

El futuro de la anticoncepción

Sebastian Mirkin, MD

**The Contraceptive Research and
Development Program (CONRAD)
The Jones Institute for Reproductive
Medicine
Norfolk, VA, USA**



Margaret Sanger



Gregory Pincus



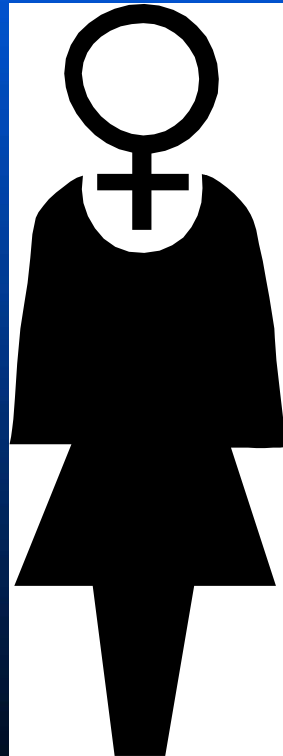
“Scope of the problem”

- Incremento de los embarazos no deseados
- 120 millones mujeres no son usuarias de ningún método anticonceptivo
- No existen realmente nuevos métodos anticonceptivos en pipeline
- Presiones políticas, religiosas y financieras impiden el desarrollo de nuevos métodos anticonceptivos.

Anticonceptivo ideal

- Ajustarse a los factores socioculturales, éticos y religiosos
- Prevenir STDs (HIV)
- Prevenir otras patologías
- Ser usuaria/o independiente

Futuro De La Anticoncepción Femenina



Futuro De La Anticoncepción Femenina

Corto Plazo

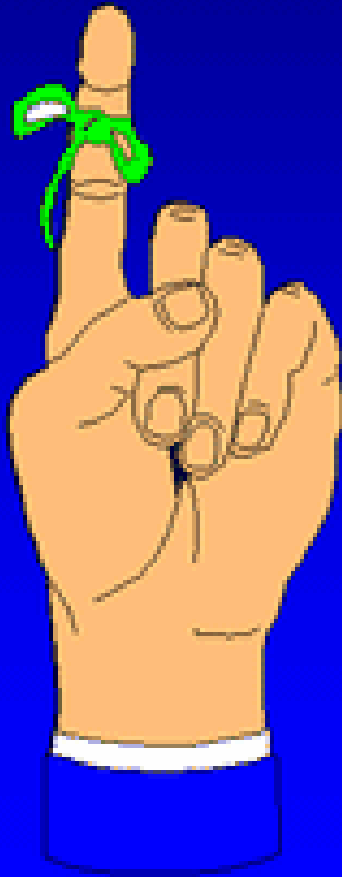
- Nuevas vías de administración de métodos ya existentes
- Nuevos progestagenos
- Microbicidas-espermicidas

Largo Plazo

- Inmuncontraceptivos
- Nuevos targets

Futuro De La Anticoncepción Hormonal Femenina

EL TALÓN DE AQUILES DE LAS HORMONAS



- Compliance es el problema más grave.
- Compliance de 10 días de tratamiento con Penicilina es 25%
- La usuarias olvidan de 2 a 3 píldoras por ciclo.

Pregunta?

Si Ud. tuviese US\$ 10.000.000 invertiría en?

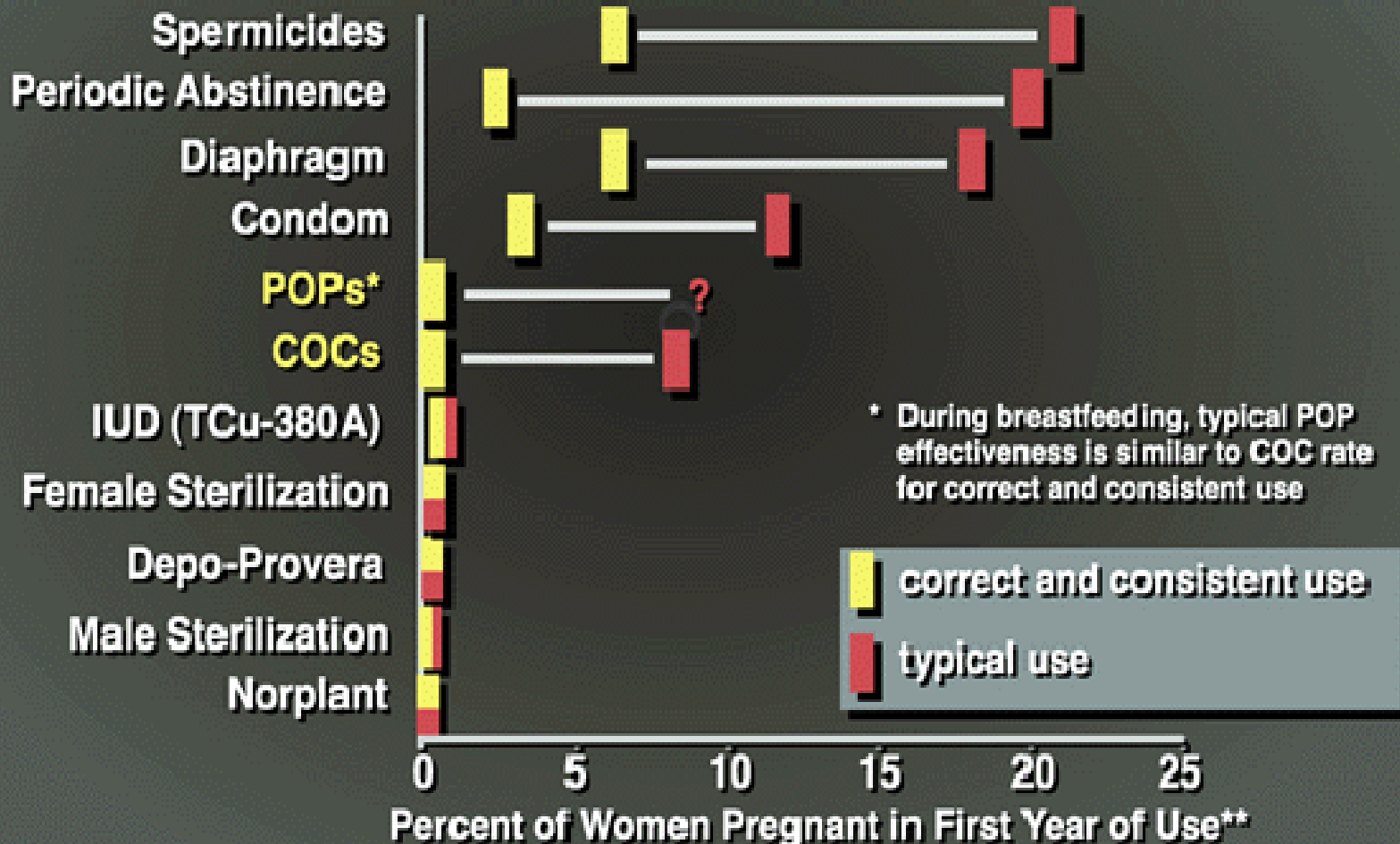
A Diseñar una píldora de 10 mcg. de etinilestradiol.

