



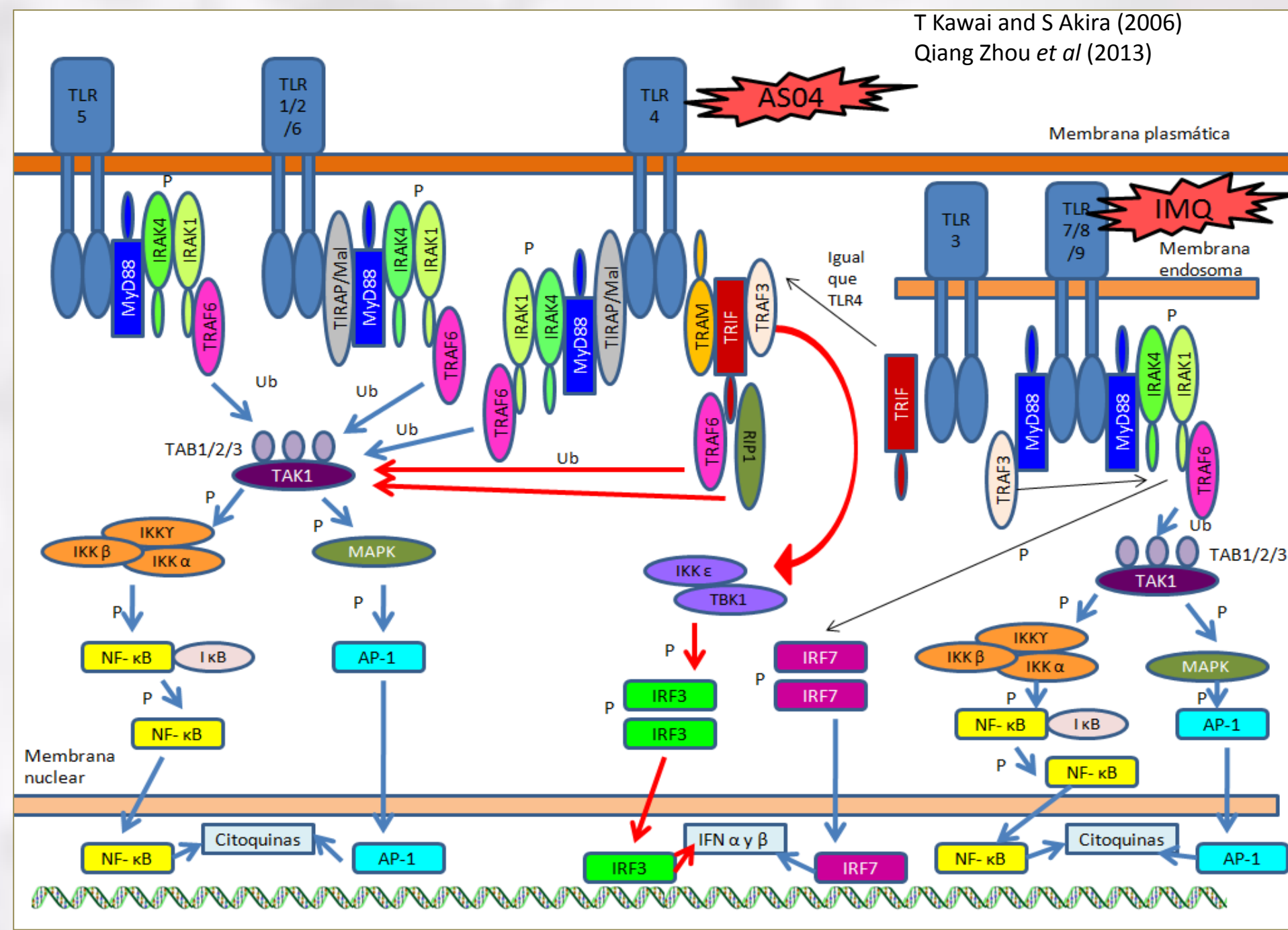
FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

