

Desenvolver plataformas originais para acelerar a descoberta de fármacos contraceptivos

XVIII Rodada do Grand Challenges Explorations
Setembro de 2016

A OPORTUNIDADE

O planejamento familiar é uma das formas mais econômicas para a redução da mortalidade materna, infantil e de lactentes, e contribui para a autonomia de mulheres e famílias e para a expansão de oportunidades de desenvolvimento econômico. Nas últimas décadas, houve melhorias enormes na saúde reprodutiva de homens e mulheres no mundo em desenvolvimento. Apesar disso, estima-se que mais de 225 milhões de mulheres em países em desenvolvimento tenham uma necessidade não atendida de contraceptivos eficazes. Embora a melhora do acesso aos métodos existentes de contracepção através da implementação de programas seja um pilar fundamental nos esforços para alcançar as mulheres e tratar de suas necessidades de planejamento familiar, desenvolvimentos técnicos e científicos nas áreas da biologia reprodutiva, endocrinologia e fertilidade sugerem que há também oportunidades para a inovação em produtos que poderiam atender melhor as necessidades e desejos de homens e mulheres no tocante à reprodução. Em particular, métodos inéditos poderiam tratar dos problemas associados aos produtos atuais ou criar tipos de produtos inteiramente novos para atender a uma variedade de necessidades das usuárias que não são atendidas pelos métodos atuais.

Os métodos anticoncepcionais atuais para mulheres incluem opções excepcionalmente seguras e eficazes. No entanto, nem todos os métodos são adequados para todas as mulheres e preocupações sobre efeitos colaterais indesejáveis continuam a ser uma barreira significativa para se alcançar um índice mais alto de adoção e continuidade do uso de métodos existentes. Como resultado, as mulheres que desejam evitar a gravidez muitas vezes se veem sem opções viáveis, como se vê consistentemente em diferentes populações. Em particular, mudanças nos padrões de sangramento uterino, seja sangramento intenso, sangramento fora do ciclo, sangramento irregular ou amenorreia, estão associadas a métodos contraceptivos hormonais, predominantemente aqueles baseados apenas em progesterona, e contribuem para as taxas de abandono elevadas de tais métodos (até 40% no primeiro ano de uso de alguns métodos) devido à inconveniência, ou normas e tabus sociais ou religiosos. Além disso, algumas mulheres têm contraindicações médicas que impedem o uso de contraceptivos hormonais e assim contam com opções muito limitadas. Embora o conceito de desenvolvimento de uma modalidade farmacêutica de contraceptivo hormonal que apresente um melhor perfil de tolerabilidade e que sirva como uma alternativa adequada aos métodos hormonais tenha sido promovido através de uma série de iniciativas de pesquisa e publicações, nenhuma descoberta chegou a se materializar em prática até agora. Uma opção alternativa ou complementar para o planejamento familiar é a participação de homens; estudos têm mostrado que homens de diversos lugares diferentes expressam a disposição de usar contraceptivo, se disponível. No entanto, métodos masculinos de contracepção estão limitados a preservativos, retirada ou vasectomia; atualmente, não existe nenhum agente contraceptivo farmacêutico para homens.

Apesar de as abordagens de descoberta de novos fármacos para outras indicações tornarem-se cada vez mais sofisticadas, estes avanços não foram aplicados ao campo de contraceptivos. Existe uma série de barreiras técnicas básicas que impedem o progresso nessa área. Estas são algumas, entre outras:

- A falta de metodologias apropriadas de triagem fenotípica de médio a alto rendimento para a identificação de compostos que possam exercer um efeito contraceptivo potente;
- Compreensão insuficiente dos alvos de fármacos contraceptivos associados com as vias principais de fertilidade, e uma falta de abordagens validadas e redimensionáveis para validar e analisar alvos em potencial;
- A incapacidade de replicar de forma adequada no laboratório uma série de processos reprodutivos multicelulares complexos para os fins de triagem de compostos (por ex., ovulação, maturação do esperma);
- A falta de ensaios pré-clínicos apropriados (*in vitro* ou *in vivo*) para avaliar os efeitos colaterais potenciais de novos agentes.