B Un método que no dependa del uso diario.

(ELIJA SOLO UNA OPCION)

Contraceptive Pregnancy Rates

OCs



Source: Hatcher et al, 1994; Jones/Forrest, 1992 (COC typical use data).

** U.S. data

Anticoncepción de uso continuo



- **Seasonale** (30 μg EE y 150 μg LNG)
- Uso continuo por 91 días
- 4 sangrados por privación al año.

Anticonceptivos de Progestágeno solo

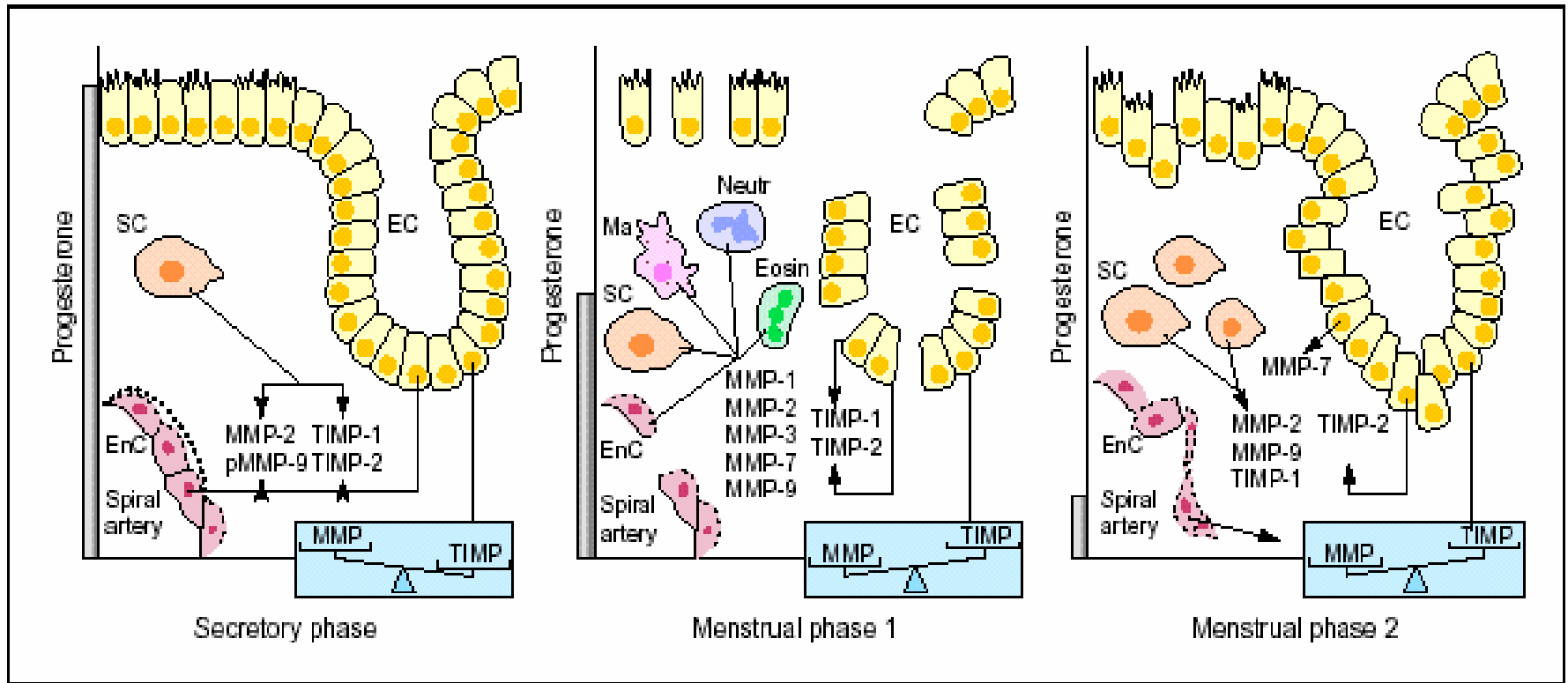
- Usado por millones de mujeres alrededor del mundo
- Seguros
- Eficaces
- Alto índice de sangrado irregular

