, la creatinina, la calprotectina y las citocinas: IL-6, IL-10 y TNF $\alpha$ . La terapia con el CIGB-258 contribuyó a restablecer los niveles normales de neutrófilos y linfocitos en pacientes graves y críticos <sup>(17-19)</sup> Li y otros <sup>(20)</sup> describieron el perfil de proteínas de las PBMC (células mononu-



**Fig. 2.** Evolución radiológica de un paciente crítico tratado con CIGB-258. A) Rx de tórax previa ventilación: Se observan radiopacidades difusas en ambos hemitórax compatibles con signos de distrés respiratorio moderado. B) Rx de tórax después de 48 h de tratamiento. Se observan lesiones inflamatorias con predominio en la base del pulmón derecho. C) Rx de tórax previa extubación: Mejoría radiológica de las lesiones previamente descritas.



A



B

**Fig. 3** A). Relación entre la presión arterial parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ) y la proteína C reactiva (PCR en mg/L) en 11 pacientes críticos con ventilación mecánica invasiva. +: días con ventilación. Línea de puntos: indica el inicio del tratamiento con CIGB-258. B) Correlación entre la presión arterial parcial de oxígeno y la fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ) y los niveles de la proteína C reactiva (PCR en mg/L). El análisis se realizó mediante la prueba de Spearman. \* $P < 0.05$ .

cleares periféricas, del inglés “*peripheral blood mononuclear cells*”) de pacientes con la COVID-19 en estado grave. Estos autores identificaron 2 proteínas del SARS-CoV-2, que interactúan con el factor de transcripción NKRF, esta interacción produce la inducción de IL-8/IL-6, lo que conduce a la activación y migración de neutrófilos a los pulmones infectados. Estos hallazgos coinciden con resultados previos, pues el análisis

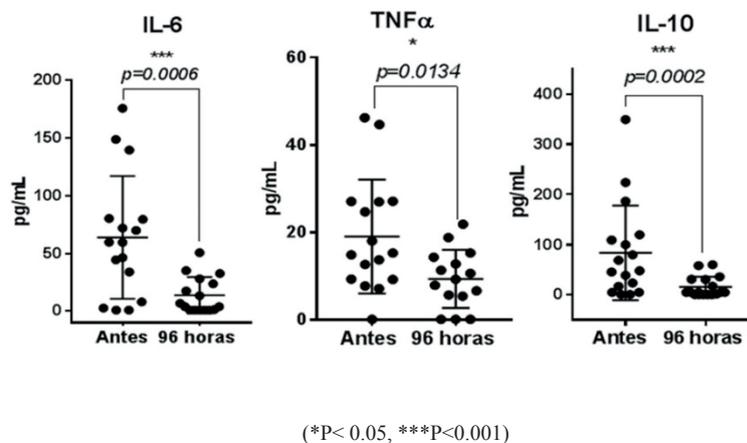
del perfil de proteínas que induce el CIGB-258 en PBMC aisladas de pacientes con AR, puede interferir con la activación de neutrófilos y macrófagos alveolares, con la consiguiente reducción del biomarcador calprotectina. (19, 21)

Por otra parte, los pacientes de esta serie tenían linfopenia. La linfopenia se correlaciona con niveles altos de IL-6, IL-10 y TNF- $\alpha$  séricos. (22,23) La disminución de estas citocinas,