# “Agonistas de TLRs en la prevención y el tratamiento de la infección por el Virus de Papiloma Humano”

Autora: Ana Cordero Guijarro

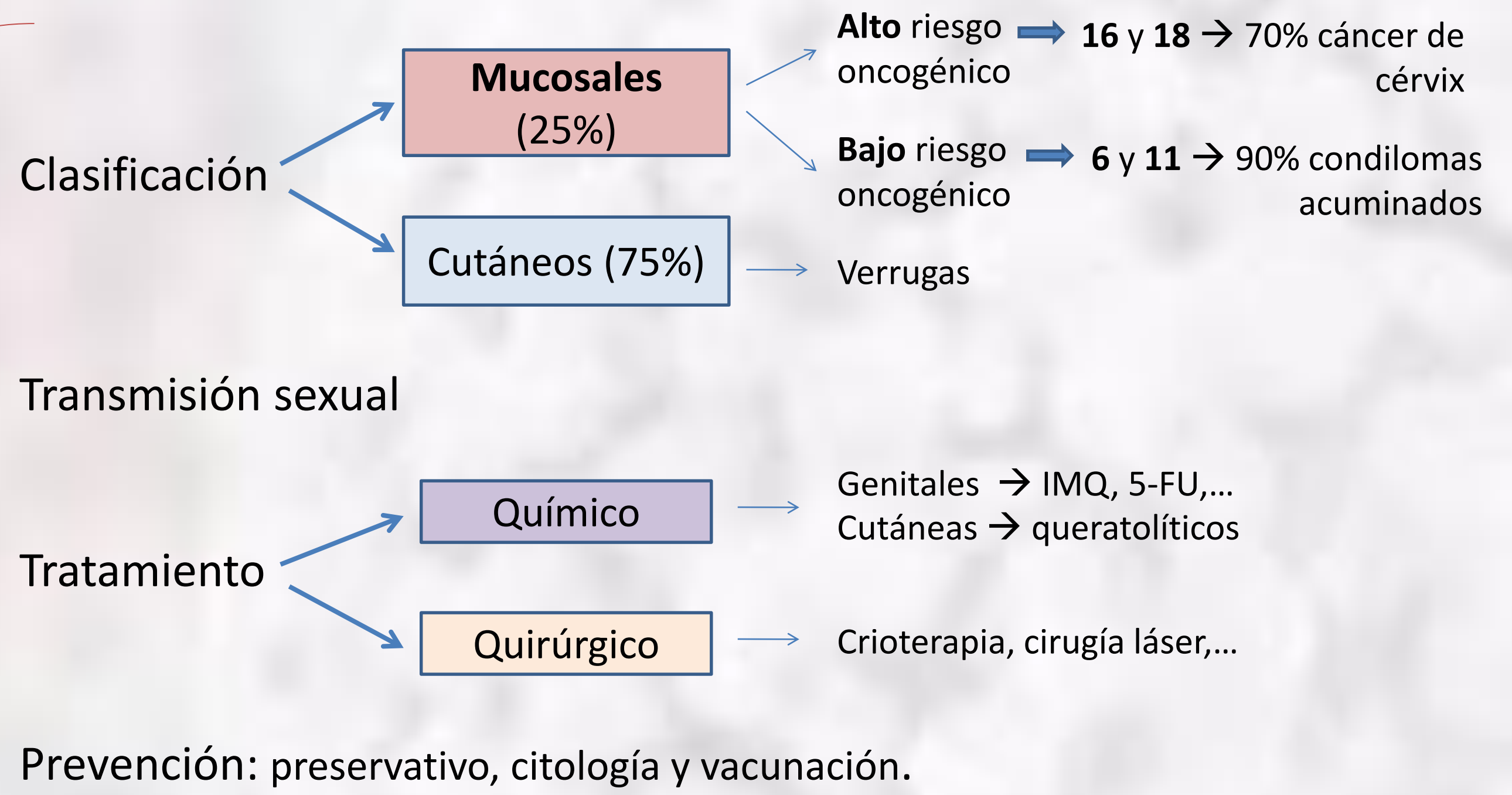
Tutor: Víctor Jiménez Cid

## INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES



TLR

VPH



## OBJETIVOS Y METODOLOGÍA

El objeto de este trabajo es realizar una **revisión bibliográfica** de los agonistas de TLR, **AS04** e **imiquimod**, en lo referente a su estado actual, su mecanismo de acción y la comparación con otras opciones terapéuticas.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