Anticonceptivos de Progestágeno solo

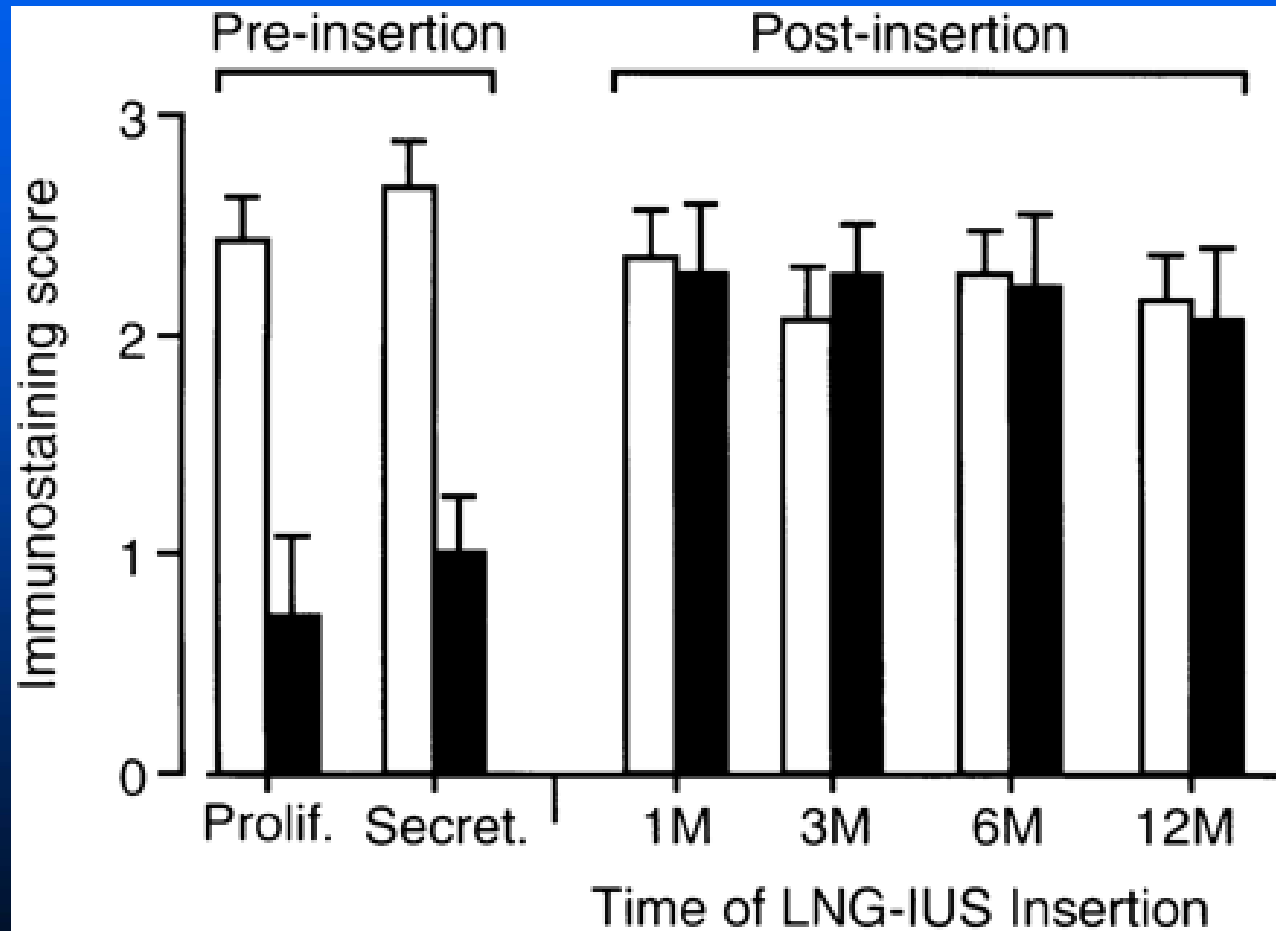
La causa del sangrado irregular es desconocida.

- Disbalance angiogénico
- Sobreexpresión de MMPs

MMP during the menstrual Cycle



Immunostaining of MMP9 in glands and stromal cells of endometrium.



Doxiciclina: inhibidor de MMPs

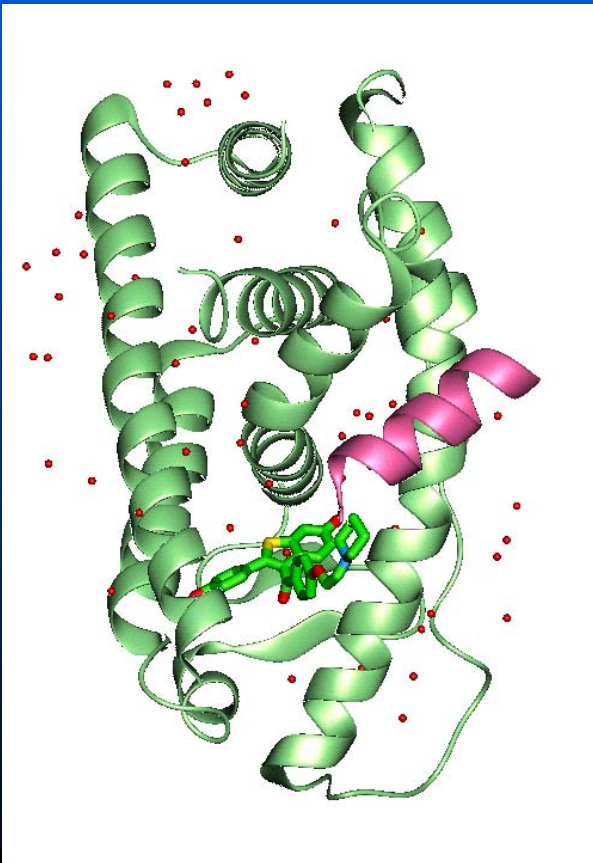
- Doxiciclina inhibe MMPs a dosis subantibióticas (40 mg. día).
- Potencial inhibidor de sangrado irregular en usuarias de anticonceptivos de progestágeno solo
- Alentadores resultados in vitro
- Estudios clínicos a finalizar en 2007

Implantes Biodegradables

Capronor[®]

- Capronor II consists of 2 rods of poly(ϵ -caprolactone) each containing 18 mg of levonorgestrel
- Capronor III is a single capsule of copolymer (caprolactone and trimethylenecarbonate) filled with 32 mg of levonorgestrel
 - » the implant remains intact during the first year of use, thus could be removed if needed.
 - » Over the second year, it biodegrades to carbon dioxide and water, which are absorbed by the body

Moduladores Selectivos de los Receptores de Progesterona (SPERMs)



