



## **Beneficio terapéutico plausible de CIMAvax-EGF® en pacientes con trastornos respiratorios pos-COVID-19**

Plausible therapeutic benefit of CIMAvax-EGF® in patients with post-COVID-19 respiratory disorders

Héctor José Pérez Hernández<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4628-7436>

<sup>1</sup>Hospital Provincial “Saturnino Lora”. Santiago de Cuba. Cuba.

\*Correspondencia. Correo electrónico: [hectorinmunologia@gmail.com](mailto:hectorinmunologia@gmail.com)

### **RESUMEN**

El SARS-CoV-2 y sus secuelas se constituyen reto para la salud pública global. La repercusión sobre la relación estructura-función a nivel pulmonar, es un área de investigación activa, donde la fibrosis pulmonar pos-COVID-19 destaca preocupantemente. CIMAvax-EGF® es un vacunal inductor de una potente respuesta inmune anti-EGF y es empleada en el tratamiento de enfermedades oncológicas como las neoplasias de pulmón. Los ensayos clínicos han demostrado un sólido perfil de seguridad, a pesar de ser esta una población vulnerable. Entre las rutas moleculares claves en la fibrosis, destaca por su rol el factor de crecimiento transformante beta, en base a su actividad crítica en la transformación miofibroblástica y la transición epitelio-mesénquima; a nivel molecular la señalización mediada por el receptor de factor de crecimiento epidérmico es un punto de confluencia entre la fibrosis y las neoplasias de origen epitelial. En este contexto los resultados de la introducción de CIMAvax-EGF® en el tratamiento de pacientes con neoplasia de pulmón de células no pequeñas avanzada, sugieren un efecto de contención clínicamente significativo. En este manuscrito abordamos, en base a evidencias experimentales y clínicas, los supuestos que justifican racionalmente un beneficio terapéutico medible en pacientes con trastornos respiratorios post-COVID-19, con el uso de CIMAvax-EGF®.

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



**Palabras clave:** CIMAvax-EGF; COVID-19; fibrosis pulmonar.

## ABSTRACT

SARS-CoV-2 and its consequences constitute a challenge for global public health. The impact on the structure-function relationship at the lung level is an area of active research, where post-COVID-19 pulmonary fibrosis stands out worryingly. CIMAvax-EGF® is a vaccine that induces a powerful anti-EGF immune response and is used in the treatment of oncological diseases such as lung neoplasms. Clinical trials have demonstrated a strong safety profile, despite this being a vulnerable population. Among the key molecular pathways in fibrosis, transforming growth factor beta stands out for its role, based on its critical activity in myofibroblastic transformation and epithelial-mesenchymal transition; at the molecular level, signaling mediated by the epidermal growth factor receptor is a point of confluence between fibrosis and neoplasms of epithelial origin. In this context, the results of the introduction of CIMAvax-EGF® in the treatment of patients with advanced non-small cell lung neoplasia suggest a clinically significant containment effect. In this manuscript, we address, based on experimental and clinical evidence, the assumptions that rationally justify a measurable therapeutic benefit in patients with post-COVID-19 respiratory disorders, with the use of CIMAvax-EGF®.

**Keywords:** CIMAvax-EGF; COVID-19; pulmonary fibrosis.

Recibido: 20/12/2023

Aprobado: 15/04/2024

## INTRODUCCIÓN

Un nuevo coronavirus, el virus del síndrome respiratorio agudo intenso tipo 2 (SARS-CoV-2), surgió en diciembre de 2019 en Wuhan, China.<sup>(1,2)</sup> El escenario mundial actual está marcado por la diseminación del SARS-CoV-2 y la multidimensionalidad de su impacto, con alcance más allá de la salud pública, junto a la estremecedora recesión económica y las disparidades sociales agudizadas. En este panorama

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>

Bajo licencia Creative Commons 



son pocos los países que pueden destinar esfuerzos a la prevención de las secuelas de la COVID-19, un reto quizás aun mayor por enfrentar.

La exportación respecto la relación del tiempo en la evolución de los cambios fibróticos, evidenció cifras preocupantes por su repercusión para la salud pública, encontrando que la tasa de recuperación completa del daño pulmonar después de la hospitalización a los 6 meses era de tan solo un 50 %, con solo un 35 % de los pacientes, con regresión de los cambios fibróticos y el estado sintomático de la enfermedad entre los 3 y 6 meses posteriores de la hospitalización.<sup>(3)</sup>