**Tabla 1.** Parámetros de laboratorio

	Valores normales	Pacientes graves (N=11)			Pacientes críticos (N=13)		
		TO	Final del Tratamiento	P valor	TO	Final del Tratamiento	P valor
<b>Hemograma</b>							
WBC (10 <sup>9</sup> /L)	4-11	8 (3,5-13,4)	10,1 (8-10,6)	0,1860	13,6 (4,2-23,7)	11,62 (7,1-17)	0,9862
Neutrófilos	50-70	69,35 (54,8-89)	63,61 (50,3-72,6)	0,5562	83,31 (69,1-98)	75,62 (67-87)*	0,0450
Linfocitos	20-40	25,8 (14-40,6)	28,6 (18-43,9)	0,6126	12,42 (3-32)	16,22 (9,2-24)	0,1507
NLR	≤ 5	3,21(1,35-5,7)	2,57 (1,14-3,9)	0,4634	10,36(3,06-32,33)	5,08 (2,8-9,13)	0,0763
<b>Biomarcadores</b>							
LDH(U/L)	230-460	621 (325-905)	480 (325-785)	0,4848	1681 (470-1043)	549 (312-798)*	0,0111
Ferritina (µg/L)	12,5-350	663 (58-1106)	476 (42-1380)	0,6943	1070 (383-1403)	428 (78-668)**	0,0042

WBC: conteos totales de leucocitos; NLR: cociente Neutrófilos/Linfocitos; LDH: Lactato deshidrogenasa. Prueba estadística Mann Whitney test (\*P<0,05, \*\*P<0,01)



**Fig. 4.** Efecto del péptido CIGB-258 sobre los niveles de citocinas: IL-6, TNF α e IL-10. Se obtuvieron muestras de suero antes del tratamiento (0) y a las 96 h. Las diferencias se analizaron con la prueba de *Dunn Wilcoxon*.

se correlaciona con el hecho de que el CIGB-258 aumenta los niveles de Treg en modelos de AR. (5,6) Las Treg limitan la activación de las células T y reducen eficazmente los niveles de citocinas proinflamatorias, asociadas con la tormenta de citocinas en los pacientes con COVID-19. (24,25)

Estos resultados preliminares son alentadores y sugieren que el CIGB-258 puede ejercer un amplio espectro de actividades biológicas, que pueden limitar la cascada inflamatoria en los pacientes con COVID-19, en fase grave y crítica.

### Conclusiones

La terapia con el CIGB-258 indujo una mejoría clínica y radiológica en los pacientes graves y críticos con COVID-19,

en correspondencia con su perfil de farmacocinética y biodistribución. Dicha mejoría estuvo asociada con la disminución de biomarcadores de la inflamación sistémica

La administración del CIGB-258 en los pacientes graves, evitó la progresión hacia el estadio crítico de la enfermedad. Estos resultados indican que el CIGB-258 puede limitar la cascada inflamatoria en estos pacientes

La terapia con el CIGB-258 contribuyó a restablecer los niveles normales de neutrófilos y linfocitos en pacientes graves y críticos, asociado con una disminución de los niveles de IL-6, IL-10, TNF-α. Estos resultados indican la capacidad del CIGB-258 de regular la magnitud de la respuesta inflamatoria

## Agradecimientos

Los autores agradecen al colectivo de trabajadores del CIGB y del Hospital Militar Central Dr Luis Diaz Soto. En especial agradecen a los siguientes colegas: Eulogio Pimentel, Julio Baldomero, Verena Muzio, Hilda Garay Ever Pérez, Matilde López, Ileana Delgado, Jorge Valdez, Beatriz Santiesteban, Arianna García, Pedro Aroche, Daniela Oliva, Deilis Chacón, Amaury del Río, Eduardo Pentón, Marisol Cruz, Lourdes Hernández, Milencys González, Ricardo Mesana, Raimundo Ubieta, Sonia González, Mariela Vázquez, Inti Grecesqui, Manuel Noa, Maura García, Claudia Urrutia, Karen Urrutia, Yunaysy Jiménez, José Brito, Osvaldo Reyes, José Luis Marcelo, Anabel Sierra, Celia Crespo, Jorge Castro, Lizet Aldana, Marta Ferrer