- Acción progestacional o antiprogestacional tejido específica
- Diferente afinidad por los RP A y B
- Acción antiestrogénica
- Acciones no genómicas

SPERMs

Mifepristone (uso diario)

- Eficaz como anovulatorio (2-5 mg diarios)
- Alto índice de Pearl
- Libre de actividad estrogénica
- Efecto antiproliferativo a nivel endometrial
- Baja incidencia de sangrados irregulares (Mirkin *et al* Contraception 2004)
- Potencialmente eficaz para tratamiento de la hipermenorrea, fibromas y endometriosis

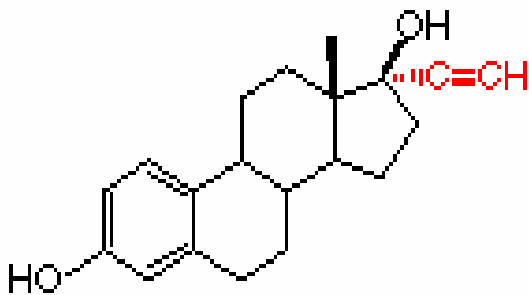
SPERMs

Mifepristone

(Anticoncepcion de Emergencia)

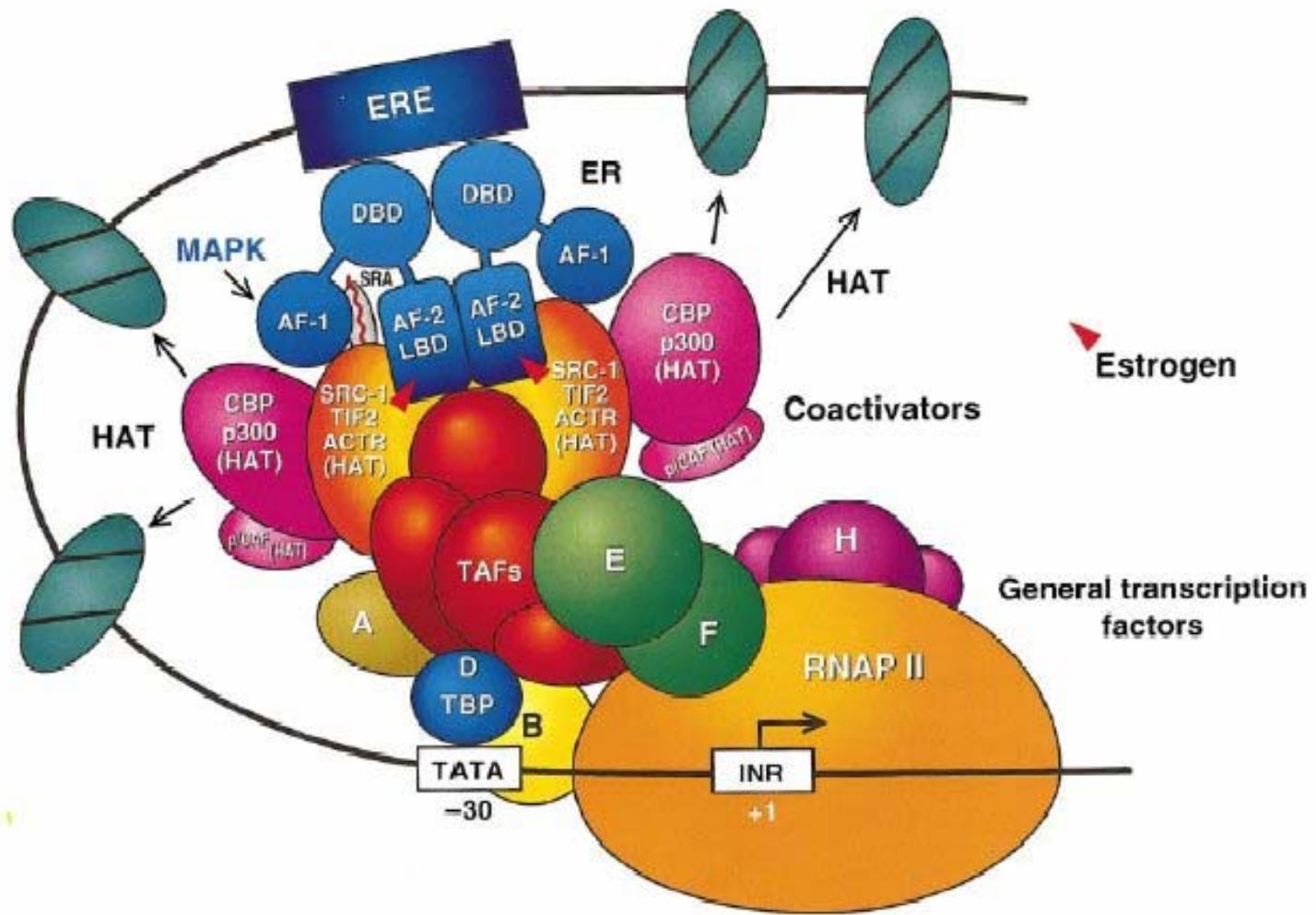
- Eficaz como anticoncepción de emergencia (10 mg)
- Mifepristone + TMX

Nuevos Estrógenos De Uso Oral



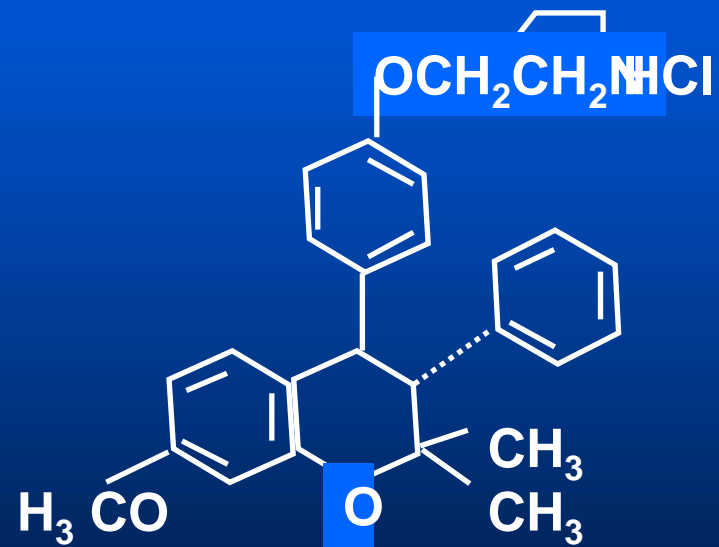
- Grupo etinilo
potencial responsable
de efectos colaterales
- CDB-1357 nitrato
ester de 17β-estradiol

