

Aceleración del descubrimiento de anticonceptivos no hormonales: Un Gran Desafío

“Esa es la idea en que se basan los Grandes Desafíos: hacer que científicos brillantes se interesen especialmente en los problemas de los más pobres, tomen algunos riesgos y produzcan resultados”. Bill Gates

“Planificación familiar y acceso a la anticoncepción —que incluye información, suministros y servicios— es un asunto que me apasiona, y que se ha convertido en una de mis prioridades personales en la Fundación.

Considero que es uno de los temas más urgentes de nuestra época”. Melinda Gates

Antecedentes

La planificación familiar es una de las maneras más rentables de reducir la mortalidad de madres, lactantes y niños, y contribuye a la potenciación de las mujeres y las familias, así como a la expansión de oportunidades para el desarrollo económico. En las últimas décadas, ha habido enormes mejoras en la salud reproductiva de la mujer en entornos de bajos recursos. Las campañas mundiales han acelerado considerablemente el progreso hacia el objetivo de llegar a 120 millones de usuarias adicionales de anticonceptivos para el 2020 en los países más pobres del mundo, un logro que vale la pena celebrar. No obstante, se estima que más de 214 millones de mujeres en los países en desarrollo tienen una necesidad insatisfecha de anticoncepción moderna.

Si bien los métodos anticonceptivos actuales para las mujeres incluyen opciones excepcionalmente seguras y eficaces, no todos los métodos son adecuados o aceptables para todas las mujeres en todas las etapas de su vida reproductiva, y las preocupaciones respecto a efectos secundarios indeseables continúan siendo un obstáculo importante para una mayor adopción y uso continuo de los métodos existentes. Por ende, las mujeres que desean evitar un embarazo, a menudo se encuentran sin opciones viables que satisfagan sus necesidades. En particular, los cambios en patrones de sangrado uterino están asociados al uso de métodos anticonceptivos hormonales y de dispositivos intrauterinos de cobre y, junto con dificultades de acceso y normas sociales o religiosas relacionadas con el uso de anticonceptivos o el sangrado menstrual, contribuyen a las tasas altas de suspensión de estos métodos (hasta el 40 % en el primer año de uso). Si bien se ha promovido el concepto de diseñar un anticonceptivo farmacéutico que no sea hormonal y con mejores características de tolerabilidad como alternativa idónea, por medio de publicaciones y proyectos de investigación, no se han realizado proyectos centrados en el descubrimiento de manera sistemática.

Objetivos

La Fundación Bill & Melinda Gates está comprometida con una visión a largo plazo de ampliar las opciones anticonceptivas para las mujeres más vulnerables en entornos de bajos recursos mediante el desarrollo de nuevos métodos que se adapten mejor a las preferencias de las mujeres. Para lograr este objetivo se necesitará la innovación de productos anticonceptivos. Específicamente, el énfasis de esta labor se encuentra en el desarrollo de **anticonceptivos no hormonales seguros y eficaces con una mejor tolerabilidad general y características de efectos secundarios diferenciadas de las de los métodos hormonales**. Este énfasis se basa en el entendimiento de que la tolerabilidad general y los efectos

secundarios de los métodos hormonales presentan obstáculos reales y considerables para que las mujeres logren sus objetivos reproductivos.

Esta visión exige la creación de un fundamento sólido de investigación en el que se base una reserva robusta de posibles productos médicos nuevos, al reconocer que la tasa de exclusión de productos en desarrollo preclínico y clínico probablemente será considerable debido al alto nivel de seguridad y eficacia requerido. A fin de crear un conjunto de capacidades fundamentales de biología reproductiva y de descubrimiento en etapas iniciales, de obtener ideas novedosas de otras áreas de la ciencia, y de mejorar la base de conocimientos necesaria para apoyar dicha labor, la Fundación está poniendo en marcha el Gran Desafío de “Aceleración del descubrimiento de anticonceptivos no hormonales” en el 2020. El objetivo de este Gran Desafío es identificar nuevos enfoques y conceptos dirigidos a la caracterización de dianas de medicamentos anticonceptivos novedosos, la identificación de compuestos anticonceptivos activos que sean útiles para estudios demostrativos preliminares y de validación de dianas, y el desarrollo de herramientas de investigación novedosas e impactantes con el potencial de revolucionar el campo de investigación y desarrollo de anticonceptivos.

