



MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS INNOVADORES

 **BIOCUBAFARMA**
CIENCIA PARA UNA VIDA SALUDABLE



Enfoque médico innovador para el manejo de la COVID-19:

- Prevención y potenciación de la inmunidad de los pacientes con sistema inmune disfuncional causado por el envejecimiento y/o comorbilidades.
- Tratamiento de la dificultad respiratoria causada por la tormenta de citoquinas en pacientes positivos al SARS-CoV-2.

2020

Índice

- 3** I. BIOCUBAFARMA.
- 4** II. El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2).
- 5** III. Potenciación del sistema inmune con inmunomoduladores biológicos.
- 7** IV. Efecto antiviral de HeberFERON® en el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2 positivo con algunas comorbilidades y pacientes con persistencia viral de SARS-CoV-2.
- 9** V. Tratamiento de la dificultad respiratoria causada por la tormenta de citoquinas en pacientes positivos al SARS-CoV-2.
- 10** 5.1. Itolizumab: anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD6 que reduce los niveles circulantes de la IL-6 en pacientes graves y críticos positivos al SARS-CoV-2.
- 12** 5.2. Jusvinza®: un péptido inmunorregulador derivado de la proteína HSP60 para el tratamiento de la tormenta de citoquinas en pacientes positivos al SARS-CoV-2.
- 14** VI. Referencias.

BIOCUBAFARMA

BIOCUBAFARMA, el Grupo de las Industrias Biotecnológica y Farmacéutica de Cuba es una empresa que investiga, desarrolla, fabrica y comercializa productos biofarmacéuticos para la prevención, diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas, enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes y cáncer, produce y comercializa equipos y dispositivos médicos y otros productos para el Sistema Nacional de Salud de Cuba, así como productos para biotecnología agrícola y medicamentos veterinarios.

BIOCUBAFARMA cuenta con 32 empresas en Cuba, 9 de ellas son empresas comercializadoras con capacidad para la importación / exportación. Cuenta con 12 empresas en el exterior, 1 subsidiaria y 2 oficinas de representación. Seis (6) son empresas mixtas (3 en China, 1 en Tailandia, 1 en Singapur y 1 en España) y las otras 6 son 100% de propiedad de BIOCUBAFARMA (1 en Brasil, 1 en Ecuador, 2 en México, 1 en España y 1 en Venezuela).

Para finales del 2019, BIOCUBAFARMA y sus empresas comercializadoras habían establecido una red global de alianzas internacionales, que incluyen acuerdos de licencia y desarrollo conjunto y acuerdos de representación, suministro y distribución en más de 60 países del mundo. BIOCUBAFARMA tiene más de 742 registros sanitarios en 53 países y exporta sus productos a más de 40 países.

Durante los últimos 30 años, BIOCUBAFARMA y sus empresas, en colaboración con el Ministerio de Salud de Cuba, han trabajado en la implementación de los Programas Nacionales de Salud que han tenido un gran impacto en la salud de la población cubana.

El Programa Nacional de Vacunación ha reducido drásticamente la incidencia de varias enfermedades infecciosas que fueron responsables de mucho sufrimiento y muertes durante muchos años. En

Cuba, la vacunación infantil resultó en una disminución sustancial en la incidencia de numerosas enfermedades infecciosas y la mortalidad asociada, como la difteria, tétanos y poliomielitis, tuberculosis, tosferina, sarampión, paperas y rubéola.

El programa de tamizaje masivo pre y neonatal y el de vigilancia epidemiológica, que incluye, entre otros, el programa de la madre y el hijo, el programa de certificación de la sangre, entre otros fue el primero en América Latina en prevenir la transmisión materno-infantil del VIH y la sífilis congénita.

El programa para la atención integral al paciente diabético que incluye el manejo y tratamiento de pacientes con úlcera del pie diabético (UPD) utilizando el medicamento innovador Heberprot-P a través del cual han sido tratados más de 350,000 pacientes en todo el mundo evitando la amputación en el 70% de ellos.