SERMs-ER



SERMs

Ormeloxifene



- Efecto anticonceptivo debido a:
 - Leve aumento en el transporte de cigotos
 - Formación acelerada de blastocitos
 - Supresión de la maduración endometrial
- Efecto neto: impide la implantación
- Potencial protección contra el cáncer de mama

Determinación de nuevos targets en anticoncepción

Microarray DNA

Proteomics

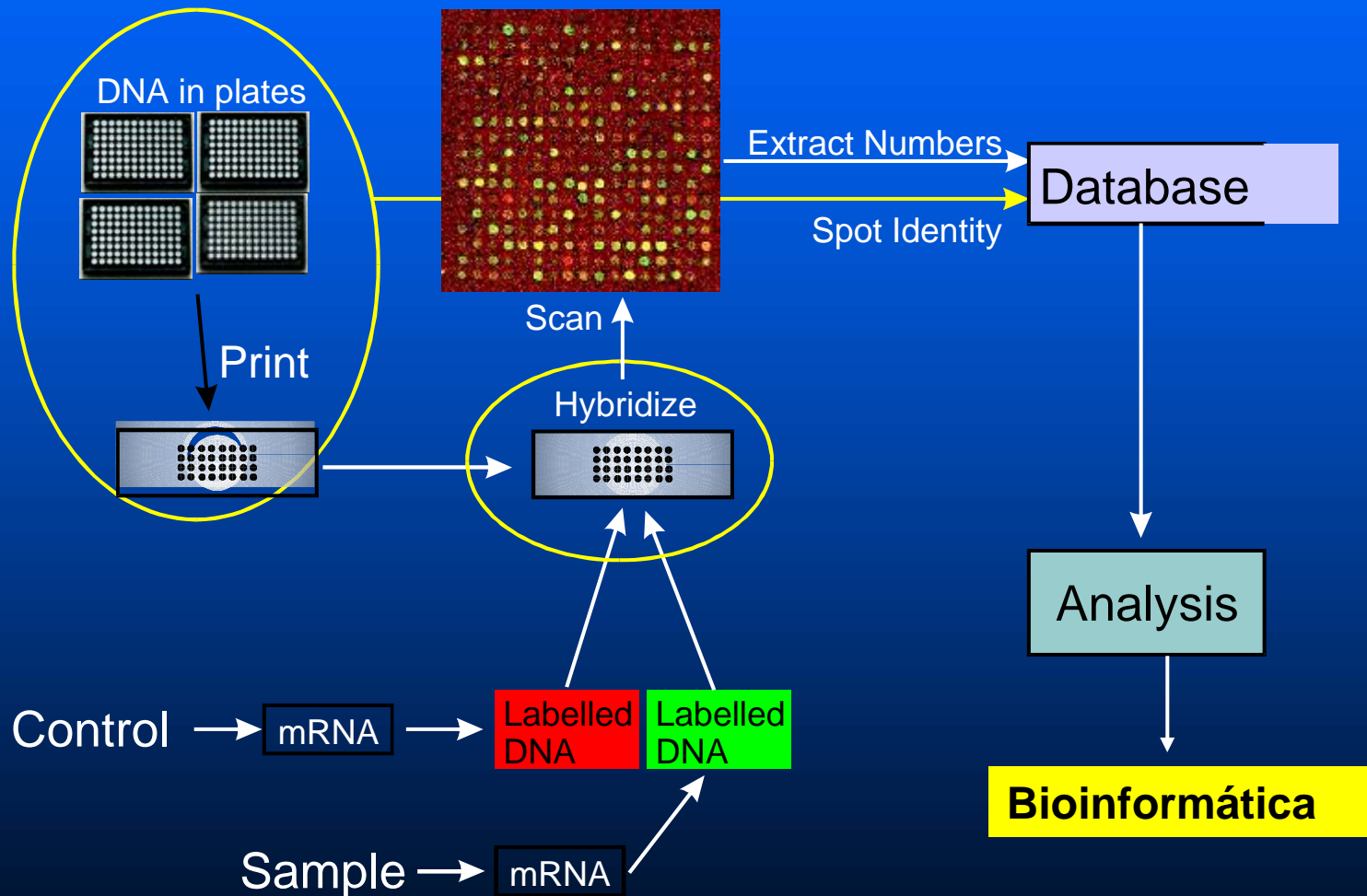
Bioinformática

In 2003 scientists in the
Human Genome Project
obtained the DNA
sequence of the 3 billion
base pairs making up the
human genome