El resultado final que impulsa la inversión de la Fundación en esta área es el descubrimiento de posibles medicamentos nuevos que: i) proporcionen una anticoncepción segura y eficaz; ii) no dependan de la administración sistémica de hormonas esteroides reproductivas o funcionen mediante la alteración de las vías de los esteroides sexuales; y iii) sean adecuados y apropiados para su utilización en un entorno de bajos recursos. El objetivo principal de este Gran Desafío es lograr una mejora general del ecosistema de la investigación para el descubrimiento de anticonceptivos y avanzar ideas novedosas y audaces que puedan acelerar el descubrimiento de medicamentos en este campo. En esta etapa inicial de financiación, no prevemos que se identifiquen posibles productos anticonceptivos novedosos que estén listos para pasar al desarrollo preclínico. Sin embargo, sí prevemos que los proyectos financiados mediante este Gran Desafío identifiquen nuevos enfoques y tecnologías para el descubrimiento farmacológico que aún no se han aplicado eficazmente a la investigación y el desarrollo de anticonceptivos. Esperamos captar el interés de una amplia gama de expertos en todas las disciplinas en un programa coordinado de investigación y colaboración. Se prevé, aunque no se garantiza, que el éxito de estos proyectos justificaría más inversión por parte de la Fundación Bill & Melinda Gates en una iniciativa de descubrimiento farmacológico más general, con el objetivo de desarrollar métodos anticonceptivos no hormonales innovadores para atender mejor las necesidades de las mujeres.

Enfoque

Aunque los enfoques aplicados al descubrimiento de nuevos medicamentos para otras indicaciones se han vuelto cada vez más sofisticados, estos avances no se han aplicado al campo de los anticonceptivos. En consecuencia, hay barreras técnicas cruciales que continúan obstaculizando el progreso y limitando nuestra capacidad para identificar eficazmente nuevos anticonceptivos. Estas barreras incluyen, entre otras:

- la incapacidad de reproducir adecuadamente en el laboratorio una serie de procesos reproductivos multicelulares complejos para el cribado de compuestos (p. ej., la ovulación);
- el entendimiento deficiente de las dianas de medicamentos anticonceptivos relacionadas con vías de fecundidad clave, y una carencia de enfoques validados y expansibles para validar y evaluar las posibles dianas;
- la falta de metodologías apropiadas de cribado fenotípico, de moderadas a ultrarrápidas, para identificar compuestos capaces de tener un efecto anticonceptivo específico y potente;

- la falta de pruebas *in vitro* e *in vivo* preclínicas y de biomarcadores apropiados para evaluar: i) la eficacia de los fármacos que se dirigen a los nuevos mecanismos anticonceptivos y ii) los posibles efectos secundarios de los nuevos fármacos.

Creemos que estos desafíos se pueden abordar y que al hacerlo se crearán nuevas oportunidades sólidas para el descubrimiento de medicamentos anticonceptivos. Buscamos aprovechar los avances en otras áreas de la biología reproductiva, tanto básica como aplicada, y las tecnologías emergentes en el descubrimiento farmacológico para establecer un conjunto de capacidades que puedan apoyar un programa sólido de descubrimiento de medicamentos. Nuestro objetivo no es establecer capacidades de descubrimiento farmacológico de inicio a fin totalmente integradas con instituciones individuales por medio de este programa, sino más bien financiar una red de investigadores, donde cada uno de ellos aporte un enfoque único, y facilitar interacciones entre los colaboradores para maximizar el impacto. Los postulantes deben tener esto en cuenta al formular un plan de proyecto y centrarse en los puntos fuertes clave que pueden aportar con sus conocimientos y experiencia, su enfoque y tecnología. Las propuestas deben coincidir con una o más de las áreas de enfoque de financiación que se describen a continuación.

Buscamos propuestas que:

- capten el interés de científicos de una variedad de disciplinas, incluidos quienes no tengan experiencia previa en el campo de investigación y desarrollo de anticonceptivos;
- demuestren un razonamiento innovador al aplicar o incorporar conceptos, métodos o tecnologías que no se utilicen actualmente para el descubrimiento de anticonceptivos;
- presenten conceptos y estrategias “fuera de lo común”, considerablemente radicales en su concepción y audaces en su premisa.

NO se considerará lo siguiente para la asignación de fondos:

- propuestas centradas en el desarrollo de anticonceptivos masculinos, incluidos los proyectos sobre enfoques basados en espermatozoides, cuya única manera viable de aplicarse sería como métodos vaginales;
- propuestas dirigidas al endometrio para prevenir la implantación embrionaria;
- propuestas sobre nuevos sistemas de administración de fármacos para la anticoncepción;
- descubrimiento de moléculas complementarias destinadas a la coadministración con anticonceptivos hormonales;
- estudios básicos de biología reproductiva humana sin una conexión clara que haga posible el descubrimiento de anticonceptivos no hormonales;
- desarrollo preclínico o clínico de prototipos moleculares avanzados y posibles medicamentos nuevos;
- estudios de ciencias sociales, mercadotecnia o aceptabilidad relacionados con el uso y la aceptación de anticonceptivos.