Por otro lado en un estudio observacional prospectivo en 837 pacientes, aplicado un método de evaluación estructurado en dos momentos, con una entrevista para pesquisar síntomas y una posterior evaluación por tomografía, encontraron que a las 4 semanas del alta, el 39 % (325) de los pacientes informan síntomas continuos, y al ser evaluados se observa que en el 4,8 % (35) existían signos radiográficos de enfermedad pulmonar intersticial, predominantemente una neumonía organizada, con un déficit funcional importante; esto les permitió identificar que tras la neumonitis por SARS-CoV-2, una cohorte de pacientes queda con déficit fisiológico y estructural, asociado a la inflamación.<sup>(4)</sup>

Un metaanálisis reciente, a pesar de que no pudieron demostrar en función a los datos disponibles, una correlación entre la infección viral con el desarrollo fibrótico; pudieron concluir con suficiente rigor que la infección viral crónica puede contribuir a la respuesta fibrótica al promover un estado de inflamación leve, pero crónica, que altera la homeostasis y la curación, lo que conduce a una mayor susceptibilidad a una agresión secundaria. Por lo tanto, los casos graves que conducen a síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y aquellos con recuperación prolongada, pueden tener un mayor riesgo de fibrosis en lugar de una recuperación completa.<sup>(5)</sup>

El 18 de junio del 2021 se asentó en el Registro Público Cubano de ensayos clínicos el estudio clínico: “Seguridad y efecto de CIMAvax-EGF<sup>®</sup> en convalecientes de infección por SARS-CoV-2 con trastornos respiratorios/CORVAXCIM” (RPCEC00000375); en el centro CIMAvax-EGF, medicamento innovativo cubano, registrado en el 2008 (B-08-063-L03) por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos.<sup>(6)</sup> Con sólidas bases experimentales y clínicas, acumuladas en más de 20 años, desde los primeros estudios preclínicos, que respaldan la capacidad de este inmunógeno de inducir una respuesta inmune humoral contra el factor de crecimiento epidérmico



(EGF en inglés) autólogo, con la consecuente inhibición de la activación de su receptor canónico: el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR en inglés).

Cabe señalar que la experiencia del uso de CIMAvax-EGF<sup>®</sup> es en el contexto de pacientes con neoplasias de pulmón de células no pequeñas (NSCLC en inglés), un nicho particularmente complejo, caracterizado por una sobreexpresión de EGFR y desregulación inmunitaria, por mecanismos moleculares conocidos como PD-L1; la inmunodeficiencia secundaria inespecífica, difícil de tratar, es muy frecuente en estos pacientes. En este escenario, sus resultados son remarcables.

El presente artículo responde al objetivo de exponer los argumentos científicos que sustentan la racionalidad de un beneficio terapéutico medible, en pacientes con trastornos respiratorios pos-COVID-19, con el uso de CIMAvax-EGF<sup>®</sup>.

## DESARROLLO

Inicialmente fueron 5 ensayos fase I/II (Piloto1-IIC-RD-EC019, Piloto 2- IIC-RD-EC019, Piloto 3- IIC-RD-EC033, Piloto 4-IIC-RD-EC041 y Piloto 5-IIC-RD-062) de prueba de concepto, los que permitieron la definición de una dosis óptima, con un esquema terapéutico funcional, así como el acompañamiento con Montanide ISA 51VG, para potenciar su capacidad inmunogénica.<sup>(7,8,9)</sup> Los ensayos clínicos Fase II (IIC-RD-EC056), y Fase III (IIC-RD-EC081), con una mayor muestra, fueron esenciales para explorar el perfil de seguridad; se observó una relación entre el incremento de los títulos de anticuerpos anti-EGF con la disminución de la concentración sérica de EGF y el impacto de este fenómeno en la supervivencia, gracias al bloqueo de la unión del EGF con EGFR y la subsecuente inhibición de la proliferación de las células tumorales.<sup>(10,11)</sup>

Estudios poscomercialización, de mayores dimensiones, en pacientes con NSCLC avanzado, que progresaron después de la primera línea de quimioterapia o con control de la enfermedad, y no estaban aptos para una segunda línea de quimioterapia, replicaron los resultados hasta el momento obtenidos.<sup>(12)</sup>

Cuando los primeros reportes indicaban que un conjunto no despreciable de pacientes, luego de rebasar la COVID-19, desarrollaban algún grado de anomalías inflamatorias pulmonares, con progresión fibrótica, el sistema de ciencia y gestión tecnológica de Cuba inició un proceso de revisión de sus



plataformas biotecnológicas, y nació el primer germen de este ensayo clínico, alrededor del mes de diciembre del 2021.