The Human Genome Project

- Humans have an estimated 30,000 genes; the functions of more than half of them are unknown
- Only about 2% of the human genome contains genes, which are the instructions for making proteins
- One gene may produce more than 1 protein

cDNA Microarrays

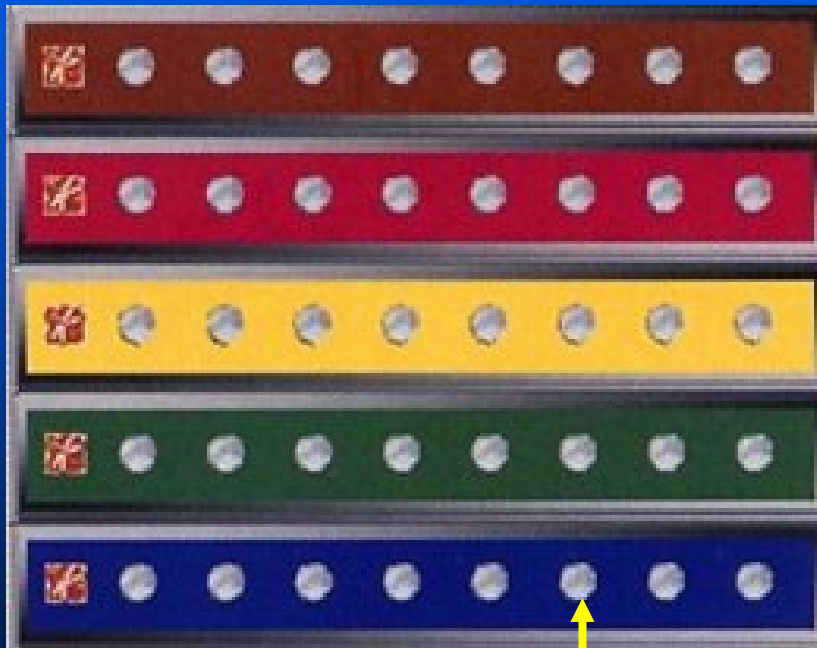


Proteomics

- El proteoma es el complemento proteico del genoma.
- Proteomics analiza cualitativamente y cuantitativamente la expresión proteica.

Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization (SELDI)

