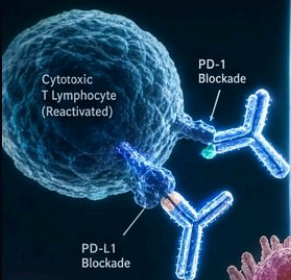


## IMMUNE CHECKPOINT BLOCKADE

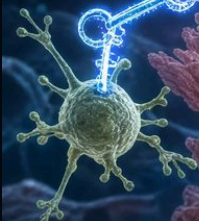
PD-1/PD-L1 INHIBITORS



## TLR AGONISTS

(INNATE IMMUNE ACTIVATION)

TLR AGONIST (MOLECULAR KEY)



DENDRITIC CELL MATURATION

PRO-INFLAMMATORY CYTOKINE RELEASE

IL-12 • TNF- $\alpha$  • IFN- $\gamma$   
IL-6 • IL-1 $\beta$  • IL-18

## SONO-SENSITIZER THERAPY

ACTIVATED BY FOCUSED ULTRASOUND (HIFU)

SONO-SENSITIZER NANOMOLECULES



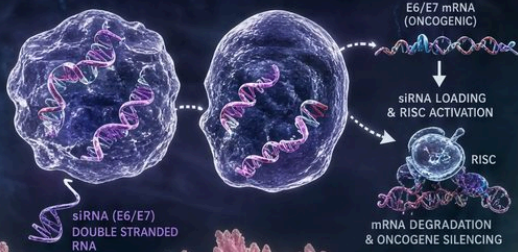
FOCUSED ULTRASOUND (HIFU) WAVES



## SIRNA THERAPY IN THERMOSENSITIVE HYDROGEL

LOW TEMPERATURE (SOL STATE)

BODY TEMPERATURE (GEL STATE)



## GIANT CONDYLOMA (BUSCHKE-LÖWENSTEIN TUMOR)

HPV-INFECTED EPITHELIAL CELLS EXPRESSING ONCOPROTEINS

E6 E7

## THERAPEUTIC VACCINES (E6/E7 ANTIGENS)



VACCINE NANOPARTICLE DELIVERY

ANTIGEN PRESENTATION & IMMUNE ACTIVATION

MATURE DENDRITIC CELL

T CELL ACTIVATION & MEMORY RESPONSE

APOPTOTIC TUMOR CELLS (CASPASE-3 ACTIVATION)

CLEAVED CASPASE-3

SENESCENT TRANSITION & CRYSTALLINEIZATION

REACTIVE OXYGEN SPECIES (ROS) GENERATION



PD-1/PD-L1 ANTIBODIES



TLR AGONISTS



VACCINE NANOPARTICLES



siRNA (E6/E7)



SONO-SENSITIZERS



CYTOTOXIC T CELLS



DENDRITIC CELLS

### MULTIMODAL MECHANISMS OF ACTION

- Immune Checkpoint Blockade: Restores T cell cytotoxicity
- TLR Agonists: Activates innate immunity and DC maturation
- Therapeutic Vaccines: Induces E6/E7-specific adaptive immunity
- siRNA Therapy: Silences viral oncogenes via RNA interference
- Sono-Sensitizers: Enhanced ROS generation via HIFU activation

### THERAPEUTIC OUTCOMES

- Tumor growth inhibition
- Induction of apoptosis
- Immune memory formation
- Senescence and crystallization
- Reduced recurrence potential

### KEY ONCOGENIC PATHWAY

HPV DNA  $\rightarrow$  E6/E7 Oncoproteins  
 $\rightarrow$  p53/Rb Inactivation  $\rightarrow$   
Cellular Proliferation & Immune Evasion



HPV  
16/18

# **FUTURAS ESTRATEGIAS NO QUIRÚRGICAS PARA EL CONDILOMA GIGANTE (BUSCHKE-LÖWENSTEIN)**

## **1. ANÁLISIS DEL PROBLEMA ACTUAL**

El tratamiento de elección para el CGL es la escisión quirúrgica amplia, a menudo requiriendo complejas reconstrucciones con injertos o colgajos. El problema es triple:

Morbilidad: Alta morbilidad funcional y estética (pérdida de tejido, cicatrización, impacto en la función sexual). Recurrencia: Tasas de recurrencia post-quirúrgicas del 30% al 60%, ya que la cirugía elimina la masa visible pero no el reservorio de VPH en el tejido circundante aparentemente sano. Limitaciones de Terapias Tópicas: Fármacos como Imiquimod, Podofilina o 5-Fluorouracilo, útiles en condilomas pequeños, son ineficaces en el CGL por su pobre penetración y la masiva carga tumoral. El objetivo de un tratamiento no quirúrgico debe ser, por tanto, lograr una remisión cito-reductiva completa y, crucialmente, generar una respuesta inmune local y sistémica que controle el reservorio viral para prevenir la recurrencia.

## **2. TERAPIAS EMERGENTES Y EN INVESTIGACIÓN (BASADAS EN EVIDENCIA ACTUAL)**

Aquí es donde se encuentra la frontera más realista hoy en día. Estas no son hipótesis, sino estrategias que se están probando, aunque aún no son el estándar de oro.

PROBADO (EXPERIMENTAL AVANZADO): Inmunoterapia Intralesional y Sistémica

Mecanismo: El CGL crece en un microambiente de

inmunosupresión local. La estrategia es "despertar" al sistema inmune in situ.

## **Agentes en Investigación:**

**Inhibidores de Checkpoint (PD-1/PD-L1):** El VPH puede inducir la expresión de PD-L1 en las células infectadas, "apagando" a los linfocitos T citotóxicos. Se han publicado series de casos y pequeños estudios sobre el uso sistémico de Pembrolizumab o Nivolumab, a menudo en el contexto neoadyuvante (antes de la cirugía) o para enfermedad irresecable. Se ha observado una reducción tumoral significativa en algunos pacientes, convirtiendo casos inoperables en operables o reduciendo la extensión de la cirugía. **Agonistas de TLR (Toll-Like Receptor):** El Imiquimod es un agonista TLR-7. Se están investigando agonistas más potentes o combinaciones. Por ejemplo, la inyección intralesional de un agonista TLR-9 (como el CpG Oligodeoxinucleótido) podría generar una respuesta inflamatoria y reclutamiento de células inmunes mucho más potente. **Estado:** Fase I/II, reportes de casos. Prometedor pero aún no estandarizado. La principal barrera es el coste y la toxicidad potencial de la inmunoterapia sistémica para una enfermedad (técnicamente) benigna. **PROBADO (EXPERIMENTAL AVANZADO):** Vacunación Terapéutica

**Mecanismo:** Las vacunas profilácticas (Gardasil-9) previenen la infección, pero no eliminan las existentes. Una vacuna terapéutica está diseñada para generar una respuesta inmune de células T contra las proteínas virales ya expresadas en las células tumorales (principalmente E6 y E7 del VPH). **Agentes en Investigación:** Existen múltiples plataformas (ADN, péptidos, vectores virales). Un ejemplo es la VGX-3100, una vacuna de ADN dirigida contra E6/E7 de los VPH 16/18. Aunque se está estudiando principalmente para lesiones pre-cancerosas cervicales, el principio es directamente aplicable al CGL, que es causado por los mismos tipos de VPH (principalmente 6 y 11,

pero con co-infección de alto riesgo frecuente). Estado: Fase II/III (para otras indicaciones). Su aplicación en CGL es un paso lógico pero que requiere ensayos específicos. La combinación de una vacuna terapéutica con un inhibidor de checkpoint es una de las sinergias más prometedoras.

### **3. FRONTERAS E HIPÓTESIS RAZONADAS (AÚN NO PROBADAS)**

Aquí entramos en el terreno de la extrapolación científica lógica, proponiendo tratamientos futuros basados en mecanismos de acción plausibles.