AS04

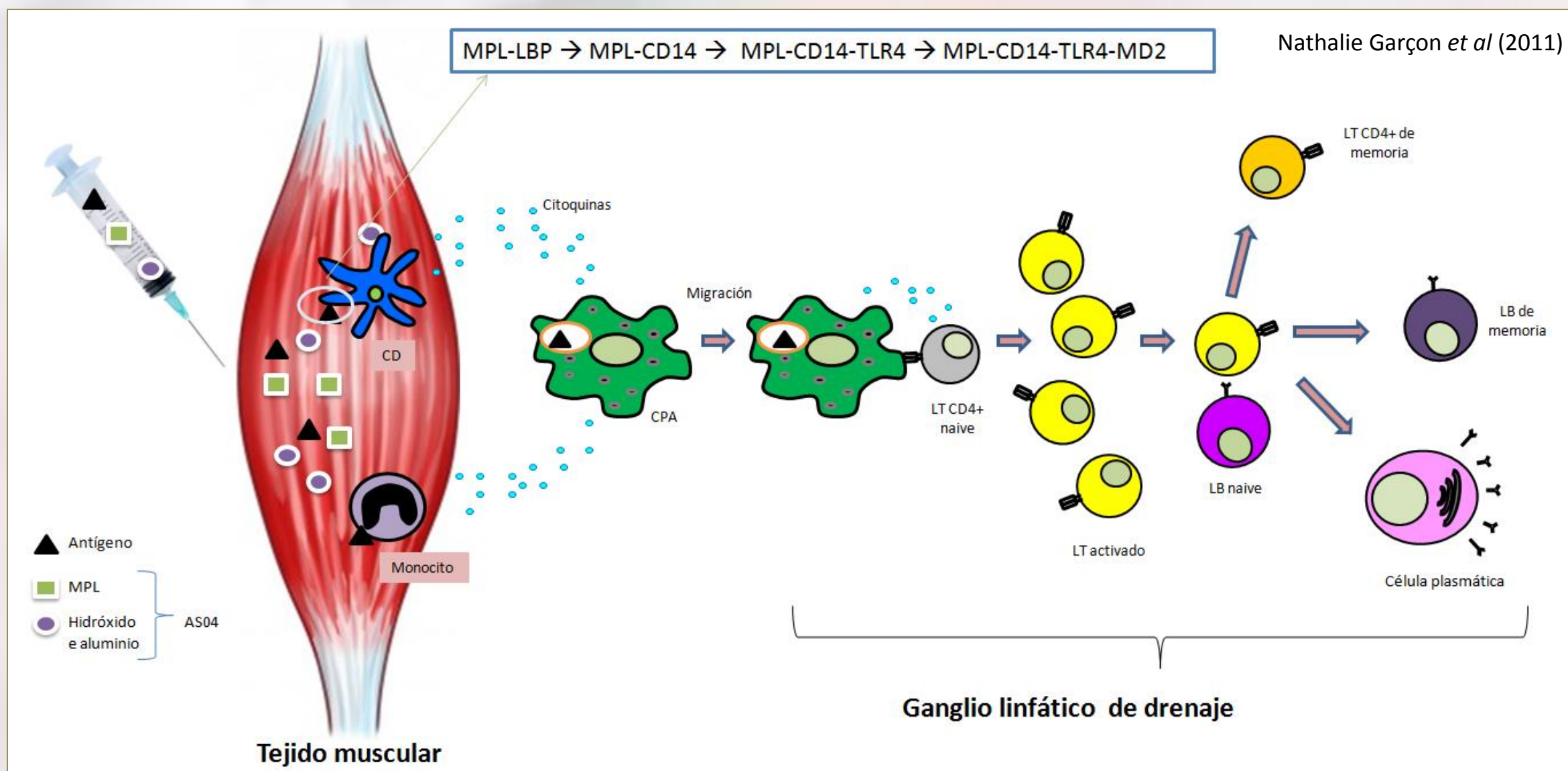
Adyuvante

Vacunas Antígeno: L1 autoensamblado → VLP

Vacuna	VPH	Adyuvante
Cervarix®	16 y 18	AS04
Gardasil®	6, 11, 16 y 18	Hidroxifosfato sulfato de aluminio amorfo

