

Imiquimod: una vieja molécula con potencialidades contra la COVID-19 Imiquimod: an old molecule with potentialities against COVID-19

Alberto Piamo-Morales¹ 

¹Hospital General Docente "Dr. José Gregorio Hernández", Puerto Ayacucho, Venezuela. **Correspondencia a:** Alberto Piamo-Morales, correo electrónico: b51amazonas@gmail.com

Recibido: 23 de abril de 2020

Aprobado: 5 de mayo de 2020

Señor Editor:

Se conoce que el mecanismo utilizado por el SARS-CoV-2 para entrar a la célula está mediado por las proteínas S, las cuales se unen a las células huésped por medio de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), fusionándose con la membrana y liberando el ARN viral; se conoce, también, que los ARN virales, como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), son detectados por los receptores de reconocimiento de patrones (PRR).⁽¹⁾

En virus de ARN, como el coronavirus, se sabe que los PAMP en forma de ARN genómico viral, o los intermedios, durante la replicación viral, que incluye ARNs, son reconocidos por los receptores de ARN endosómico, receptores tipo Toll (TLR), como el TLR3 y TLR7, y el sensor de ARN citosólico y receptores tipo RIG-I/MDA5. Este evento de reconocimiento conduce a la activación de la cascada de señalización aguas abajo, es decir, factor nuclear kappa-B (NF-κB) y factor regulador de interferón IRF3, acompañada de su translocación nuclear. En los núcleos, estos factores de transcripción inducen la expresión de interferón (IFN) tipo I y otras citocinas proinflamatorias y estas respuestas iniciales comprenden la defensa de primera línea contra la infección viral en el sitio de entrada. El IFN tipo I, a través del receptor del interferón-α/β (IFNAR), activa la ruta Janus quinasas transductores de la señal y activadores de la transcripción (JAK-STAT), donde las quinasas JAK1 y TYK2 fosforilan a los transductores y activadores de las señales de transcripción STAT1 y STAT2. STAT1/2 forman un complejo con el factor regulador del interferón IRF9 y juntos se mueven hacia el núcleo, para iniciar la transcripción de genes estimulados por IFN (ISG), bajo el control del elemento de respuesta estimulada por IFN (ISRE) que contiene promotores.⁽²⁾ El montaje de esta respuesta IFN tipo I debería ser capaz de suprimir la replicación viral y la diseminación en una etapa temprana.

Todo este complejo mecanismo comprende lo que se conoce como inmunidad innata. Basado en dicho mecanismo, se puede plantear la hipótesis de que, elevando la capacidad de la respuesta innata, se pueda combatir eficazmente la gravedad y letalidad

de COVID-19, dicho análisis se realiza con frecuencia por estos días y ya se introducen en la práctica varios medicamentos con este fin. El imiquimod, un análogo sintético de la guanosina, es reconocido por sus capacidades inmunoestimulantes.

Como agonista del TLR7,⁽³⁾ ubicado en las membranas endosómicas de las células presentadoras de antígeno,⁽⁴⁾ imiquimod promueve una potente inmunidad innata antiviral y respuestas adaptativas de tipo T helper-1 a través de la activación de células dendríticas plasmacitoides, células dendríticas mieloides y macrófagos. La señalización de TLR7 en estas células estimula las vías del NFκB y del IRF, lo que conduce a una mejor expresión de los genes necesarios para la presentación del antígeno y la estimulación inmune.⁽³⁾

En el estudio con modelo de tumor de ratón, desarrollado por Yuan J y colaboradores,⁽⁵⁾ se evidenció que el imiquimod induce altos niveles de IFN-γ y TNF-α. Del mismo modo, Miao X y colaboradores⁽⁶⁾ comprobaron que el imiquimod aumenta los niveles de expresión de ARNm y proteínas de TNF-α, IL-1β e IL-6 en la piel de ratones BALB/c tratados con imiquimod y en células de Langerhans humanas, en comparación con los controles no tratados (P<0.05).

Entonces, como imiquimod modula las respuestas inmunitarias mediante la activación de TLR7⁽⁷⁾ y este receptor participa en el reconocimiento de SARS-CoV-2 y, además, imiquimod promueve la producción de IFN, cuya cascada aguas abajo culmina en el control de la replicación viral y la inducción de una respuesta inmune adaptativa efectiva, se puede promover el usar este medicamento para incrementar la capacidad de la inmunidad innata, sobre todo en aquellas personas susceptibles, como las personas mayores e individuos con enfermedades crónicas, como diabetes e hipertensión. El objetivo de esta carta es precisamente llamar la atención sobre las potencialidades del imiquimod en estos tiempos de pandemia por la COVID-19.



Citar como: Piamo-Morales AJ. Imiquimod: una vieja molécula con potencialidades contra la COVID-19. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2020; 45(3). Disponible en: <http://revzoolomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/2261>.



Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas
Centro Provincial de Información de Ciencias Médicas
Ave. de la Juventud s/n. CP 75100, Las Tunas, Cuba

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med* [revista en internet]. 2020 [citado 25 de abril 2020]; 46:586-90. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
2. de Wit E, van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* [revista en internet]. 2016 [citado 25 de abril 2020]; 14:523-34. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.81>.
3. Patchett AL, Darby JM, Tovar C, Lyons AB, Woods GM. The Immunomodulatory Small Molecule Imiquimod Induces Apoptosis in Devil Facial Tumour Cell Lines. *PLoS One* [revista en internet]. 2016 [citado 25 de abril 2020]; 11(12): e0168068. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5148113/>.
4. Stanley MA. Imiquimod and the imidazoquinolones: mechanism of action and therapeutic potential. *Clinical and Experimental Dermatology* [revista en internet]. 2002 [citado 25 de abril 2020]; 27(7): 571-577. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2230.2002.01151>.
5. Yuan J, Ni G, Wang T, Mounsey K, Cavezza S, Pan X, et al. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [revista en internet]. 2018 [citado 26 de abril 2020]; 14(7): 1815-1819. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1445947>.
6. Miao X, Luo D, Min W, Lin X, Wang D, Xu Y, et al. Potential efficacy of imiquimod on immunity-related cytokines in murine skin in vivo and in human Langerhans cells in vitro. *International Journal of Dermatology* [revista en internet]. 2012 [citado 27 de abril 2020]; 51(9): 1116-1122. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2011.05382.x>.
7. Hemmi H, Kaisho T, Takeuchi O, Sato S, Sanjo H, Hoshino K, et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR7 MyD88-dependent signaling pathway. *Nat Immunol* [revista en internet]. 2002 [citado 27 de abril 2020]; 3: 196-200. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/ni758>.

Declaración de autoría

Alberto Piamo-Morales

Revisó la literatura y confección de la carta.

 <https://orcid.org/0000-0001-6913-4275>

El autor declara que no existen conflictos de intereses.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.