ProteinChips®

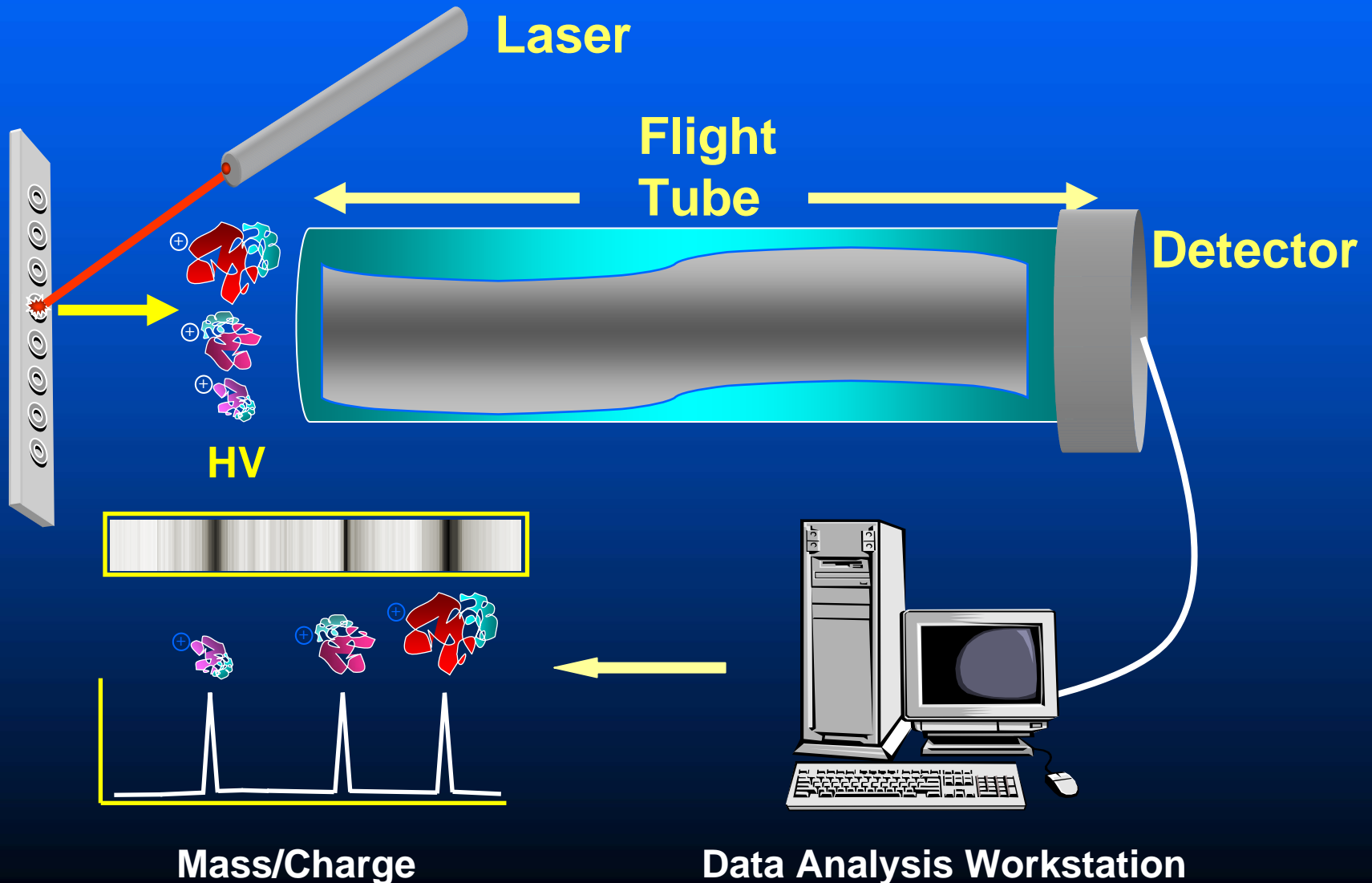


Protein lysates

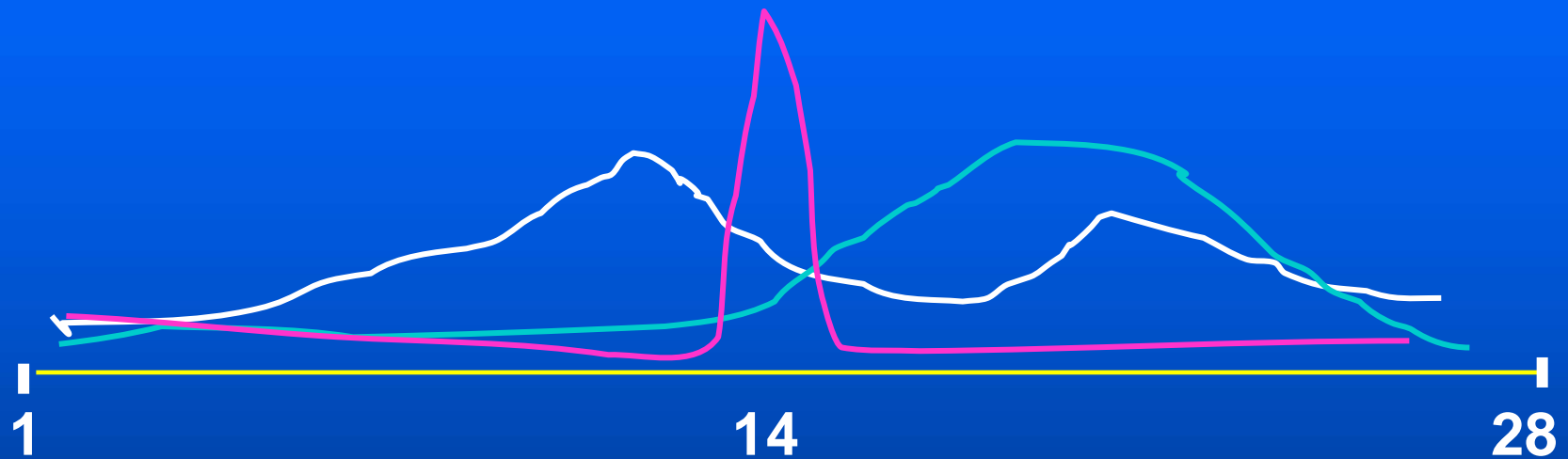


Beckman/Coulter Biomek 2000®
robotic workstation

Surface Enhanced Laser Desorption/Ionization (SELDI) Time-Of-Flight (TOF) Mass Spectrometry



WINDOW OF IMPLANTATION



DAY20-24

Genes
Proteinas

APPOSITION

ATTACHMENT

INVASION

NEOVASCULARIZATION

IMMUNOMODULATION

Potenciales nuevos Targets

- VEGF
- LIF
- IL-15
- Osteopontina
- Integrinas

Espermicidas / Microbicidas

why are microbicides needed? for global public health . . .

- **60% efficacious microbicide would avert**

2.5 million HIV infections over 3 years in women, men, & children worldwide

NOTE!!!!!!:

- **newly infected with HIV in 2002 = 5 million**
- **adult AIDS deaths in 2002 = 2.49 million**

a “topical microbicide” is . . .

**... a substance that can significantly
reduce
sexual transmission of HIV and/or
other
viral, bacterial, or protozoan
pathogens,
when applied to genital mucosal
surface fast-acting, long-lasting**

and . . .

- *safe for repeated use*
- *effective against HIV, multiple STDs*
- **fast-acting, long-lasting**
- **contraceptive *or* non-contraceptive**
- *inexpensive to make & buy*
- *available without Rx*
- **undetectable? odorless? colorless?**

Products in phases 2/3 & 3

phase 2/3

- **Ushercell/ 6% cellulose sulfate**
(CONRAD)

Estimula la pérdida acrosómica. Anti HIV, HV, Neisseria Gonorrhoeae, Chlamydia.

- Carraguard (*Population Council; ad*)
- Savvy (*NICHD, Biosyn; s*)

Futuro De La Anticoncepción Hormonal Masculina

“Scope of the problem”

- La responsabilidad de la anticoncepción ha sido fundamentalmente relegada a las usuarias.
- Usuarios estarían dispuestos a usar un método anticonceptivo reversible.
- Declarado como alta prioridad por la OMS
- Métodos hormonales cerca de ser introducidos al mercado.

A Different Perspective On The Challenges Of Contraception And Compliance

Women of reproductive age 600 million

Number of acts of intercourse 39 trillion

Ejaculations per second 12,000

Sperm per ejaculate 60 million

Total worldwide sperm release = 720 trillion sperm per second

Anticoncepción hormonal masculina: problemas con el uso exclusivo de la testosterona

- Sólo del 50% al 70% de los hombres logran la azoospermia
- El tiempo necesario para lograr la azoospermia es demasiado largo (> 12–15 semanas)
- Las dosis altas de testosterona pueden alterar negativamente el perfil lipídico
- Potencial efecto proliferativo a nivel prostático

El objetivo de combinar régimenes hormonales

- Reducir la dosis de testosterona necesaria para la anticoncepción
- Aumentar el porcentaje de hombres que logran la azoospermia
- Acortar el intervalo de tiempo que debe transcurrir para lograr la azoospermia

Anticoncepción hormonal masculina: comparación del ET + LNG y el ET

Tratamiento	Intervalo hasta la azoospermia (media \pm SEM)	Azoospermia (%)	Oligospermia (%)
ET + LNG (n=18)	9,9 \pm 1,0 ¹ semanas	67	94
ET (n=18)	15,3 \pm 1,9 semanas	33	61

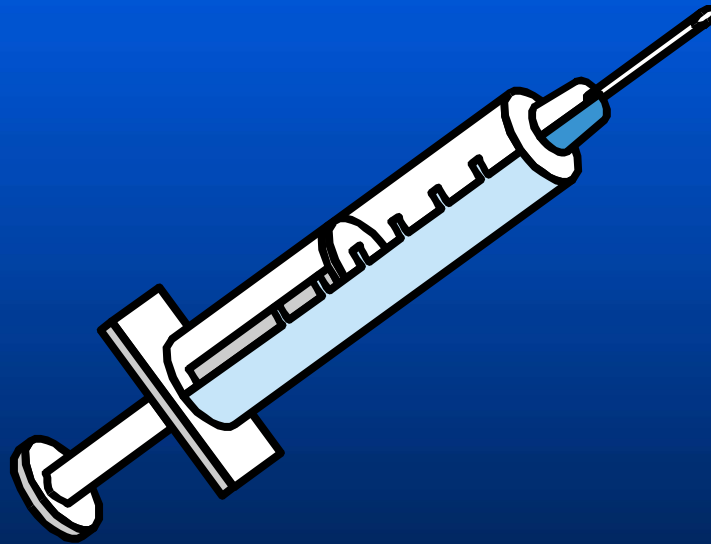
Anticoncepción hormonal masculina

- GnRH Antagonist (Acyline) + andrógeno
- SARMs (7 α -methyl-19 nortestosterona)