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, *et al.*. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* [Internet]2020 [acceso: 14 ago 2020]; 8:420-22. Disponible en: <https://covid-19.conacyt.mx/jspui/bitstream/1000/1079/1/105281.pdf>
2. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* [Internet]2020[acceso: 29 jul 2020]; 395(10229):1033- Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7270045/>
3. Capraa R, DeRossia N, Mattioli F, Romanelli G, Scarpazza C, Sormani MP, *et al.*. Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia. *European Journal of Internal Medicine.* [Internet] 2020[acceso: 08 jun 2020];76:31-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.05.009>
4. Peterson D, Damsky W, King B. The use of Janus kinase inhibitors in the time of SARS-CoV-2. *J Am Acad Dermatol.* [Internet] 2020[acceso: 08 jul 2020];82(6):e223-e6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7144601/>
5. Domínguez MC, Lorenzo N, Barberá A, Darrasse-Jeze G, Hernandez MV, Torres AM, *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.* [Internet] 2011[acceso: 21 dic 2010];44(6):471-82. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/08916934.2010.550590>
6. Barberá A, Lorenzo N, Garrido G, Mazola Y, Falcón V, Torres AM and MC Domínguez. 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 Immunopharmacology* 2013;17(4):1075-83.
7. Barberá A, Lorenzo N, van Kooten P, van Roon, Jager W, Parda 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 and Chaperones.* [Internet] 2016[acceso: 07 oct 2013]; 21:735-44.
8. Lorenzo N, Altruda F, Silengo L and Dominguez 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.* [Internet]2017[acceso: 13 feb 2016];17:209-16.
9. 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. *Journal of Clinical Trials.* [Internet] 2018[acceso: 08 feb 2018];8(1):2167-0870.
10. 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. *Clinical Rheumatology.* [Internet] 2019[acceso: 05 nov 2018]; 38(3):955-60.
11. World Medical Association. World medical declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Med Assoc.* 2020; 310(29):2191-94.
12. Ministerio de Salud Pública. Protocolo de actuación nacional para la covid-19: versión 1.4. La Habana: Minsap; [Internet]2020. [acceso: 24/08/2020]. Disponible en: [https://files.sld.cu/editorhome/files/2020/05/MINSAP\\_Protocolo-de-Actuaci%C3%B3n-Nacional-para-la-COVID-19\\_versi%C3%B3n-1.4\\_mayo-2020.pdf](https://files.sld.cu/editorhome/files/2020/05/MINSAP_Protocolo-de-Actuaci%C3%B3n-Nacional-para-la-COVID-19_versi%C3%B3n-1.4_mayo-2020.pdf)
13. Ministerio de Salud Pública. Regulación No. 45-2007: Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos. La Habana: CECMED; [Internet]2007. [acceso: 24 ago 2020]. Disponible en: [https://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg\\_45-07\\_requerimientos\\_para\\_la\\_notificacion\\_y\\_el\\_reporte\\_de\\_eventos\\_adversos\\_graves\\_e\\_inesperados\\_en\\_los\\_ensayos\\_clinicos.pdf](https://www.cecmec.cu/sites/default/files/adjuntos/Reglamentacion/reg_45-07_requerimientos_para_la_notificacion_y_el_reporte_de_eventos_adversos_graves_e_inesperados_en_los_ensayos_clinicos.pdf)
14. The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* [Internet] 2012[acceso: 13 jun 2020]; 307:2526-33.
15. Domínguez MC, Cabrales A, Lorenzo N, Padrón G and González LJ. Biodistribution and pharmacokinetic profiles of an Altered Peptide Ligand derived from Heat-shock proteins 60 in Lewis rats. *Cell Stress and Chaperones.* [Internet]2020[acceso: 20 nov 2020];25(1):133-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31802366/>
16. Cabrales-Rico A, Ramos Y, Besada V, Domínguez M C, 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[acceso: 05 sep 2017];143:130-40. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.05.030>
17. CIGB-258 Immunomodulatory Peptide: Compassionate Use for Critical and Severe COVID-19 Venegas-Rodríguez R, Santana-Sánchez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Hernández-Cedeño M, Santiesteban Licea B, García A, Aroche PR, Oliva-Pérez D, Ortega-González LM, Cruz LR, Guillén G2, Martínez-Donato G, Domínguez-Horta MC. *Austin J. Patients. Pharmacol Ther.* 2020;8(1):1119.
18. Venegas-Rodríguez R, Santana-Sánchez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Hernández-Cedeño M, Santiesteban-Licea B,