El programa para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, como los gliomas infantiles, los tumores cerebrales en la población adulta, los tumores de cabeza y cuello y los cánceres de pulmón de células no pequeñas que utilizan anticuerpos monoclonales innovadores (CIMAher®) y vacunas terapéuticas contra el cáncer (CIMAvox-EGF®) han logrado aumentar la esperanza de vida, la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Se estima que la cartera actual de productos comerciales y proyectos en desarrollo de BIOCUBAFARMA para (i) la prevención y potenciación de la inmunidad de los pacientes con sistema inmunitario disfuncional causado por el envejecimiento y/o comorbilidades; (ii) La inhibición de la replicación viral y (iii) el tratamiento de la dificultad respiratoria causada por la tormenta de citoquinas en pacientes con SARS-CoV-2 positivo podría tener un gran potencial para causar un impacto en el manejo y el tratamiento de la COVID-19.



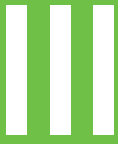
El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2)

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus-2 (SARS-CoV-2) es una nueva infección emergente que hasta el 5 de junio de 2020 había infectado a 212 países, causando más de 6.761.109 casos infectados con 394.971 muertes [1].

Como virus emergente, no existe una vacuna preventiva o un medicamento efectivo aprobado para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 en este momento. Varios países que siguen la experiencia en Wuhan y las recomendaciones de la OMS han introducido en sus protocolos de tratamientos diferentes combinaciones de antibióticos, medicamentos antivirales y nuevas entidades moleculares [2, 3].

En un esfuerzo conjunto, el Ministerio de Salud de Cuba y BIOCUBAFARMA han introducido varios enfoques y protocolos de investigación innovadores para la prevención de las infecciones por SARS-CoV-2 en la población de alto riesgo y para el tratamiento de pacientes graves y críticos con COVID-19.

En particular, BIOCUBAFARMA proporciona productos biológicos para (i) la prevención y potenciación de la inmunidad de los pacientes con sistema inmune disfuncional causado por el envejecimiento y/o comorbilidades; (ii) inhibición de la replicación viral y (iii) tratamiento de la dificultad respiratoria causada por la tormenta de citoquinas en pacientes positivos al SARS-CoV-2.




Potenciación del sistema inmune con inmunomoduladores biológicos

Para potenciar la inmunidad en personas con deterioro gradual del sistema inmune causado por el envejecimiento o en pacientes con comorbilidades, BIOCUBAFARMA ha introducido este producto como parte del protocolo de prevención y también en los protocolos para el tratamiento de pacientes positivos al SARS-CoV-2.

BIO CEN

CENTRO NACIONAL DE BIOPREPARADOS

PRODUCTO	Biomodulina-T®
	<p>Biomodulina-T® es un fármaco biológico natural extraído del timo bovino (no es un producto derivado de la sangre) aprobado como inyectable.</p> <p>Biomodulina-T®: es un extracto diafiltrado de timo de ternera que contiene fracciones específicas de timo, incluidos polipéptidos de bajo peso molecular y hormonas de timo. Debido a la alta homología de estos polipéptidos entre diferentes especies de mamíferos, estos componentes son completamente funcionales cuando se administran a humanos.</p>
RACIONALIDAD CIENTÍFICA	<p>La glándula del timo desempeña un papel vital en el sistema inmunitario al producir y secretar un conjunto de polipéptidos y hormonas que actúan en la maduración y diferenciación de los linfocitos T, asegurando el desarrollo normal de los mecanismos de inmunidad celular y humoral dependiente del timo.</p> <p>La respuesta de inmunidad innata se considera un factor esencial para limitar la gravedad de la COVID-19, particularmente, la respuesta temprana de interferón tipo I. Una vez que la Biomodulina-T® es administrada:</p> <ul style="list-style-type: none">• Actúa como un cebador de la respuesta inmune adaptativa o adquirida mediante la estimulación de la maduración y diferenciación de los linfocitos T (células T CD3+).• Restaura las células T inmunosenescentes CD4 y CD8 cuando se administra a pacientes de edad avanzada (mayores de 60 años).• Aumenta la relación CD4 + / CD8 + y mejora el equilibrio entre las citoquinas pro-inflamatorias y anti-inflamatorias.