Anticoncepción masculina no hormonal

- Inhibidores de la espermatogenesis
Gossypol (oligo-espermia en 80% usuarios)
- Inhibidores de la maduración espermática
AF-2364 (Population Council)
- Prevención del Transporte espermático
Vasclip, RSIUG, antagonistas del receptor P2X1

Inmunización



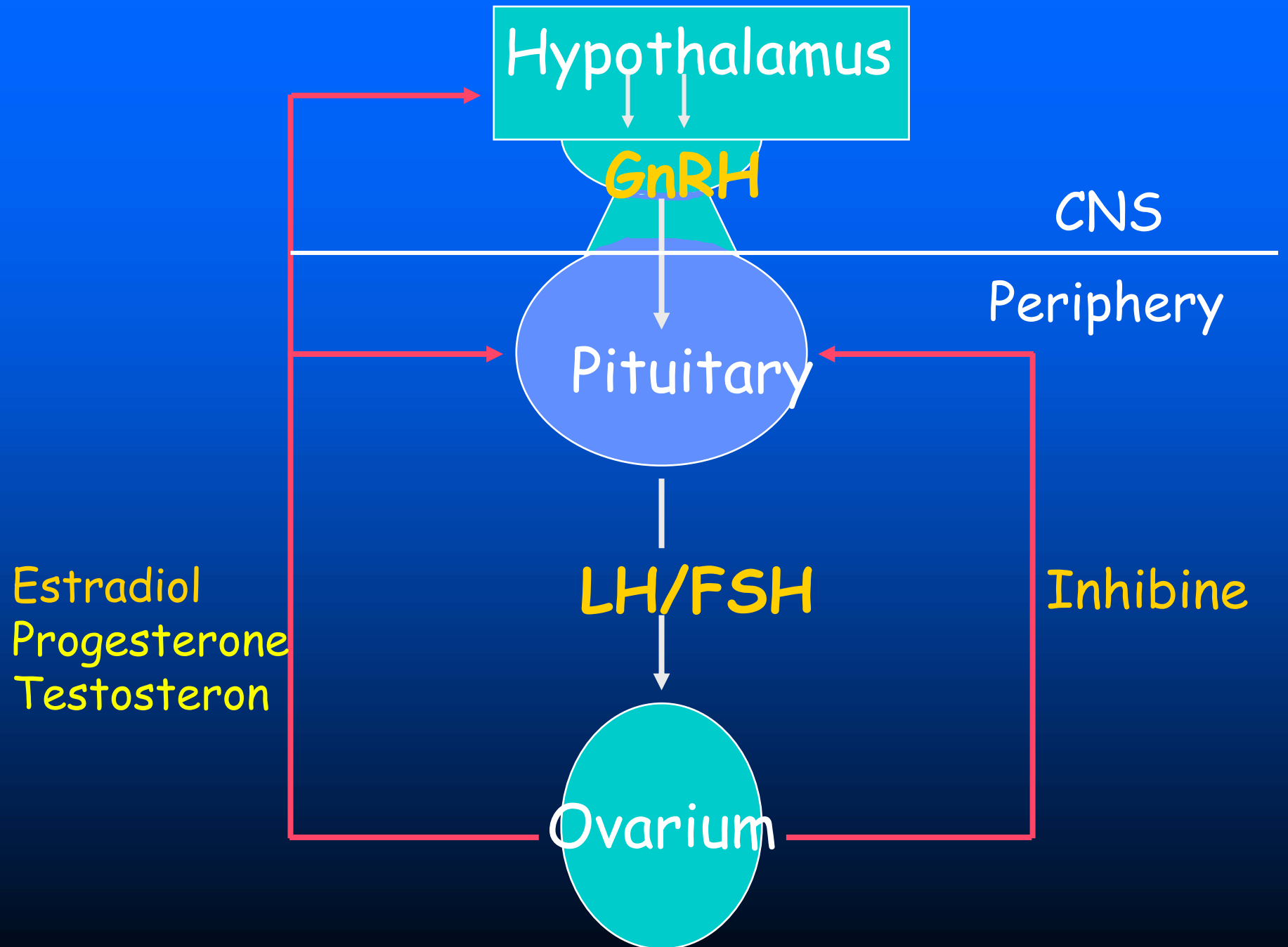
Introducción

- La idea de la inmunocostracepción es no es nueva.
- Mecanismo de acción: estimular la reacción inmunológica contra específicas moléculas que participan de la fertilización/implantación.

Inmunocostracepción

BIG ISSUES

- Duración de los títulos de los anticuerpos generados
- Reversibilidad del método
- Teratogenicidad del método



Potenciales antígenos del oocyto

- El oocyto es protegido por la zona pelúcida.
- La ZP esta formada por varias glicoproteínas ZP-1, ZP-2, ZP-3
- Anticuerpos contra la ZP induce infertilidad en primates
- Existe potencial riesgo de lesión ovárica

A micrograph showing a large, clear, spherical egg cell. The cell is surrounded by a thin, dark, multi-layered ring. The text 'egg cell' is centered within the cell. A bracket on the right side of the ring points to the text 'Zona pellucida layer'.

egg cell

} Zona pellucida layer

hCG

- Mantenimiento de cuerpo lúteo
- subunidad beta de hCG
- porción carboxyterminal de subunidad beta de hCG

Conclusiones

- Múltiples posibles opciones podrían estar disponibles en un futuro próximo.
- Sin embargo el futuro de la anticoncepción estará condicionado por entes no científicos
- Presiones financieras, políticas y religiosas, decidirán cual es el futuro de la anticoncepción.