

Jusvinza e interleucina-17, amplificador silencioso de la COVID-19

Jusvinza and Interleukin 17, silent amplifier of COVID-19

Rafael Miranda Pedroso^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3036-1865>

¹Universidad de Ciencias Médicas Ernesto Guevara de la Serna, Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico Doctor León Cuervo Rubio. Pinar del Río, Cuba.

*Autor para la correspondencia: mirandapedroso1965@gmail.com

Recibido: 04/11/2022

Aceptado: 07/11/2022

La insuficiencia respiratoria aguda (IRA) en el curso de la infección por SARS-CoV-2 causó una alta mortalidad y llegó a colapsar los servicios de cuidados intensivos a nivel internacional.

Las citoquinas o citocinas son producidas, fundamentalmente, por linfocitos y macrófagos activados. Su función fundamental es la regulación de los mecanismos de la inflamación. En el estadio 3 de la COVID-19 o estado de hiperinflamación, se produce en el organismo una respuesta exagerada caracterizada por un exceso de producción, conocida como tormenta de citoquinas (TC).

La TC se caracteriza por niveles plasmáticos elevados de interleucinas (IL) IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), que provocan insuficiencia pulmonar, endotelitis, coagulación intravascular diseminada y, eventualmente, fallo multiorgánico.⁽¹⁾

Se ha demostrado que, de las interleucinas mencionadas, la IL-17 producida por las células T colaboradoras (Tc), un subgrupo de linfocitos TCD4+ reguladores, también participa en la desregulación inflamatoria con un aumento exagerado, que, a su vez, provoca el aumento de la gravedad de la enfermedad.⁽²⁾

La unión de la IL-17 a su receptor IL-17RA induce la producción de citoquinas y mediadores proinflamatorios como IL-1 β , IL6, IL-8, IL-22, IL-23, TNF- α , factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, factor estimulante de granulocitos, prostaglandina E2, metaloproteinasas de la matriz extracelular, óxido nítrico y quimiocinas (CXCL1, CXCL2, CXCL10, CCL2, CCL7 y CCL20), que median procesos clave como la activación, el reclutamiento de neutrófilos y células Th17 a los sitios de inflamación que promueven el daño tisular.^(3,4)

Numerosas investigaciones han evidenciado que la mayoría de los pacientes que desarrollan el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) presentan una situación caótica a nivel pulmonar que en ocasiones es irreversible y provoca la muerte.

En este proceso, los linfocitos T helper 17 (Th17), así como la IL-17 desempeñan un papel protagónico. Sus niveles a nivel sanguíneo y pulmonar son elevados, lo que induce la liberación de otras sustancias proinflamatorias como como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , proteína inflamatoria de macrófagos-2 (MIP-2) y proteína inducible por interferón-10 (IP-10) que, junto con metaloproteinasas de matriz (enzimas proteolíticas que utilizan zinc o cobalto por su función), producen daño pulmonar grave, de ahí el nombre que se le ha dado a la IL-17: amplificador silencioso de la COVID-19.⁽⁵⁾

A nivel internacional, se han propuesto varios tratamientos para inhibir la TC, principalmente anticuerpos monoclonales como secukinumab,⁽⁶⁾ ixekizumab,⁽⁷⁾ brodalumab,⁽⁸⁾ cuyo principal mecanismo de acción es inhibir la IL-17.

Cuba, ante la grave situación internacional de la pandemia, convocó a investigadores y expertos en el tema para minimizar la transmisión y mortalidad de la enfermedad. Entre los investigadores convocados se encontraban los pertenecientes al Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología (CIGB), que demostraron a través de ensayos clínicos, la pertinencia del uso del medicamento Jusvinza o CIGB 258 para el tratamiento de las formas graves de la enfermedad. Fue aprobado su uso de forma emergente por la Autoridad Reguladora de Cuba (CEDMED) para el tratamiento de pacientes con COVID-19, portadores de la forma grave de la enfermedad.

Jusvinza o CIGB 258 se diseñó utilizando herramientas bioinformáticas y se deriva de un epítipo de células T (HSP60), proteína de estrés celular (HSP) de 60 kDa. El epítipo de células T identificado se modificó en un aminoácido, que transformó el fenotipo TH1 (T helper) del epítipo original en un péptido con propiedades inmunorreguladoras. Esta modificación lo convierte en un péptido ligando alterado (PLA) clásico.⁽⁹⁾

