

Acelerar el desarrollo de nuevos tratamientos para la infección por *Cryptosporidium* en los niños

Grand Challenges Explorations, 18ª Ronda
Septiembre de 2016

LA OPORTUNIDAD

La diarrea originada de infecciones causadas por especies de *Cryptosporidium* (principalmente *Cryptosporidium hominis* o *C. parvum*) se aprecia cada vez más como uno de los principales factores contribuyentes a la morbilidad y la mortalidad infantil por diarrea de países en desarrollo. Los datos generados en el Estudio multicéntrico entérico global (GEMS)¹ y en los estudios epidemiológicos de Mal-ED² respaldan esta noción. Estos datos parecen indicar que *Cryptosporidium* puede ser responsable de un porcentaje considerable de todos los casos de diarrea, de moderada a grave, en niños menores de dos años que viven en estas regiones. Actualmente, no existe ninguna vacuna, y el único fármaco aprobado para el tratamiento de la diarrea originada de infecciones por *Cryptosporidium* es la nitazoxanida (NTZ). Cabe notar que, la eficacia de la NTZ en quienes tienen el mayor riesgo de morbilidad y mortalidad asociadas con *Cryptosporidium* y diarrea (niños desnutridos y personas inmunodeprimidas) parece ser moderada. Las herramientas actuales para la investigación de la biología de *Cryptosporidium* y el desarrollo de nuevas intervenciones son insuficientes. A fin de avanzar en el estudio de la carga de la diarrea causada por *Cryptosporidium* en niños que viven en países en desarrollo, se necesitan herramientas más sofisticadas.

EL DESAFÍO

Debido a una carencia histórica de financiación para la investigación tanto básica como aplicada de *Cryptosporidium*, en especial para las enfermedades infantiles, esta área se ha quedado atrás de muchas otras en lo que respecta a conocimientos y herramientas disponibles para investigación. Actualmente, los métodos para hacer posible el cultivo en el laboratorio apenas emergen y no están bien consolidados, no hay métodos para la criopreservación de los parásitos, y las herramientas para la manipulación del genoma del parásito son muy limitadas y solo se han descrito muy recientemente. Debido a estas restricciones, el acceso a cepas estandarizadas y bien caracterizadas para fines de investigación continúa siendo limitado, y las campañas de selección de fármacos, desde moderadas hasta de gran escala, han sido un desafío o imposibles de considerar. Estos desafíos técnicos se agravan por una falta de dianas farmacológicas bien validadas, así como por un entendimiento deficiente de la farmacología óptima para el tratamiento de esta infección. Aunque se ha logrado un avance importante en los últimos dos años, todavía puede mejorarse el arsenal general de herramientas y técnicas que daría pie a un programa sólido para el descubrimiento y desarrollo de nuevos tratamientos farmacológicos para la criptosporidiosis infantil.

Además, a medida que se desarrollan nuevos tratamientos, quedan pendientes preguntas acerca de la mejor manera de asegurar que estos agentes sean seguros y eficaces en la máxima medida posible en nuestra población de interés, niños menores de dos años con diarrea que también posiblemente padezcan de disfunción intestinal debido a la exposición reiterada a patógenos diarreicos y una mala nutrición. En el caso de la seguridad y la eficacia de los tratamientos, se

deben tomar en cuenta estos factores adicionales, y se necesitan métodos para evaluar su impacto en el metabolismo, la farmacología y la eficacia del fármaco antes de su introducción en el ámbito clínico.

Lo que buscamos:

En esta convocatoria se buscan nuevas herramientas y tecnologías que tengan el potencial para i) superar los obstáculos técnicos en el trabajo con *Cryptosporidium* que han entorpecido históricamente el avance, y ii) mejorar nuestra capacidad para desarrollar compuestos activos y convertirlos en terapéuticas eficaces para el tratamiento de la criptosporidiosis infantil. El objetivo de esta convocatoria es desarrollar enfoques ampliamente aplicables que puedan usarse para acelerar el desarrollo de intervenciones terapéuticas, en vez de apoyar el desarrollo de intervenciones específicas en sí.

Estos son algunos de los numerosos ejemplos posibles que se considerarán:

- Desarrollo de enfoques novedosos de pruebas de detección analíticas, de moderadas a ultrarrápidas, dirigidas a distintas etapas del ciclo de vida del parásito o que recapitulen los aspectos del medio *in vivo* realista del parásito (p. ej., intestino en un chip u otras tecnologías similares).
- Nuevos métodos para la identificación y la validación de las dianas farmacológicas en *Cryptosporidium*, así como métodos para examinar las dianas validadas en el contexto de los análisis fenotípicos de células individuales (p. ej., análisis del indicador ligado a la diana).
- Métodos novedosos para la manipulación genética del genoma de *Cryptosporidium*, especialmente los que permitan la expresión génica regulada.
- Enfoques sistemáticos para explorar oportunidades de tratamientos dirigidos al anfitrión, basados en un entendimiento racional del metabolismo parasitario y de las interacciones entre anfitrión y parásito.
- Validación de modelos de enfermedades en animales pequeños que sean más manejables que la ternera o el lechón gnotobiótico, pero que emulen la infección y la enfermedad humanas (especialmente valioso si es inmunocompetente o sustenta la infección por *C. hominis*).
- Evaluación de biomarcadores con el potencial de dar seguimiento a la eficacia clínica del fármaco, específicamente con respecto a la eliminación del parásito.
- Modelos *in vitro*, *in vivo* o *in silico* preclínicos para evaluar la función de la coinfección, el microbioma y la disfunción intestinal en la eficacia del fármaco.
- Métodos novedosos para determinar las relaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los fármacos contra *Cryptosporidium* en el contexto de la ubicación intestinal de la infección patógena y la patología de la enfermedad.

No consideraremos lo siguiente para financiación:

- Propuestas enfocadas en la investigación científica básica de la biología parasitaria.
- Estudios epidemiológicos para definir más a fondo la carga de la infección por *Cryptosporidium*.
- Desarrollo de vacunas contra *Cryptosporidium* u otros enfoques preventivos, incluidas las

intervenciones ambientales o un mejor saneamiento.

- Desarrollo de mecanismos de diagnóstico para *Cryptosporidium* en el punto de atención.
- Desarrollo de intervenciones terapéuticas específicas, incluidas las moléculas pequeñas, los prebióticos, los probióticos, los “alimentos funcionales” u otras intervenciones dirigidas al microbioma.
- Propuestas que impliquen estudios clínicos en voluntarios o pacientes humanos.
- Ideas o enfoques que no sean novedosos ni innovadores, sino la aplicación de métodos o enfoques bien consolidados.

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.” [Carga y causa de enfermedades diarreicas en lactantes y niños pequeños en países en desarrollo (Estudio multicéntrico entérico global, GEMS): estudio prospectivo de casos y controles]. *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)”. [Cargas de la diarrea poblacional originada de patógenos específicos en países en desarrollo: estudio multicéntrico de cohortes en el nacimiento (MAL-ED)]. *Lancet Global Health* 2015 Sept; 3 (9):e564-75.