

Acelerar o desenvolvimento de novas terapias infantis

Criptosporidiose

XVIII Rodada do Grand Challenges Explorations
Setembro de 2016

A OPORTUNIDADE

A diarreia causada por infecção da espécie *Cryptosporidium* (principalmente *Cryptosporidium hominis* ou *C. parvum*) vem sendo considerada cada vez mais uma causa importante de morbidez e mortalidade infantil por diarreia no mundo em desenvolvimento. Este fato tem sido apoiado por dados gerados pelo Estudo Multicêntrico Entérico Global (GEMS, na sigla em inglês)¹ e por estudos epidemiológicos Mal-Ed². Os dados sugerem que *Cryptosporidium* pode ser responsável por uma parcela significativa de todos os casos de diarreia moderada a grave em crianças com menos de dois anos que vivem nessas regiões. Atualmente, não existem vacinas e o único fármaco aprovado para o tratamento da diarreia causada pela *criptosporidiose* é a nitazoxanida (NTZ). De particular importância é o fato de a eficácia da NTZ parecer ser modesta nos que correm mais risco de morbidez e mortalidade relacionados com *Cryptosporidium* e diarreia (crianças mal nutridas e imunocomprometidas). Faltam atualmente ferramentas de investigação da biologia de *Cryptosporidium* e de desenvolvimento de novas intervenções. Para que haja avanço na abordagem da diarreia por criptosporidiose em crianças que vivem no mundo em desenvolvimento, são necessárias ferramentas mais sofisticadas.

O DESAFIO

Devido à falta histórica de verbas tanto para pesquisa básica quanto para pesquisa aplicada sobre *Cryptosporidium*, particularmente no tocante à doença pediátrica, esta área está atrasada em relação a muitas outras em termos de conhecimentos e ferramentas disponíveis para pesquisa. Atualmente, os métodos que permitem o cultivo em laboratório são incipientes e não bem estabelecidos, não existem métodos de criopreservação dos parasitas, e as ferramentas de manipulação do genoma do parasita são muito limitadas e só recentemente foram descritas. Devido a essas limitações, o acesso a cepas de pesquisa padronizadas e bem caracterizadas continua limitado e as campanhas de triagem de fármacos de escala moderada a larga têm sido difíceis ou mesmo impossíveis de serem realizadas. Esses desafios técnicos acumulam-se com a falta de alvos de fármacos bem validados e pelo conhecimento deficiente da farmacologia ideal para o tratamento desta infecção. Embora tenha havido um progresso significativo nos últimos dois anos, ainda há espaço para a melhora do arsenal geral de ferramentas e técnicas que possibilitariam um programa robusto de descoberta e desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da criptosporidiose infantil.

Adicionalmente, conforme desenvolvem-se novas terapêuticas, continuam a existir questões sobre como garantir o máximo de eficácia e segurança desses agentes para a população alvo – crianças com menos de 2 anos de idade com diarreia que provavelmente também sofrem de disfunção entérica devido à exposição repetida a patógenos diarreicos e má nutrição. A segurança e a eficácia das terapêuticas devem levar em consideração esses fatores adicionais e são necessários métodos para avaliar seu impacto no metabolismo, farmacologia e eficácia do fármaco antes de se passar à fase clínica.

O que estamos procurando:

Esta chamada solicita novas ferramentas e tecnologias que tenham potencial para i) superar as barreiras técnicas no trabalho com *Cryptosporidium* que há muito dificultam o progresso e ii) aumentar a nossa capacidade de desenvolver e traduzir compostos ativos em terapias eficazes para o tratamento da criptosporidiose infantil. A meta desta chamada é desenvolver abordagens amplamente aplicáveis que possam ser usadas para acelerar o desenvolvimento de intervenções terapêuticas, em vez de apoiar o desenvolvimento de intervenções específicas.

Alguns dos exemplos potenciais a serem considerados:

- Desenvolvimento de abordagens inéditas de triagem de volume moderado a alto que tenham como alvo diferentes estágios de vida do parasita ou que recapitem aspectos do ambiente realista *in vivo* do parasita (por exemplo, *gut-on-a-chip* e outras tecnologias);
- Novos métodos de identificação e validação de alvos de fármacos em *Cryptosporidium*, além de métodos de interrogação de alvos validados dentro do contexto de ensaios de células fenotípicas inteiras (por exemplo, ensaios com gene repórter baseado no alvo);
- Métodos inéditos para a manipulação genética do genoma de *Cryptosporidium*, particularmente aqueles que permitam a expressão regulada do gene;
- Abordagens sistemáticas para explorar oportunidades de terapias direcionadas ao hospedeiro, com base na compreensão racional do metabolismo do parasita e interações parasita/hospedeiro;
- Validação de modelos de doenças em animais pequenos que sejam mais tratáveis do que o bezerro ou leitão gnotobiótico, mas que sirvam de modelo para a infecção e doença em seres humanos (particularmente útil se imunocompetente e/ou compatível com infecção de *C. hominis*);
- Avaliação de biomarcadores com potencial de monitorar a eficácia clínica do fármaco, especificamente com relação à eliminação do parasita;
- Modelos pré-clínicos *in vitro*, *in vivo*, ou *in silico* para avaliar o papel da coinfeção, o microbioma e a disfunção intestinal na eficácia do fármaco;
- Métodos inéditos para estabelecer as relações PK/PD de fármacos anticriptosporidiais no contexto do local da infecção patogênica no intestino e da patologia da doença.

Não serão considerados para financiamento:

- Aplicações focadas na pesquisa científica fundamental da biologia do parasita;
- Estudos epidemiológicos para definir em mais detalhes a carga da *criptosporidiose*;
- Desenvolvimento de vacinas contra *Cryptosporidium* ou outras abordagens preventivas, incluindo a melhoria de condições sanitárias ou intervenções ambientais;
- Desenvolvimento de diagnósticos de *Cryptosporidium* em pontos de atendimento;
- Desenvolvimento de intervenções terapêuticas específicas, incluindo moléculas pequenas, pré-bióticos, probióticos, “alimentos funcionais” ou outras intervenções direcionadas ao microbioma;
- Propostas envolvendo estudos clínicos em pacientes ou voluntários humanos,
- Ideias ou abordagens que não sejam inéditas nem inovadoras, que sejam aplicações de métodos ou abordagens bem estabelecidas.

¹ Kotloff, KL et al., “Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in

developing countries (the Global Enteric Multisite Study, GEMS): a prospective, case-control Study.”
Lancet 2013 Jul 20; 382 (9888): 209-22

² Platts-Mills, JA, et al., “Pathogen-specific burdens of community diarrhea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED)” Lancet Global Health 2015 Sept; 3 (9):e564-75.