### Mecanismo de acción

Respuesta localizada y transitoria



### Cervarix® vs Gardasil®

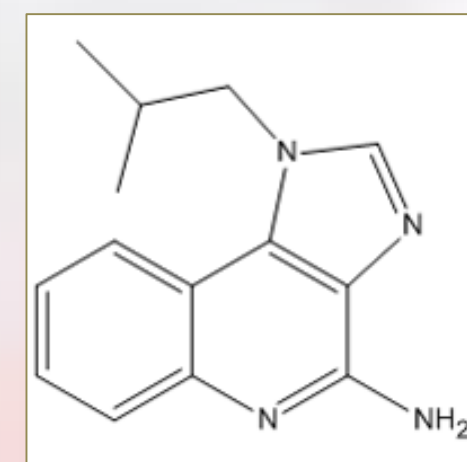
Mark Einstein et al (2014)

	Edad	Cervarix®			Gardasil®			GMT ratio
		N	% SP	GMT	N	% SP	GMT	
VPH-16	18-26	35	100	4118	40	97.5	530	7.8
	27-35	43	100	1925	29	96.6	346	5.6
	36-45	46	100	1785	47	95.7	765	2.3
VPH-18	18-26	39	100	1523	52	76.9	126	12.1
	27-35	54	98.1	967	36	61.1	74.4	13
	36-45	55	100	817	51	74.5	105	7.8

N: número de pacientes.  
SP: seropositivo.  
GMT: media geométrica del título de anticuerpos producidos en los individuos vacunados.  
GMT ratio: razón de GMT de Cervarix® sobre Gardasil®.