ESTUDIOS CLÍNICOS	Fase IV para la evaluación de la seguridad y eficacia de la Biomodulina-T® en la prevención de infecciones, incluido el SARS-CoV-2 en la población de edad avanzada en Cuba (en curso).
Población de pacientes	Estudio observacional a nivel nacional en población anciana (> 60 años).
Dosis administrada	3 mg (1 vial) 2 veces por semana durante 6 semanas.
Resultados clínicos	Hasta el 25 de mayo de 2020, el medicamento había sido administrado a 9712 pacientes en hogares de ancianos. La Bomodulina-T® se administró tanto en entornos preventivos en la población anciana de alto riesgo, como en pacientes con comorbilidades, así como a pacientes positivos al SARS-CoV-2.
Perfil de seguridad	No se reportaron reacciones adversas graves después del uso de la Biomodulina-T® en más de 9712 pacientes. Las reacciones adversas a medicamentos más frecuentes (RAM) fueron erupción cutánea leve y moderada (40%) de los pacientes, fiebre (35%), eritema facial (15%) y edema facial (10%).
Conclusiones	La administración de la Biomodulina-T® a la población de edad avanzada (> 60 años) estimula y potencia el sistema inmune de esta población de pacientes.
OTROS ESTUDIOS (en curso)	
Combinación de la Biomodulina-T® con la administración intranasal del interferón alfa 2b.	Es un estudio que combina la administración de la Biomodulina-T® (dos veces por semana durante 6 semanas) con el interferón alfa 2b intranasal (dos dosis diarias durante 10 días) en 82 pacientes de edad avanzada en un hogar de ancianos con el fin de mejorar el sistema inmunitario innato y adaptativo en esta población después que algunos pacientes resultaron positivos al SARS-CoV-2, con el fin de evitar la propagación de la infección.
Administración secuencial de la Biomodulina-T® con 1 dosis de la Vacuna VA-MENGOC-BC	Estudio para mostrar el efecto sinérgico de la administración secuencial de dos productos inmunoestimulantes, combinando el uso de la Biomodulina-T® con una dosis del inmunoestimulante innato que contiene las proteínas de la membrana externa de la Neisseria Meningitides (Vacuna VA-MENGOC-BC). Se administrará a 60 voluntarios sanos mayores de 60 años.
ESTADO REGULATORIO	Aprobada su comercialización en Cuba.
Contacto para información adicional: Dr. Normando E. Iznaga Escobar, Director Comercial y de Negocios, BioCubaFarma Email: normando@oc.biocubafarma.cu	


IV

Efecto antiviral de HeberFERON® en el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2 positivo con algunas comorbilidades y pacientes con persistencia viral de SARS-CoV-2

Los interferones pueden combatir las infecciones bacterianas y parasitarias, inhibir la división celular y promover o impedir la diferenciación de las células. Los interferones también tienen funciones inmunorreguladoras, inhiben la activación de los linfocitos B (células B), aumentan la actividad de los linfocitos T (células T) y aumentan la capacidad de destrucción celular de las células NK.

Estas propiedades inmunológicas de los interferones se han utilizado como fundamento para la combinación del interferón alfa 2b humano recombinante con el interferón gamma humano recombinante en un solo vial y poder estudiar su uso potencial para la inhibición de la replicación viral en pacientes positivos al SARS-CoV-2.



PRODUCTO	HeberFERON®
	<p>HeberFERON®: es una composición farmacéutica que combina el interferón alfa 2b humano recombinante con el interferón gamma humano recombinante en un solo vial.</p>
RACIONALIDAD CIENTÍFICA	<p>Los interferones tienen la capacidad de aumentar la actividad citotóxica y fagocítica de los macrófagos, aumentar el desarrollo y la diferenciación de las células T auxiliares (Th1), y también regular la producción de citoquinas pro-inflamatorias [7]. Debido a su naturaleza antiviral, los interferones se han utilizado contra infecciones virales para las que no se dispone de terapias específicas.</p> <p>La combinación ha demostrado mejorar la actividad biológica y aumentar el efecto anti-proliferativo en 5 y 10 veces más que cada interferón individual, con menos reacciones adversas al medicamento.</p>
ESTUDIOS CLÍNICOS	Estudio abierto, aleatorizado en pacientes positivos al SARS-CoV-2 (en curso).
Población de pacientes	Pacientes positivos a la infección por el SARS-CoV-2 con algunas comorbilidades y pacientes con persistencia viral al SARS-CoV-2.



