Rev Argent Microbiol. 2014;**46(3)**:256-268

REVISTA ARGENTINA DE
MICROBIOLOGÍA

www.elsevier.es/ram

ARTÍCULO ESPECIAL

Microbicidas para la prevención de infecciones de transmisión sexual: estado actual y estrategias para la evaluación preclínica de nuevos candidatos

José A. Fernández Romero[a,b], Pedro I. Gil[b], Viviana Ré[b], Melissa Robbiani[a] y Gabriela Paglini[b,*]

[a] *Center for Biomedical Research, Population Council, Nueva York, Nueva York, EE. UU.*
[b] *Instituto de Virología "Dr. J.M. Vanella", Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina*

Recibido el 28 de enero de 2014; aceptado el 26 de mayo de 2014

PALABRAS CLAVE
HIV;
HSV-2;
HPV;
Microbicidas;
Antivirales

Resumen
Los microbicidas constituyen una nueva herramienta, todavía en proceso de investigación, que podrían ayudar en la prevención de la infección por los virus de la inmunodeficiencia humana (*Human immunodeficiency virus*: HIV) y de otras infecciones de transmisión sexual (ITS). Una serie de evidencias ha demostrado que la complejidad de la transmisión sexual de patógenos virales requiere de la identificación de compuestos capaces de bloquear los eventos tempranos del ciclo de infección viral. En este manuscrito hacemos una revisión exhaustiva de las diferentes estrategias que se han estudiado o se están considerando para prevenir ITS mediante el uso de microbicidas, haciendo particular énfasis en aquellos con el potencial de bloquear la infección por el HIV. También se revisa el proceso complejo de evaluación preclínica que se requiere para llegar a estudios en humanos y se concluye con un breve análisis de las estrategias que podrían formar parte del futuro inmediato en la investigación de microbicidas.
© 2014 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: gpaglini@immf.uncor.edu (G. Paglini).

0325-7541/ © 2014 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
HIV;
HSV-2;
HPV;
Microbicides;
Antiviral

Microbicides for preventing sexually transmitted infections: Current status and strategies for preclinical evaluation of new candidates

Abstract
Microbicides are a new tool, still under investigation, which could help prevent infection by the human immunodeficiency virus (HIV) and other sexually transmitted infections (STIs). Increasing evidence shows that the complexity of sexual transmission of viral pathogens requires the identification of compounds able to block the early events during the cycle of viral infection. In this manuscript we provide a comprehensive review of the different microbicide strategies that have been studied or are currently being considered for STI prevention, particularly emphasizing those having the potential to block HIV infection. The manuscript also reviews the complex process that is required to conduct future clinical studies in humans and concludes with a brief discussion of the strategies that could be part of the immediate future in microbicide research.
© 2014 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Según la definición de la OMS, los microbicidas son compuestos que pueden ser aplicados de forma intravaginal o intrarrectal para prevenir infecciones de transmisión sexual (ITS), en particular, la ocasionada por el HIV, y otras, como las asociadas a los virus del herpes simplex 2 (*Herpes simplex virus type 2*: HSV-2) y del papiloma humano (*Human papillomavirus*: HPV), así como las producidas por *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*, entre otras. Los microbicidas pueden ser formulados como geles, cremas, láminas flexibles o supositorios, y pueden tener o no efecto anticonceptivo. Todavía no existe un microbicida efectivo que haya sido aprobado para la prevención de ITS. Sin embargo, el concepto antes expuesto puede ampliarse aún más si consideramos como microbicidas a otros sistemas para formular y administrar drogas, como son los anillos vaginales, las tabletas o dispositivos intrauterinos e incluso probióticos que han sido modificados genéticamente para expresar moléculas que puedan inhibir ITS.

La transmisión sexual es responsable hoy en día del mayor número de nuevas infecciones por HIV a nivel mundial. Cambios en los hábitos sexuales vinculados con el asesoramiento, el uso de condones para hombres o mujeres, el uso de terapia antirretroviral en la persona infectada en parejas serodiscordantes, la circuncisión en el hombre y el tratamiento de otras ITS pueden todos reducir el riesgo de adquirir el HIV. Sin embargo, a pesar de que se dispone de todas estas herramientas, la epidemia sigue estable o aumenta en varias partes del mundo, con una incidencia global anual de 2,7 millones de infecciones. De este total de personas infectadas el 50 % son mujeres, y otro alto porcentaje, difícil de estimar globalmente, corresponde a hombres que tienen sexo con hombres (Organización Mundial de la Salud-OMS, Estadísticas sanitarias mundiales 2013. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/82218/1/9789243564586_spa.pdf?ua=1).

La transmisión heterosexual u homosexual juega un importante rol en la infección de mujeres y hombres, y entre las opciones disponibles para reducir la transmisión, virtualmente todas requieren del consentimiento de la pareja para ser efectivas. En esta situación, la desigualdad entre géneros, la dependencia de la pareja para la seguridad económica y la dinámica de relaciones entre parejas son algunos de los factores que contribuyen a la falla de estas herramientas para prevenir la transmisión del HIV.

En conclusión, se necesitan nuevas estrategias que den múltiples opciones para prevenir la infección por HIV. En este contexto, los microbicidas ofrecen el potencial de un método que podría ser controlado por el miembro dependiente de la pareja sin el necesario consentimiento del otro. Los microbicidas pueden ser formulados en anillos vaginales, tabletas o láminas flexibles que logran pasar inadvertidos durante el acto sexual. Quizá los geles, en especial si se utilizan justo antes del coito, son los que tienen más posibilidades de ser percibidos, pero podrían sustituir el uso de lubricantes sexuales, los cuales gozan de buena aceptación.

La evolución en la investigación de microbicidas

El inicio en la investigación de microbicidas se basó en la búsqueda de compuestos capaces de inactivar el HIV o bloquear su entrada en las células blanco. Para muchos de estos candidatos, que iniciaron el proceso en la búsqueda de microbicidas, no existió un estudio profundo de su seguridad y eficacia. Esto se debió a la falta de modelos *in vitro* o *in vivo* para evaluar estos parámetros, ya que se trataba de un acercamiento novedoso a la prevención de las ITS. Lo que hemos aprendido con el paso del tiempo es que estos candidatos mostraron resultados adversos probablemente por la baja selectividad de la actividad antiviral, la baja potencia y la poca durabilidad[74].

En la actualidad, los esfuerzos están dirigidos a evaluar compuestos más potentes, con índices de selectividad altos, que buscan inhibir enzimas o proteínas virales claves en la replicación del HIV. Entre estos se encuentran aquellos inhibidores de la adsorción o fusión del virus a la célula hospedera y los inhibidores de la transcriptasa inversa (TI) y de la integrasa viral[75] (IN). También, usando como para-

Download English Version:

https://daneshyari.com/en/article/4370475

Download Persian Version:

https://daneshyari.com/article/4370475

Daneshyari.com