Imiquimod

Tratamiento tópico

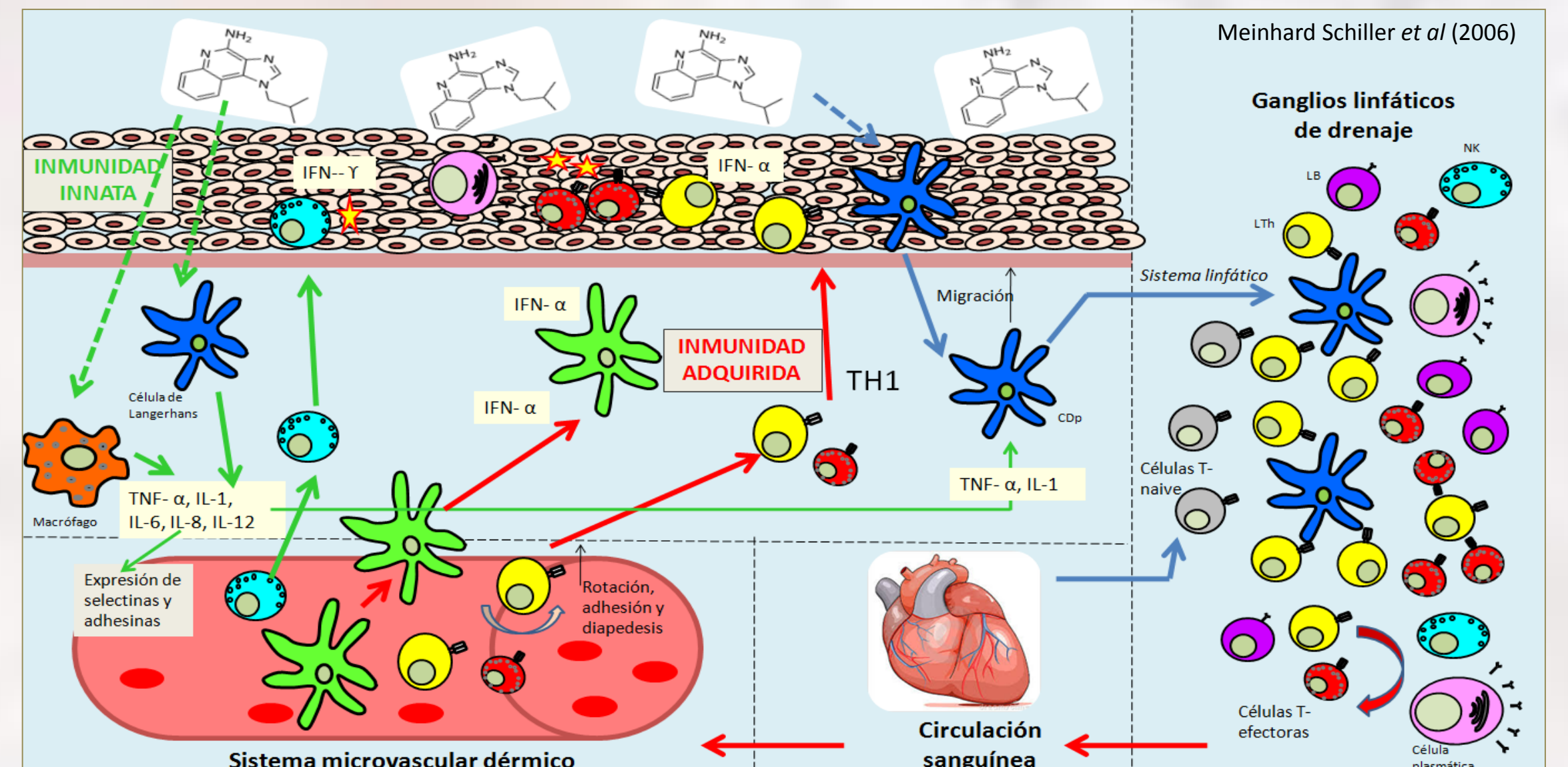


Estructura química del IMQ

Marca comercial	% IMQ	Indicaciones
Aldara®	5%	Condiloma acuminado, queratosis actínicas y pequeños carcinomas basocelulares superficiales
Zyclara®	3,75%	Queratosis actínicas

### Mecanismo de acción

→ Antiviral y antitumoral **INDIRECTO**



### IMQ: eficacia y comparación con otros tratamientos

Caroline Carpeton et al (2011)

Autores y año de publicación	Número de pacientes	Tipo de estudio	Frecuencia y duración del tratamiento	Tasa de aclaramiento	Tasa de recurrencia (meses de seguimiento)
Garland et al 2001	943	Ensayo abierto multicéntrico	3 veces/semana durante 16 semanas. Se añaden 16 semanas más si es necesario.	47.8% para IMQ 5% durante 16 semanas. 53.3% para IMQ 5% durante 32 semanas.	8.8% (3 meses) 23% (6 meses)
Carrasco et al 2002	60	Estudio retrospectivo	20 pacientes sometidos a cirugía solo. 20 pacientes tratados con IMQ 5% 3 veces/semana durante 16 semanas. 20 pacientes en tratamiento con IMQ 5% y después cirugía.	100% para todos los grupos (criterio de inclusión para el estudio).	65% para los pacientes con cirugía solo (5 meses). 15% para los pacientes con IMQ 5% solo (17 meses). 20% para los pacientes con IMQ + cirugía (19 meses).
Ferris et al 2010	981	Estudio de fase 2	250 mg de crema aplicada diariamente durante 8 semanas o hasta aclaramiento total	IMQ 2,5% = 22,1% IMQ 3,75% = 28,3% Placebo = 9,4%	IMQ 2,5% = 40,5% IMQ 3,75% = 30,4% Placebo = 7,7% (12 meses)