<p>Dosis administrada</p>	<p>Todos los pacientes recibieron el tratamiento de acuerdo al Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.4 (MINSAP, Cuba). Kaletra (200 Lopinavir - 50 Ritonavir) 2 cápsulas cada 12 h durante 30 días, cloroquina 1 tableta cada 12 h durante 10 días de Interferón. Posteriormente un grupo de pacientes recibió 3.5 M de UI de HeberFERON® una vez por semana durante 2 semanas consecutivas y el otro grupo continuó con la administración de interferón.</p>												
<p>Resultados clínicos</p>	<ul style="list-style-type: none"> El 77% de los pacientes fueron negativos al SARS-CoV-2 a los 4 días (96 hr) después de la administración de la primera dosis de HeberFERON®. Cuando el producto se usó en otro subconjunto de pacientes con persistencia viral (positivos en el día 15 por PCR al SARS-CoV-2), el 75% de los pacientes fueron negativos al SARS-CoV-2 después del tratamiento con HeberFERON®. <p style="text-align: center;">Negativization of patients with COVID-19 for SARS-Cov-2 evaluated by qPCR 48h/72h/96h after star of treatment with IFNs</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <caption>Data from Negativization Chart</caption> <thead> <tr> <th>Treatment</th> <th>48h</th> <th>72h</th> <th>96h</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>HeberFERON</td> <td>~45%</td> <td>~60%</td> <td>77%</td> </tr> <tr> <td>INF alfa 2b</td> <td>~15%</td> <td>~30%</td> <td>~30%</td> </tr> </tbody> </table>	Treatment	48h	72h	96h	HeberFERON	~45%	~60%	77%	INF alfa 2b	~15%	~30%	~30%
Treatment	48h	72h	96h										
HeberFERON	~45%	~60%	77%										
INF alfa 2b	~15%	~30%	~30%										
<p>Perfil de seguridad</p>	<p>No se informaron reacciones adversas graves después del uso del HeberFERON® en más de 100 pacientes positivos al SARS-CoV-2. Las reacciones adversas al medicamento más frecuentes (RAM) fueron fiebre leve y moderada, malestar general, artralgia y dolor muscular.</p>												
<p>Conclusiones</p>	<ul style="list-style-type: none"> La potente actividad antiviral del HeberFERON® se demostró en ambos subgrupos de pacientes haciéndose negativo el SARS-CoV-2 en los pacientes después de 96 horas de la administración del producto. La administración del HeberFERON® permite acortar las ventanas de respuesta contra la infección viral. 												
<p>PATENTES</p>	<p>PCT/CU2006/000011: Formulaciones estabilizadas que contienen a los interferones gamma y alfa en proporciones potenciadoras (2006).</p> <p>US20090304628A1: "Stabilized pharmaceutical formulations that contain the interferons gamma and alpha in synergistic proportions" (2009).</p> <p>WO2007/051431A2: Formulaciones estabilizadas que contienen a los interferones gamma y alfa en proporciones potenciadoras (2007).</p>												
<p>PUBLICACIONES</p>	<p>Bello-Rivero I. et al. (2018) HeberFERON, a new formulation of IFNs with improved pharmacodynamics: Perspective for cancer treatment. <i>Seminars in Oncology</i> 45, pp. 27–33.</p>												
<p>ESTADO REGULATORIO</p>	<p>Aprobada su comercialización en Cuba.</p>												
<p>Contacto para información adicional: Dr. Normando E. Iznaga Escobar, Director Comercial y de Negocios, BioCubaFarma Email: normando@oc.biocubafarma.cu</p>													

V

Tratamiento de la dificultad respiratoria causada por la tormenta de citoquinas en pacientes positivos al SARS-CoV-2

La tormenta de citoquinas es una forma de respuesta inflamatoria sistémica caracterizada por la liberación de una serie de citoquinas que incluyen TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IFN α , IFN β , IFN γ y MCP-1. Estas citoquinas inducen a las células inmunes a liberar una gran cantidad de radicales libres que causan hiperinflamación, fiebre alta, goteo excesivo de los vasos sanguíneos, coagulación de la sangre dentro del cuerpo, presión arterial extremadamente baja, falta de oxígeno, exceso de acidez de la sangre, y acumulación de líquidos en los pulmones ("derrame pleural") [4].

Los glóbulos blancos son direccionados para atacar e inflamar, incluso el tejido sano, lo que lleva al fallo de los pulmones, el corazón, el hígado, los intestinos, los riñones y los genitales (Síndrome de disfunción orgánica múltiple, MODS por sus siglas en inglés) e incluso una peor situación con la aparición del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o síndrome de enfermedad respiratoria del adulto (SDRA por sus siglas en inglés) debido a la formación de la llamada membrana hialina, compuesta de restos de proteínas y células muertas, que recubren los pulmones, lo que dificulta la absorción de oxígeno [4]. Se ha descrito que la mayoría de las muertes por COVID-19 se deben a insuficiencia respiratoria.