Los subvencionados por medio de este Gran Desafío pueden tener la oportunidad de acceder a otros recursos, plataformas tecnológicas y redes de cesionarios financiados por la Fundación Gates para ayudar a apoyar sus proyectos, facilitados por su Director de Programa de la Fundación Gates. Los postulantes deben describir, de la manera más exhaustiva posible, lo que el proyecto propuesto aportará dentro del ámbito de la solicitud y el posible camino a seguir, incluso si eso abarca actividades más allá del ámbito de la oportunidad de financiación actual. Los postulantes a los que se invite a presentar propuestas completas tras el examen de la carta de intención (véase el proceso de examen que se detalla en las

Normas y Pautas) deberán prever la inclusión de hitos clave y decisiones pertinentes de “proceder o no proceder” para el proyecto propuesto.

Áreas de enfoque de financiación:

1. Desarrollo de pruebas biológicas

Muchos aspectos de la reproducción femenina siguen siendo difíciles de reproducir o modelar de una manera viable, fisiológicamente relevante y muy reproducible, pero tales herramientas y modelos serán fundamentalmente importantes para identificar y caracterizar dianas de medicamentos anticonceptivos y compuestos anticonceptivos. Se necesita un mejor conjunto de herramientas de pruebas *in vitro* que pueda dar lugar al **desarrollo de ovocitos y folículos, la selección de folículos, la rotura folicular u ovulación, la formación del cuerpo lúteo, la dinámica de los complejos de cúmulos de ovocitos, y la fecundación, incluidos los eventos de perifecundación**. Los nuevos modelos deben centrarse en la viabilidad del manejo de las pruebas, así como en la determinación de la pertinencia fisiológica y la modelización de las características más pertinentes del entorno *in vivo*. Los postulantes que deseen desarrollar tales sistemas deberán describir claramente el enfoque previsto y la forma en que este mejoraría los métodos existentes. Se valorará favorablemente la inclusión de enfoques para validación con muestras humanas o información genética o genómica humana. Las propuestas deben incluir un debate sobre la forma en que se normalizarán, validarán y ampliarán las pruebas, incluido, de ser posible, el uso de sondas genéticas o químicas como controles positivos para demostrar los resultados biológicamente pertinentes después de la alteración de la prueba.

2. Identificación y validación de dianas de medicamentos

En las dos últimas décadas, los métodos de descubrimiento farmacológico basados en dianas se han vuelto cada vez más sofisticados y poderosos, pero se necesitan enfoques adicionales y complementarios para mantener una reserva de posibles dianas de medicamentos y mejorar nuestro entendimiento de la biología dirigida. Se hará hincapié en los enfoques imparciales para identificar las posibles dianas de medicamentos anticonceptivos. Estos pueden incluir (entre otros):

- a. métodos basados en ARNi o CRISPR que utilicen una prueba biológica robusta y pertinente,
- b. genómica o proteómica química que relacione la actividad del compuesto de la sonda con vías o dianas de medicamentos específicos,
- c. análisis de infertilidad humana como vía para identificar dianas de medicamentos pertinentes, o
- d. enfoques para la identificación de dianas basados en inteligencia artificial.

Los proyectos de caracterización y validación de las dianas deben centrarse en la determinación de si algún gen en específico que sea vital para un proceso reproductivo es vulnerable a la inhibición por un inhibidor micromoleculador (al usar, por ejemplo, técnicas de degradación inducible o atenuación génica ajustable), si tiene probabilidades de ser modulado con seguridad por ese inhibidor (incluida la evaluación de funciones en el tejido somático y la actividad de homólogos estrechamente relacionados), y si es probable que proporcione el efecto anticonceptivo deseado a niveles realistas de inhibición (en lugar de la pérdida completa de la

función). Los postulantes deberán describir claramente las pruebas, los métodos o los enfoques clave que proponen para sustentar esta labor, y describir cómo esos enfoques producirán datos convincentes y pertinentes que se puedan utilizar para apoyar la incorporación de las dianas identificadas a las actividades de descubrimiento farmacológico basadas en dianas.