García A, Aroche PR, Oliva-Pérez D, Ortega-González LM, Cruz LR, Guillén G2, Martínez-Donato G, Domínguez-Horta CIGB-258, péptido inmodulador para el tratamiento de pacientes graves y críticos con COVID-19. MC. Revista Cubana de Medicina Militar. 2020;49 (4):e0200926.

19. Hernández-Cedeño M, Venegas-Rodríguez R, Peña-Ruiz R, Bequet-Romero M, Santana-Sánchez R, Penton Arias E, Martínez-Donato G, Guillén-Nieto <sup>1</sup> and Domínguez-Horta MC. CIGB-258, a peptide derived from human heat-shock protein 60, decreases hyperinflammation in COVID-19 patients. *Cell Stress and Chaperones*. 2021;26(3):515-25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01197-2>
20. Li J, Guo M, Tian X, Wang X, Yang X, Wu P, *et al.* Virus-host interactome and proteomic survey reveal potential virulence factors influencing SARS-CoV-2 pathogenesis. *Med. [Internet]* 2020[acceso: 30 abr 2020];1:1-5.
21. González M, González R, Hernández M, Bequet M, Rosario L, Grecesqui I, *et al.* CIGB-258, An Immunomodulatory Peptide for the Treatment of a COVID-19-associated Hepatic Encephalopathy: A Case Report. Preprint from Preprints. [Internet]2020[acceso 09 sep 2020]: Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202009.0240/v1>
22. Gong J, Dong H, Xia Q, Huang Z, Wang D, Zhao Y, *et al.* Correlation analysis between disease severity and inflammation-related parameters in patients with COVID-19 pneumonia. Preprint from MedRxiv. [Internet]2020[acceso: 27 feb 2020]
23. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, *et al.* Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* [Internet]2020[acceso: 20 jun 2020];11
24. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, *et al.* Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* [Internet]2020[acceso: 25 abr 2020]; 130(5):2620-29.
25. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, *et al.* Dysregulation of immune response in patients with COVID-19 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* [Internet]2020 [acceso: 23 may 2020]; 71(15): 762-8.

---

Recibido: 04/06/2021

Aprobado: 25/11/2021

---

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses. Los autores se hacen responsables con el contenido de la publicación.

### Contribuciones de los autores

- Conceptualización: María del Carmen Domínguez Horta, Rafael Venegas Rodríguez, Gerardo Guillen, Gillian Martínez.
- Curación de datos: María del Carmen Domínguez Horta, Rafael Venegas Rodríguez, Mabel Hernández.
- Investigación: María del Carmen Domínguez Horta, Rafael Venegas Rodríguez, Gerardo Guillen, Mabel Hernández, Mónica Becker, Rubén Peña, Raúl Santana, Luis Javier González, Ania Cabrales, Gabriel Padrón, Leticia Cruz
- Metodología: María del Carmen Domínguez Horta, Rafael Venegas Rodríguez, Mabel Hernández, Ania Cabrales, Luis Javier González

### Ensayo clínico

Este estudio fue registrado como RPCEC00000313 en el Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos. <https://rpcec.sld.cu/RPCEC00000313-Sp>

### Financiación

Este trabajo fue financiado con los fondos del MINSAP y del CIGB.

### Cómo citar este artículo

Domínguez Horta MC, Venegas Rodríguez R, Guillén Nieto G, Martínez Donato *G 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 en día, mes y año];12(1): e1072. Disponible en: <http://www.revistacuba.cu/index.php/revacc/article/view/1072>