O DESAFIO

Embora o acesso a uma série de métodos contraceptivos adequados e desejáveis possa ter um impacto amplo e benéfico na vida de mulheres, homens e suas famílias, essa meta não está sendo alcançada atualmente. Como parte de uma abordagem abrangente para tratar da necessidade não atendida de contracepção, acreditamos que novos métodos inovadores, particularmente aqueles que tratam das deficiências dos métodos existentes, tenham o potencial de melhorar drasticamente o acesso, a adoção do método, seu uso e satisfação. Dada a relativa falta de atenção e financiamento que esta área tem recebido no passado, as ferramentas e os ensaios que permitam progressos significativos nesta área continuam subdesenvolvidos. Esta chamada busca novas abordagens que possam tratar dessas barreiras técnicas e acelerar a descoberta de fármacos contraceptivos. Existem várias opções (ver abaixo), mas as aplicações devem ter como foco o desenvolvimento e a validação de ferramentas e plataformas que possibilitem a descoberta de fármacos e como estes poderiam ser aplicáveis de modo amplo, em vez da descoberta e caracterização de compostos específicos, o que estaria fora do escopo desta chamada do GCE.

O que estamos procurando:

Esta chamada está solicitando conceitos para plataformas de descoberta de contraceptivos que possam contribuir para o desenvolvimento de novos métodos adequados para mulheres ou homens que vivem em ambientes com recursos limitados. Tais plataformas serão essenciais para apoiar as iniciativas da fundação de desenvolver novos métodos cujo uso regular e de longo prazo seja seguro e eficaz, na forma de injetáveis, implantes ou contraceptivo oral comum. Nós *não* estamos procurando novas fórmulas injetáveis ou implantes que usem agentes existentes, nem estamos procurando métodos que possam apenas levar, praticamente, a uso intermitente "sob demanda" ou pericoital (tal como gel vaginal). Os planos de pesquisa propostos devem se alinhar com esta meta. É importante notar que a pesquisa proposta para receber financiamento não deve ter como foco um agente experimental em particular, mas sim o desenvolvimento e a validação de um conjunto de ferramentas e tecnologias para tratar das limitações técnicas neste campo e que possam ser subsequentemente aplicadas a um programa mais amplo de descoberta e desenvolvimento de fármacos. Embora a pesquisa relacionada a um fármaco-alvo específico ou a

uma classe-alvo específica possa ser necessária se acompanhada de justificativa, as aplicações com um escopo mais amplo serão consideradas de modo favorável.

Alguns dos exemplos potenciais a serem considerados:

- Desenvolvimento de métodos de triagem fenotípica *in vitro* que recapitulam os principais processos reprodutivos femininos ou masculinos (por ex., ovulação, maturação folicular, maturação do esperma). Esses métodos não precisam ser imediatamente adequados a um formato de alta produção, mas devem ser focados em análises que comportem, no mínimo, a triagem de pequenas bibliotecas de compostos;
- Redimensionamento e/ou automação de análises laboratoriais existentes para uma produção de média a alta e validação em um conjunto de compostos-piloto bem caracterizados ou compostos de sondagem biológica;
- Desenvolvimento de métodos de triagem *in vivo* de baixa produtividade usando organismos-modelo nativos ou modificados (transgênicos, knockout); como peixe Paulistinha (*Danio rerio*), *C. elegans*; para interrogar a atividade do composto em relação aos principais processos reprodutivos;
- Desenvolvimento e validação de análises bioquímicas ou baseadas em outros alvos, com base em uma explicação clara do motivo pelo qual o alvo ou alvos femininos ou masculinos propostos seriam viáveis e de alto valor para a descoberta do contraceptivo;
- O desenvolvimento de abordagens farmacocinéticas e farmacodinâmicas, inclusive modelos de pequenos animais e modelagem *in silico*, a fim de possibilitar uma química medicinal racional;
- Identificação de métodos para identificar compostos adjuvantes que poderiam ser coformulados com hormônios existentes para mitigar efeitos colaterais indesejáveis;
- Desenvolvimento de modelos *in vitro* ou *in vivo* pré-clínicos para prever efeitos colaterais (por ex., sangramento endometrial, toxicidade testicular) associados aos agentes contraceptivos
- Desenvolvimento de modelos tratáveis e relevantes, *in vitro* e em pequenos animais, de espermatogênese e função epididimal.

Não serão considerados para financiamento:

- Aplicações focadas em pesquisa de biologia reprodutiva fundamental;
- Aplicações para apoiar o desenvolvimento de um agente específico, em vez do desenvolvimento e validação de uma plataforma mais ampla para a descoberta de contraceptivos; o uso de agentes para a validação química de tais plataformas, no entanto, seria desejável;
- Abordagens adequadas apenas ao desenvolvimento de contraceptivos vaginais ou métodos de barreira;
- Abordagens baseadas em imun contracepção, vacinas contraceptivas ou abordagens baseadas em anticorpos;
- Abordagens focadas em contracepção pós-fertilização
- Soluções que não sejam aplicáveis ao ambiente do mundo em desenvolvimento
- Intervenções exclusivamente sociais e não técnicas;