3. Genómica química, generación de sondas, cribado piloto

La disponibilidad de compuestos activos que interfieran con los pasos clave de la fecundidad abriría muchas vías para una mayor exploración biológica y validación de dianas, pero los métodos para el cribado de quimiotecas de compuestos micromoleculares para el descubrimiento de sondas químicas son limitados en la actualidad. Se considerarán solicitudes que propongan un cribado piloto a pequeña escala en sistemas complejos con el fin de identificar compuestos activos que interfieran con las funciones reproductivas clave. Los postulantes deberán detallar la forma en que se desarrollarán, evaluarán y validarán los sistemas de cribado en un formato adecuado para evaluar los compuestos, y deberán detallar el tipo y la fuente de quimiotecas que se utilizarían. Se pueden proponer hipótesis basadas en información biológica para seleccionar quimiotecas centradas en mecanismos o en clases de dianas como punto de partida. No se considerarán solicitudes para el cribado de una sola diana propuesta, pero sí se considerarán los enfoques centrados en mecanismos que estudien múltiples dianas implicadas en un proceso reproductivo clave. Los postulantes deberán describir un enfoque para deducir las dianas específicas de los compuestos identificados en los análisis de cribado en células aisladas y demostrar concordancia entre la actividad basada en la diana y la actividad funcional en sistemas *in vitro* validados.

4. Anticuerpos anticonceptivos

Si bien el costo y la factibilidad de los tratamientos basados en anticuerpos han sido un reto en el pasado, en particular para su aplicación en un entorno de bajos recursos, los nuevos avances en la prolongación de la semivida de los anticuerpos y la producción rentable de estos, abren la posibilidad de que los anticuerpos sean una opción más viable en el futuro, sobre todo si se usan en una modalidad anticonceptiva “a demanda”. Además, esto tal vez facilite la consideración de dianas que, de otro modo, no serían susceptibles de inhibidores micromoleculares, y posiblemente proporcione un margen de seguridad mayor. Las solicitudes centradas en anticuerpos anticonceptivos deben comunicar claramente los datos que apoyen la validación de la diana del antígeno propuesta, los métodos que se utilizarán para la identificación de los anticuerpos, y las pruebas que se emplearán para determinar la función de los anticuerpos.

(Nota: la Fundación no acepta solicitudes que se basen en la vacunación anticonceptiva como modalidad de intervención, aunque esos enfoques podrían aplicarse experimentalmente para la validación de la diana).

5. Herramientas de evaluación preclínica / ciencia de transferencia

Además de las actividades de descubrimiento de dianas y moléculas con actividad, los aspectos posteriores del desarrollo de medicamentos y productos requieren un examen preliminar para garantizar que se disponga de las herramientas y los datos adecuados una vez que se identifiquen las moléculas de partida y los posibles nuevos fármacos. Consideraríamos financiar proyectos dirigidos a los siguientes temas:

- a. Identificar **biomarcadores de eficacia de los posibles nuevos fármacos** para mecanismos de acción anticonceptiva no hormonal, incluidos marcadores bioquímicos o para pruebas por imágenes, que se puedan aplicar a modelos preclínicos *in vivo* y, de preferencia, que se puedan aplicar para validación en estudios clínicos en seres humanos.
- b. Mejorar nuestro entendimiento y pronóstico de la **farmacocinética del aparato reproductor y de los tejidos reproductivos** para ayudar a crear modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos y hacer posible la selección temprana de la dosis y la evaluación de los riesgos de seguridad.
- c. **Modelos *in vivo*** mejorados y manejables para la eficacia anticonceptiva que superen las limitaciones de los modelos existentes de roedores y primates.
- d. Métodos innovadores para la evaluación temprana de **la seguridad, la toxicidad y el riesgo de efectos secundarios**, con un énfasis especial en la posibilidad de perturbación endocrina y efectos secundarios hemorrágicos.

Hay superposiciones temáticas claras en las áreas de enfoque descritas anteriormente, y nos complacería recibir propuestas dirigidas a múltiples áreas de enfoque, siempre y cuando se demuestre la solidez de la solicitud en todas las áreas relacionadas de los proyectos propuestos.

Subvención

El objetivo de esta convocatoria de propuestas del programa de Grandes Desafíos es financiar subvenciones individuales de hasta 2 millones de dólares estadounidenses y por un plazo de hasta 3 años, según el ámbito del proyecto propuesto. El presupuesto propuesto deberá reflejar de manera práctica la labor técnica y los resultados del proyecto en un plazo de 3 años; en algunos casos, se puede justificar un presupuesto menor para establecer una prueba de concepto inicial. Los presupuestos y el ámbito se pueden negociar con los postulantes como parte del proceso de examen para garantizar la capacidad de la Fundación para financiar una cartera sólida y equilibrada con el presupuesto existente disponible (véase el proceso de examen que se detalla en las Normas y Pautas).

Los beneficiarios de la subvención tal vez tengan la oportunidad de solicitar fondos adicionales al final del período de subvención, basándose en el éxito técnico, la idoneidad de la cartera y la continua concordancia estratégica con las prioridades de la Fundación. Nos reservamos el derecho de determinar el cumplimiento de los requisitos para la financiación posterior para esta convocatoria según estos criterios.