La inmunosupresión es esencial en el tratamiento de las tormentas de citoquinas, especialmente en pacientes graves y en estado crítico. Los corticosteroides y tocilizumab, un anticuerpo monoclonal anti-IL-6, se han utilizado para tratar la tormenta de citoquinas [5]. Otros tratamientos de inmunosupresión para la tormenta de citoquinas incluyen la modulación de la respuesta inmune dirigida por células T; el bloqueo de IFN- γ , IL-1 y TNF; Inhibición de JAK [6].

Varios artículos publicados informan que entre el 80 y el 90% de los pacientes positivos al SARS-CoV-2 en etapas graves y críticas mueren debido a la dificultad respiratoria causada por la tormenta de citoquinas. Solo entre el 10 y el 20% de los pacientes positivos al SARS-CoV-2 sobreviven a estas etapas.

Por lo tanto, la reducción de la liberación o de la actividad de los mediadores proinflamatorios podría prevenir o revertir el síndrome de la tormenta de citoquinas, mejorando así la condición de los pacientes. Para estos fines dos nuevos productos de BioCubaFarma fueron incluidos en Cuba en los protocolos para el tratamiento de la dificultad respiratoria causada por la tormenta citoquinas en los pacientes positivos al SARS-CoV-2.





5.1 Itolizumab: anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD6 que reduce los niveles circulantes de la IL-6 en pacientes graves y críticos positivos al SARS-CoV-2.



PRODUCTO	itolizumab
	<p>itolizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce a la molécula CD6.</p> <p>Cd es una glicoproteína de membrana expresada principalmente en células T maduras y activadas. La unión al ligando de CD6 aumenta eventos tales como, la adhesión, activación, proliferación, diferenciación y supervivencia. Además, la molécula de CD6 media la interacción entre las células T y las células presentadoras de anti-geno, lo que contribuye a la maduración de las sinapsis inmunes [8]. La co-estimulación mediada por la molécula CD6 contribuye a la maduración hacia el patrón Th1 en las células T humanas y promueve preferentemente una respuesta proinflamatoria caracterizada por la secreción de TNF-α, IL-6 e interferón [9].</p> <p>El itolizumab modula la activación y proliferación de los linfocitos T inducidas por la co-estimulación de la molécula CD6. La regulación de la vía de señalización downstream resulta en la reducción del IFN-γ, el TNFα y la IL-6 tanto <i>in vitro</i> como <i>in vivo</i>.</p>
<p>RACIONALIDAD CIENTÍFICA</p>	<p>El efecto del anticuerpo itolizumab se asocia con la reducción de la producción de citoquinas pro-inflamatorias, incluidas la IL-6, el IFN gamma y el TNF alfa.</p> <p>La concentración extremadamente alta de IL-6 es una fuerza impulsora de la tormenta de citoquinas, que puede causar disfunción en múltiples órganos en los pacientes críticos.</p> <p>La modulación del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) y del estado inflamatorio grave en pacientes positivos al SARS-CoV-2 es una estrategia muy importante para limitar la gravedad de la dificultad respiratoria y de las complicaciones sistémicas de los pacientes.</p>
<p>ESTUDIOS CLÍNICOS (en curso)</p>	
<p>Población de pacientes</p>	<p>Pacientes moderadamente enfermos con un riesgo muy alto de desarrollar síntomas severos, pacientes graves y críticos positivos al SARS-CoV-2.</p>
<p>Dosis administrada</p>	<p>Todos los pacientes recibieron el tratamiento de acuerdo al Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.4 (MINSAP, Cuba). Kaletra (200 Lopinavir - 50 Ritonavir) 2 cápsulas cada 12 horas durante 30 días, cloroquina 1 tableta cada 12 horas durante 10 días e Interferón.</p> <p>Cuando pasaban a estado graves y críticos recibieron 1 dosis de 200 mg de itolizumab a través de una infusión i.v cada 3 días hasta mejorar la función respiratoria.</p>