## CONCLUSIONES

- Es imprescindible la **prevención** y el **tratamiento** de la infección por VPH.
- Es preferible la vacunación con **Cervarix®** que con **Gardasil®**: mayores niveles de anticuerpos, pero protección frente a un menor número de genotipos.
- Imiquimod** sólo será útil en infecciones **leves** o más superficiales, pero no en las graves. Lo ideal es: 1ª cirugía 2º tratamiento tópico.
- Los **mecanismos de acción** de AS04 e imiquimod:
  - Son bien conocidos: NF-κB → citoquinas proinflamatorias → respuesta inmunitaria.
  - Son indirectos → sería más interesante desarrollar fármacos con dianas directas (células infectadas por VPH), para aumentar la selectividad y disminuir las reacciones adversas.
- Existen varias líneas de investigación abiertas de **agonistas de TLRs** para el tratamiento de diversas patologías, por lo que tienen un **potencial terapéutico evidente**.

## BIBLIOGRAFÍA

- M.A. Stanley. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. 2002; Clinical and Experimental Dermatology; 27:571-577.
- T. Kawai and S. Akira. TLR signaling. 2006. Cell Death and Differentiation (2006) 13, 816-825.
- Nathalie Garçon, Sandra Morel, Arnaud Didierlaurent, Dominique Descamps, Martine Wettendorf and Marcelle Van Mechelen. Development of an AS04-Adjuvanted HPV Vaccine with the Adjuvant System Approach. 2011. Bloodrugs;4(1):217-226.
- Qiang Zhou, Kejian Zhu, Hao Cheng. Toll-Like Receptors in Human Papillomavirus Infection. 2013. Arch. Immunol. Ther.; 61:203-215.
- Manuel Merino Moína. Manual de vacunas en línea de la AEP. Virus del papiloma humano. España, mayo 2015. Disponible en: <http://www.vacunasaep.org>
- J. Thomas Cox, M.D., Karl-Ulrich Petry, Eva Rylander and Michel Roy. Using Imiquimod for Genital Warts in Female Patients. 2004. Journal of Women's Health; 13(3).
- H. SchÖfer. Evaluation of imiquimod for the therapy of external genital and anal warts in comparison with destructive therapies. 2007. British Journal of Dermatology; 157 (Suppl. 2): S2-S5.
- C.J. de Witte, A.J.M. van de Sande, H.J. van Beekhuizen, M.M. Koenen, A.J. Kruse, C.G. Geresteind. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: A review. 2015. Gynecologic Oncology; 139: 377-384.
- Kwang Sung Kim, Shin Ae Park, Kyung-Nam Ko, Seokjae Yi, Yang Je Cho. Current status of human papillomavirus vaccines. 2014. Clin Exp Vaccine Res;3:168-175.
- Arnaud M. Didierlaurent, Sandra Morel, Laurence Lockman, Sandra L. Giannini, Michel Bisteau, Harald Carlsen et al. AS04, an Aluminum Salt- and TLR4 Agonist-Based Adjuvant System, Induces a Transient Localized Innate Immune Response Leading to Enhanced Adaptive Immunity. 2016. J Immunol; 183:6186-6193.
- Erika Vaccelli, Lorenzo Galluzzi, Alexander Eggermont, Wolf Hervé Fridman, Jerome Galon, Catherine Sautès-Fridman, et al. Trial watch: FDA-approved Toll-like receptor agonists for cancer therapy. 2012. Oncoimmunology; 1(6): 894-907
- Mark H Einstein, Peter Takacs, Archana Chatterjee, Rhoda S Sperling, Nahida Chakhtoura, Mark M Blatter, et al. Comparison of long-term immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine and HPV-6/11/16/18 vaccine in healthy women aged 18-45 years: Endof- study analysis of a Phase III randomized trial. 2014. Human Vaccines & Immunotherapeutics; 10(12):3435-3445
- Caroline Caperton, Martha Viera, Sadegh Amini, Whitney Valins and Brian Berman. Pharmacotherapy of Basal Cell Carcinoma, Anogenital Warts, and Actinic Keratoses: Focus on Topical Imiquimod. 2011. Clinical Medicine Reviews in Oncology;3: 13-27
- MP SchÖn and M SchÖn. TLR7 and TLR8 as targets in cancer therapy. 2008. Oncogene;27: 190-199