**HIPÓTESIS 1: Terapia Fotodinámica con Sono-Sensibilizadores de Segunda Generación.**

(a) Mecanismo Justificativo: La Terapia Fotodinámica (PDT) convencional utiliza un fotosensibilizador que, al ser activado por luz de una longitud de onda específica, genera especies reactivas de oxígeno (ROS) que destruyen las células tumorales. Su limitación es la penetración de la luz en una masa tan grande como el CGL. Los "sono-sensibilizadores" son moléculas que se activan no solo con luz, sino también con ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU). (b) Por qué podría funcionar: Se podría administrar un sono-sensibilizador sistémico o inyectarlo localmente. Luego, se aplicaría HIFU externamente, enfocando la energía ultrasónica profundamente dentro de la masa del condiloma. El ultrasonido activaría el fármaco in situ, generando una destrucción celular masiva desde adentro hacia afuera, sin dañar el tejido superficial sano no infiltrado. La muerte celular necrótica e inmunogénica liberaría antígenos virales, provocando una respuesta inmune secundaria (un efecto "vacunal in situ"). (c) Ensayo Clínico para Validación: Un ensayo Fase I para establecer seguridad y dosis en pacientes con CGL irresecable o que rechazan la cirugía. Se usaría una sonda de ultrasonido de diagnóstico para guiar el haz terapéutico de HIFU. Los objetivos

serían la reducción del volumen tumoral (medido por RMN) y la detección de una respuesta de linfocitos T específicos para VPH en sangre periférica. HIPÓTESIS 2: Terapia Génica Tópica con ARN de Interferencia (RNAi) en un Hidrogel Termosensible.

(a) Mecanismo Justificativo: La persistencia y proliferación del condiloma dependen de la expresión de las oncoproteínas virales E6 y E7. Estas proteínas degradan supresores de tumores clave como p53 y pRb. El ARN de Interferencia (RNAi) es una tecnología que permite silenciar la expresión de un gen específico de manera muy precisa. (b) Por qué podría funcionar: Se desarrollarían moléculas de siRNA (ARN pequeño de interferencia) diseñadas específicamente para degradar el ARNm de los genes E6 y E7 de los VPH 6 y 11. El principal desafío es la entrega (delivery). Este se resolvería incorporando el siRNA en un hidrogel termosensible. Este gel sería líquido a temperatura ambiente, permitiendo su aplicación fácil y profunda en las grietas y la base del condiloma. Al entrar en contacto con la temperatura corporal (37°C), el gel se solidificaría, creando un reservorio de liberación sostenida del siRNA directamente en el tejido diana durante días o semanas. El silenciamiento de E6/E7 restauraría la función de p53 y pRb, induciendo la apoptosis y la senescencia de las células infectadas y deteniendo el crecimiento tumoral. (c) Ensayo Clínico para Validación: Un ensayo Fase I/II. Se aplicaría el hidrogel en una porción del condiloma una semana antes de la cirugía programada. Tras la escisión, se analizaría el tejido tratado vs. el no tratado para medir (vía PCR cuantitativa y Western Blot) la reducción en los niveles de ARNm y proteína de E6/E7, y para detectar marcadores de apoptosis (Caspasa-3 activada) y senescencia. Esto probaría la eficacia biológica del mecanismo antes de pasar a un ensayo de eficacia clínica.

## CONCLUSIÓN

El futuro del tratamiento no quirúrgico del condiloma gigante reside en la inmuno-modulación y la biología molecular dirigida.

La cirugía, tan brutal como efectiva, podría pasar de ser el tratamiento de primera línea a una opción de rescate o citorreducción. La estrategia ganadora probablemente será una combinación: por ejemplo, una vacuna terapéutica para educar al sistema inmune, seguida de un inhibidor de checkpoint para "soltar los frenos", y complementada con una terapia local (como el RNAi en hidrogel) para atacar directamente la maquinaria viral. Este enfoque multimodal es el camino para lograr no solo la eliminación de la masa, sino la curación inmunológica a largo plazo.

Aviso: documento de divulgación científica e hipótesis de investigación del Dr. Alexander Figueredo. No describe tratamientos disponibles ni constituye consejo médico individual. Consulta siempre a tu médico.