Su mecanismo de acción se caracteriza por tener un efecto significativo en la reducción de los niveles de IL-17 que producen los linfocitos T helper CD4+, un tipo de linfocitos efectores Th17 (llamados así porque secretan IL-17); además, tiene la capacidad de aumentar la frecuencia de linfocitos T reguladores naturales (tienen el fenotipo CD4+ CD25+ FOXP3+) y sus propiedades supresoras (capacidad de suprimir las células T CD4+, las células dendríticas, las células T CD8+, las células NK, los macrófagos, los linfocitos B, los mastocitos, los basófilos, los eosinófilos y los osteoblastos), mientras que las células T efectoras producen menos IL-17.⁽¹⁰⁾

Varios estudios^(11,13) realizados en pacientes graves y críticos con SDRA secundario a la COVID-19 muestran que la administración del fármaco mejora las variables clínicas, humorales y radiológicas, además de disminuir los días de ventilación mecánica, la mortalidad y la estancia en las unidades de cuidados intensivos.

Jusvinza o CIGB 258 es un nuevo fármaco creado inicialmente para el tratamiento de la artritis reumatoide; pero por su mecanismo de acción, ha demostrado ser beneficioso en el tratamiento de la neumonía grave en el curso de la infección por SARS-CoV-2.

Cabría preguntarse ¿Podría ser la Jusvinza el medicamento creado por el CIGB capaz de tratar procesos infecciosos de origen bacteriano y el cáncer?

Por sus propiedades podría ser una opción más, demostrarlo es la tarea de nuestros investigadores.

Referencias bibliográficas

1. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, *et al.* Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis and angiogenesis in COVID-19. *The New England Journal of Medicine.* 2020;383(2):120-8. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
2. Shibabaw T. Inflammatory Cytokine: IL-17A Signaling Pathway in Patients Present with COVID-19 and Current Treatment Strategy. *Journal of Inflammation Research.* 2020;13:673-80. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S278335>
3. Wu D, Yang, XO. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: An emerging target of JAK2 inhibitor Fedratinib. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection.* 2020;53(3):368-70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.005>

4. Leija Martínez JJ, Huang F, Del Río Navarro BE, Sánchez Muñoz F, Muñoz Hernández O, Giacomani Martínez A. IL-17A and TNF- α as possible biomarkers of acute respiratory distress syndrome and mortality in patients with obesity and COVID-19. *Medicine Hypothesis*. 2020;144:109935. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109935>
5. Maione F, Casillo GM, Raucci F, Salvatore C, Ambrosini G, Costa L, *et al.* Interleukin-17A (IL-17A): A silent amplifier of COVID-19. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;142:111980. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111980>
6. Ly K, Smith MP, Thibodeaux Q, Reddy V, Liao W, Bhutani T. Anti IL-17 in psoriasis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(11):1185-94. DOI: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1679625>.
7. O'Rielly DD, Rahman P. A review of ixekizumab in the treatment of psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):993-1002. DOI: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1540931>
8. Frieder J, Kivelevitch D, Haugh I, Watson I, Menter A. Anti-IL-23 and anti-IL-17 biological agents for the treatment of immune-mediated inflammatory conditions. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(1):88-101. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpt.893>
9. Venegas Rodríguez R, Peña Ruiz R, Santana R, Bequet Romero M, Hernández Cedeño M, Santiesteban-Licea B, *et al.* CIGB-258 immunomodulatory peptide for the treatment of severe and critical patients with COVID-19. *Cuban Journal of Military Medicine*. 2020;49(4). Disponible en: <http://www.revmedmilitar.sld.cu/index.php/mil/article/view/926>
10. Barberá A, Lorenzo N, van Kooten P, van Roon J, de Jager W, Prada D, *et al.* APL1, an altered peptide ligand derived from human heat-shock protein 60, increases the frequency of Tregs and its suppressive capacity against antigen responding effector CD4+T cells from rheumatoid arthritis patients. *Cell Stress & Chaperones*. 2016;1(4):735-44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-016-0698-0>
11. Dominguez Horta MC, Venegas Rodríguez R, Guillén Nieto G, Martínez Donato G, Hernández Cedeño M, Bequet Romero M, *et al.* CIGB-258, peptide inhibitor of hyperinflammation in patients with COVID-19. *Annals of the Cuban Academy of Sciences*. 2022;12(1). Disponible en: <http://revistaccuba.sld.cu/index.php/revacc/article/view/1072>
12. Hernández Cedeño M, Venegas Rodríguez R, Peña Ruiz R, Bequet Romero M, Santana Sánchez 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. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12192-021-01197-2>

13. Sánchez Pérez D, Fernández Álvarez L, Cruz Fernández E. Treatment with anti-inflammatories in high-risk COVID 19 patients, evolution of the disease, presentation of a clinical case. *Sinergia Académica*. 2022;5(2):60-72. Disponible en: <http://www.sinergiaacademica.com/index.php/sa/article/view/83>

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe conflicto de interés.