<p>Resultados clínicos</p>	<p>Cuando el itolizumab fue administrado a una dosis de 200 mg a través de infusión i.v cada 3 días a más de 80 pacientes con enfermedad moderada, graves y críticos que eran positivos al SARS-CoV-2, se demostró que el itolizumab reduce considerablemente la producción de la citocina pro-inflamatoria IL-6 en los pacientes graves y críticos y más del 60% de los pacientes recuperan la función respiratoria y sobreviven a esos estadios.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>ANTES</p>  <p>Infiltrado difuso intersticial-alveolar en ambos campos pulmonares, predominantemente en la base.</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>DESPUÉS</p>  <p>Mejora radiológica con infiltrado difuso disminuido y radioopacidad en la parte superior de ambos pulmones.</p> </div> </div>
<p>Perfil de seguridad</p>	<p>La administración del itolizumab es muy segura y no exacerba las infecciones secundarias oportunistas.</p>
<p>Conclusiones</p>	<ul style="list-style-type: none"> • El itolizumab reduce los niveles de IL-6 en pacientes críticos y graves y estabiliza los niveles en pacientes ancianos ligeramente graves. • El 60% de los pacientes graves y críticos recuperan la función respiratoria y sobreviven a estos estadios de gravedad.
<p>PATENTES</p>	<p>Uso de anticuerpos monoclonales anti-CD6 no depletantes en el tratamiento de la tormenta de citosinas. Fecha de aplicación: 17 de abril del 2020. No. de aplicación: CU 2020-0027.</p>
<p>PUBLICACIONES</p>	<p>Saavedra D. et al. (2020) An Anti-CD6 monoclonal antibody (itolizumab) reduces circulating il-6 in severe COVID-19 patients. Manuscript submitted for publication.</p> <p>Filgueira L.M. et al. (2020) Use of an anti-CD6 antibody (itolizumab) for the treatment of COVID-19 patients showing signs of cytokine storm. Manuscript submitted for publication.</p>
<p>ESTADO REGULATORIO</p>	<p>Aprobada su comercialización en Cuba y en la india.</p>
<p>Contacto para información adicional: Dr. Normando E. Iznaga Escobar, Director Comercial y de Negocios, BioCubaFarma Email: normando@oc.biocubafarma.cu</p>	





5.2 Jusvinza®: un péptido inmunorregulador derivado de la proteína HSP60 para el tratamiento de la tormenta de citoquinas en pacientes positivos al SARS-CoV-2.



PRODUCTO	Jusvinza®
	Jusvinza® (CIGB-258) aumenta la frecuencia de las células T reguladoras (Treg) y la capacidad supresora de las células T efectoras CD4 +. Además, este péptido induce una reducción de las citocinas pro-inflamatorias: TNF α , IL-17 e IFN alfa en estudios preclínicos.
RACIONALIDAD CIENTÍFICA	La proteína HSP60 aumenta su concentración durante las infecciones virales y la inflamación. Los péptidos derivados de la proteína HSP60 pueden constituir una señal de peligro que produce respuestas fisiológicas inflamatorias. Sin embargo, los péptidos también derivados de la proteína HSP60 pueden inducir células T con función reguladora [10]. Por lo tanto, los investigadores han asignado a la proteína HSP60 un papel en la regulación de la respuesta inmune.
ESTUDIOS CLÍNICOS	Fase I/II Estudio LIVE: Efecto y seguridad del péptido CIGB-258 en el tratamiento de pacientes graves y críticos positivos a la COVID-19 (en curso).
Objetivo General	Evaluar el efecto y la seguridad de la administración del péptido CIGB-258 en comparación con la terapia estándar en el tratamiento de pacientes graves y críticos positivos a la COVID-19.
Diseño del estudio	Ensayo abierto, controlado y aleatorizado 2:1
Población de pacientes	Cincuenta y cuatro (54) pacientes positivos al SARS-CoV-2, 26 pacientes graves y 28 en estado crítico.
Dosis administrada	Todos los pacientes recibieron el tratamiento de acuerdo al Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 versión 1.4 (MINSAP, Cuba). Kaletra (200 Lopinavir - 50 Ritonavir) 2 cápsulas cada 12 horas durante 30 días, cloroquina 1 tableta cada 12 horas durante 10 días e Interferón. Cuando pasaban a estado graves y críticos recibieron 1 mg de Jusvinza® (CIGB-258) por vía endovenosa cada 12 horas hasta que mejore la función respiratoria.