En la fibrosis pulmonar, los fibroblastos son células críticas en su progresión; y la transformación miofibroblástica es un proceso crucial en la remodelación tisular aberrante,<sup>(13)</sup> clásica de la etiopatogenia de la enfermedad intersticial pulmonar, como la fibrosis idiopática; pero también constituye un mecanismo de generación de resistencia de muchos tumores, entre ellos los tumores pulmonares. Otro punto de confluencia lo constituye también la asociación entre la actividad de los miofibroblastos y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Se ha demostrado que el TNF- $\alpha$  conduce a un aumento sorprendente en la expresión de EGFR en la superficie celular de los miofibroblastos. En este contexto los estudios reflejan que la unión posterior de EGF a EGFR, se asocia con una mayor actividad de tirosina quinasa de EGFR, con activación prolongada de la proteína quinasa activadora de mitogénesis 1 (ERK) y un aumento significativo en la expresión de ciclooxigenasa-2 (COX-2), esta última, una enzima muy importante en la producción de mediadores inflamatorios. Este es un peligroso bucle de retroalimentación positiva.<sup>(14)</sup>

Otro punto crítico radica en la interacción entre el señalizado transmembranal y activador de transcripción 3 (STAT3) y EGFR. Estudios realizados en pacientes con procesos tumorales, evidencian que la activación de EGFR es una de las principales causas de resistencia a los inhibidores de STAT3 en las células de cáncer de páncreas, independientemente del estado de mutación de la enzima guanosina trifosfatasa de la familia de virus de sarcoma de rata, descrita por Kirsten (KRAS), indicativo de una intercomunicación recíproca entre las vías STAT3 y EGFR.<sup>(15)</sup> En estudios experimentales se ha demostrado el rol de la señalización de EGFR sobre la STAT3, en relación con la fibrosis. En modelos de ratón, tanto en xenoinjerto de tumor ortotópico como en *Ptflacre/+; LSL-KrasG12D/+; Tgfb2flox/flox* (PKT), se observa que la inhibición simultánea de EGFR y Src (*Proto-oncogene tyrosine-protein kinase Src*) anula la activación de STAT3 y previene la fibrosis tisular *in vivo*.<sup>(16)</sup>

Conociendo que los genes imbricados en la cicatrización de heridas están regulados positivamente por la dimerización de EGFR,<sup>(17)</sup> y que la transición desregulada fibroblasto/miofibroblasto es crítica en la remodelación tisular aberrante y la fibrosis,<sup>(13)</sup> junto a la evidencia que apunta, a que la adecuada



regulación del sistema EGF/EGFR es necesaria para una morfogénesis adecuada del parénquima pulmonar;<sup>(18)</sup> es racional suponer un posible efecto en la remodelación poslesión.

El efecto indirecto de la CIMAvax-EGF® sobre EGFR, es relacionable, con evidencia experimental y clínica, que fundamentan el abordaje terapéutico de trastornos respiratorios en convalecientes de la COVID-19. Entre ellos: el control de la desregulación inmunitaria en la infección prolongada por SARS-CoV-2; la inhibición de rutas de señalización que relacionan al daño pulmonar viral agudo clásico con el daño mediado por efectores inmunitarios en el contexto de una respuesta adaptiva aberrante; asimismo es racional la reducción de la inflamación pulmonar residual, con una mejora ostensible de la capacidad de difusión alveolo capilar.

En un contexto de sujetos convalecientes de COVID-19, con elementos tomográficos de inflamación residual, asociada o no a una condición de salud preexistente, así como con signos de transformación fibróticas secundarias a la replicación activa del SARS-CoV-2, la aplicación de CIMAvax-EGF® puede ser decisiva en la desaceleración o contracción del proceso fibrótico, así como la prevención de su detección, que favorece la homeostasis inmunitaria y por ende, una posible remodelación de los sacos alveolares comprometidos, con control de la actividad de los fibroblastos.

Todas estas son metas ambiciosas. Muchas interacciones moleculares pueden modificar sensiblemente el comportamiento de este conjunto heterogéneo y aun en definición, que son las secuelas pulmonares de la COVID-19. Sin embargo, con base en la experiencia de uso de CIMAvax-EGF®, algo muy razonable es presuponer que su uso demuestre un bajo perfil de toxicidad y pueda reflejarse un efecto clínico en la mitigación de síntomas con mejora de la capacidad funcional del sujeto.

La confluencia de rutas moleculares, que relacionan a la fibrosis pulmonar con los tumores epiteliales, abre la oportunidad para aprovechar el efecto de CIMAvax-EGF® sobre la actividad de EGFR. El sólido perfil de seguridad, demostrado ampliamente en estudios clínicos en poblaciones vulnerables, apunta a un balance riesgo-beneficio positivo. El reposicionamiento de CIMAvax-EGF® puede generar un beneficio.



## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel Coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020 [acceso: 01/11/2023]; 382(8):727–33. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31978945/>
2. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020 [acceso: 01/11/2023]; 579(7798):270–3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507/>
3. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021 [acceso: 01/11/2023];9(7):747–54. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33964245/>
4. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 [acceso: 01/11/2023];18(5):799–806. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33433263/>
5. Sheng G, Chen P, Wei Y, Yue H, Chu J, Zhao J, et al. Viral infection increases the risk of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2020 [acceso: 01/11/2023];157(5):1175–87. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31730835/>
6. RPCEC. La Habana: Equipo de Trabajo del Registro Público Cubano de Ensayos Clínicos, Centro Nacional Coordinador de Ensayos Clínicos - MINSAP . CIMAvax-EGF@-convalecientes con trastornos respiratorios post-COVID-19-adultos-Fase II (CORVAXCIM); 2021. [acceso: 01/11/2023]. Disponible en: <https://www.rpcec.sld.cu/ensayos/RPCEC00000375-Sp>
7. González G, Crombet T, Catalá M, Mirabal V, Hernández JC, González Y, et al. A novel cancer vaccine composed of human-recombinant epidermal growth factor linked to a carrier protein: Report of a pilot clinical trial. *Ann Oncol.* 1998 [acceso: 01/11/2023]; 9(4):431–5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9636835/>
8. González G, Crombet T, Neningen E, Viada C, Lage A. Therapeutic vaccination with epidermal growth factor (EGF) in advanced lung cancer: Analysis of pooled data from three clinical trials. *Hum*

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>



Vaccin. 2007 [acceso: 01/11/2023]; 3(1):8–13. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17204867/>

9. Neningen E, Verdecia BG, Crombet T, Viada C, Pereda S, Leonard I, et al. Combining an EGF-based cancer vaccine with chemotherapy in advanced nonsmall cell lung cancer. *J Immunother*. 2009 [acceso: 01/11/2023];32(1):92–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19307998/>

10. Vinageras EN, de la Torre A, Rodríguez MO, Ferrer MC, Bravo I, del Pino MM, et al. Phase II randomized controlled trial of an epidermal growth factor vaccine in advanced non–small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 [acceso: 01/11/2023];26(9):1452–8. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349395/>

11. Rodríguez PC, Popa X, Martínez O, Mendoza S, Santiesteban E, Crespo T, et al. A phase III clinical trial of the epidermal growth factor vaccine CIMAvax-EGF as switch maintenance therapy in advanced non–small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res*. 2016 [acceso:

01/11/2023];22(15):3782–90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26927662/>

12. Evans R, Lee K, Wallace PK, Reid M, Muhitch J, Dozier A, et al. Augmenting antibody response to EGF-depleting immunotherapy: Findings from a phase I trial of CIMAvax-EGF in combination with nivolumab in advanced stage NSCLC. *Front Oncol*. 2022 [acceso: 09/11/23]; 12:958043. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2022.958043>

13. Al-Habeeb F, Aloufi N, Traboulsi H, Liu X, Nair P, Haston C, et al. Human antigen R promotes lung fibroblast differentiation to myofibroblasts and increases extracellular matrix production. *J Cell Physiol*. 2021 [acceso: 09/11/23]; 236(10):6836–51. Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33855709/>

14. Wei S-G, Yu Y, Felder RB. TNF- $\alpha$ -induced sympathetic excitation requires EGFR and ERK1/2 signaling in cardiovascular regulatory regions of the forebrain. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021 [acceso: 09/11/23]; 320(2):H772–86. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33337962/>

15. Zhao C, Yang L, Zhou F, Yu Y, Du X, Xiang Y, et al. Feedback activation of EGFR is the main cause for STAT3 inhibition-irresponsiveness in pancreatic cancer cells. *Oncogene*. 2020 [acceso: 01/11/2023]; 39(20):3997–4013. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32242147/>

<http://scielo.sld.cu>

<https://revmedmilitar.sld.cu>





16. Dosch AR, Dai X, Reyzer ML, Mehra S, Srinivasan S, Willobee BA, et al. Combined Src/EGFR inhibition targets STAT3 signaling and induces stromal remodeling to improve survival in pancreatic cancer. *Mol Cancer Res*. 2020 [acceso: 01/11/2023]; 18(4):623–31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31949002/>
17. Xie L, Liu Y, Xiao Y, Tian Q, Fan B, Zhao H, et al. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. *Chest*. 2005 [acceso: 01/11/2023]; 127(6):2119–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15947329/>
18. Zhuang S, Liu N. EGFR signaling in renal fibrosis. *Kidney Int Suppl* (2011). 2014; 4(1):70–4. DOI: 10.1038/kisup.2014.13

### Conflictos de interés

El autor declara que tanto él como la institución a la cual pertenece, no recibieron pago de terceros para cualquier aspecto de la obra presentada; a pesar de lo cual señala la existencia de relaciones de colaboración científica con el Centro de Inmunología Molecular.