<p>Resultados clínicos</p>	<p>El producto fue administrado a 54 pacientes graves y críticos positivos al SARS-CoV-2. Los resultados mostraron que en pacientes graves el 92.3% y en pacientes críticos el 78% mejoró las condiciones respiratorias y sobrevivió a estas etapas.</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;"> <p>ANTES</p>  <p>Radiografía de tórax antes de la ventilación: opacidad de ambos hemitórax. Hemitórax derecho: aspecto heterogéneo. Hemitórax izquierdo: infiltrado perihilar bilateral.</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>DESPUÉS</p>  <p>Radiografía de tórax 48 hr después del tratamiento con Jusvinza: se aumentó la trama broncovascular. Relación cardiotorácica (CTR) en el límite superior normal.</p> </div> </div>
<p>Perfil de seguridad</p>	<p>No se reportaron eventos adversos graves asociados a la administración de Jusvinza® (CIGB-258) durante la terapia o la etapa de seguimiento. Antes del alta del hospital, a los pacientes se les realizó una tomografía computarizada y no se encontraron lesiones asociadas con eventos fibróticos en sus pulmones.</p>
<p>Conclusiones</p>	<ul style="list-style-type: none"> • La mejora de la condición respiratoria de los pacientes se correlaciona con una disminución de los niveles de la proteína C reactiva (PCR) y de la interleucina-6 (IL-6). • El noventa y dos (92) por ciento de los pacientes graves y el 78% de los pacientes críticos se recuperaron de la afección respiratoria causada por el síndrome de la citocina y sobrevivieron.
<p>PATENTES</p>	<p>Peptides and their derived type -APL of the HSP60 and pharmaceutical compositions. PCT/CU2005/000008.</p> <p>Use of an APL peptide for the treatment of inflammatory bowel disease and type 1 diabetes. PCT/CU2009/000009.</p> <p>Pharmaceutical composition comprising peptide type APL. PCT/CU2018/050007, WO/2019/129315.</p> <p>Péptido para el tratamiento del síndrome de la tormenta de citosinas. Application Date: April 13, 2020. Patent application number: CU 2020-0026.</p>
<p>PUBLICACIONES</p>	<p>Venegas-Rodríguez R. et al. (2020) CIGB-258 immunomodulatory peptide: a novel promising treatment for critical and severe COVID-19 patients. https://doi.org/10.1101/2020.05.27.20110601.</p>
<p>ESTADO REGULATORIO</p>	<p>Aprobada su comercialización de pandemia.</p>
<p>Contacto para información adicional: Dr. Normando E. Iznaga Escobar, Director Comercial y de Negocios, BioCubaFarma Email: normando@oc.biocubafarma.cu</p>	

VI

Referencias.

1. World Health Organization (WHO) (2020) Coronavirus Disease (COVID-19). Situation Report -132. May 31st, 2020.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J. et al. (2020) A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*.
3. Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, Lofy KH, Wiesman J, Bruce H, Spitters C, Ericson K, Wilkerson S, Tural A, Diaz G, Cohn A, Fox L, Patel A, Gerber SI, Kim L, Tong S, Lu X, Lindstrom S, Pallansch MA, Weldon WC, Biggs HM, Uyeki TM, Pillai SK, Washington State 2019-nCoV Case Investigation Team. (2020) First Case of 2019 Novel Coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. Mar 5; 382(10):929-936.
4. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. (2012) Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.*, 76: 16-32.
5. Lee DW, Gardner R, Porter DL, Louis CU, Ahmed N, Jensen M, et al. (2014) Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood.*; 124: 188-95.
6. Behrens EM, Koretzky GA. (2017) Review: Cytokine Storm Syndrome: Looking Toward the Precision Medicine Era. *Arthritis Rheumatol*. 69: 1135-43.
7. Mata-Espinosa, D.A. et al. (2008) Interferón gamma: aspectos básicos, importancia clínica y usos terapéuticos. *Revista de Investigación Clínica*. 60 (5), pp. 421-431.
8. Ibanez A, et al. Mitogen-activated protein kinase pathway activation by the CD6 lymphocyte surface receptor. *J Immunol* 2006, 177:1152-1159
9. Nair P et al. (2010) CD6 synergistic co-stimulation promoting pro-inflammatory response is modulated without interfering with the activated leucocyte cell adhesion molecule interaction. *Clinical and Experimental Immunology*, 162:116-130.
10. Van Eden W, van der Zee R and Prakken B. (2005) Heat-shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2005; 5:318–30.



Ave. Independencia No. 8126 esq. a Calle 100, Boyeros, La Habana, Cuba
Teléfonos: +53 72475100.
E-mail: contacto@oc.biocubafarma.cu
www.biocubafarma.cu