

Desarrollar plataformas novedosas para acelerar el descubrimiento de fármacos anticonceptivos

Grand Challenges Explorations, 18ª Ronda
Septiembre de 2016

LA OPORTUNIDAD

La planificación familiar es una de las maneras más económicas para reducir la mortalidad materna, del lactante e infantil, y contribuye al fortalecimiento de las mujeres y las familias, así como a la expansión de las oportunidades de desarrollo económico. En las últimas décadas, ha habido enormes mejoras en la salud reproductiva de mujeres y hombres en los países en desarrollo. No obstante, se estima que más de 225 millones de mujeres en los países en desarrollo tienen una necesidad insatisfecha de anticoncepción eficaz. Si bien mejorar el acceso a los métodos anticonceptivos existentes por medio de la implementación de programas es un pilar crítico en los esfuerzos para llegar a las mujeres y abordar sus necesidades de planificación familiar, los desarrollos técnicos y científicos en las áreas de biología reproductiva, endocrinología y fertilidad indican que también hay oportunidades de innovación en productos que satisfarían mejor las necesidades y los deseos reproductivos de mujeres y parejas. En particular, métodos novedosos podrían abordar las desventajas relacionadas con los productos actuales o crear tipos de productos totalmente nuevos para satisfacer las necesidades de una variedad de usuarios que los métodos actuales no abordan.

Los métodos anticonceptivos actuales para las mujeres incluyen opciones excepcionalmente seguras y eficaces. Sin embargo, no todos los métodos son aptos para todas las mujeres, y las preocupaciones respecto a efectos secundarios indeseables continúan siendo un obstáculo importante para una mayor adopción y uso continuo de los métodos existentes. Como resultado, las mujeres que desean evitar un embarazo a menudo se encuentran sin opciones viables, tal como se puede observar constantemente en distintas poblaciones. En particular, los cambios en los patrones de sangrado uterino, ya sea sangrado intenso, metrorragia intermenstrual, sangrado irregular o amenorrea, están asociados con los métodos anticonceptivos hormonales, principalmente los métodos gestagénicos, y contribuyen a las altas tasas de suspensión de estos métodos (hasta el 40 % en el primer año de uso en el caso de algunos métodos) debido a la inconveniencia, o a normas sociales o religiosas y tabús. Además, algunas mujeres tienen contraindicaciones médicas que impiden que usen anticonceptivos hormonales y se quedan con opciones muy limitadas. Si bien el concepto de diseñar una modalidad anticonceptiva farmacéutica que no sea hormonal, que pueda tener un mejor perfil de tolerabilidad y que sirva como una alternativa idónea a los métodos hormonales se ha promovido por medio de varias publicaciones y trabajos de investigación, un trabajo de descubrimiento tal no se ha llevado a la práctica todavía. Una opción complementaria o alternativa para la planificación familiar incluye la participación de los hombres, y los estudios han demostrado que hombres de diversas zonas geográficas expresan una buena disposición para usar anticonceptivos, si estuvieran disponibles. Sin embargo, los métodos de anticoncepción masculinos se limitan a condones, coito interrumpido o vasectomía; no existe en la actualidad ningún anticonceptivo farmacéutico para hombres.

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. Existen varios obstáculos técnicos clave que dificultan el avance en esta área. Estos incluyen, entre otros:

- Falta de metodologías apropiadas de identificación fenotípica sistemática, de moderadas a ultrarrápidas, para identificar compuestos capaces de tener un efecto anticonceptivo potente.
- Entendimiento deficiente de las dianas de fármacos anticonceptivos relacionadas con vías de fertilidad clave, y una carencia de enfoques validados y expansibles para validar y evaluar las posibles dianas.
- Falta de capacidad para reproducir adecuadamente en el laboratorio varios procesos complejos de reproducción multicelular para fines de identificación sistemática de compuestos (p. ej., ovulación, maduración de espermatozoides).
- Falta de pruebas preclínicas (*in vitro* o *in vivo*) adecuadas para evaluar los posibles efectos secundarios de agentes novedosos.

EL RETO

Si bien el acceso a una gama de métodos anticonceptivos adecuados y deseables puede tener un impacto beneficioso y general en la vida de mujeres, hombres y sus familias, este objetivo no se está logrando en la actualidad. Como parte de un enfoque integral para abordar la necesidad insatisfecha de la anticoncepción, consideramos que nuevos métodos innovadores, especialmente los que aborden las carencias de los métodos existentes, tienen el potencial de mejorar radicalmente el acceso, la adopción del método, el uso y la satisfacción. Dada la relativa falta de atención y financiación que esta área ha recibido históricamente, las herramientas y las pruebas que harían posible un avance significativo en esta área continúan subdesarrolladas. La presente convocatoria busca nuevos enfoques que puedan abordar estos obstáculos técnicos y acelerar el descubrimiento de fármacos anticonceptivos. Existen varias opciones (véase a continuación), pero las propuestas deberían enfocarse en el desarrollo y la validación de herramientas y plataformas que hagan posible el descubrimiento de medicamentos y de cómo estos pueden aplicarse de manera más general, y no en el descubrimiento y la caracterización de compuestos específicos, ya que este último enfoque estaría fuera del ámbito de esta convocatoria de GCE.

Lo que buscamos:

En esta convocatoria se buscan conceptos para plataformas de descubrimiento de anticonceptivos que puedan contribuir al desarrollo de nuevos métodos aptos para mujeres u hombres que vivan en entornos de recursos limitados. Dichas plataformas serán esenciales para respaldar los esfuerzos de la Fundación con miras al desarrollo de nuevos métodos que sean seguros y eficaces para el uso frecuente a largo plazo, en la forma de productos inyectables, implantes o anticonceptivos orales habituales. *No* buscamos nuevas formulaciones inyectables ni implantes que usen agentes existentes, ni tampoco buscamos métodos que pudieran solo generar prácticamente el uso intermitente “a voluntad” o pericoital (p. ej., geles vaginales). Los planes de investigación propuestos deben alinearse con este objetivo. Más importante aún, la investigación propuesta para financiación no debería enfocarse en un fármaco experimental en particular, sino en el desarrollo y la validación de un conjunto de herramientas y tecnologías para abordar las limitaciones técnicas en este campo y que pudiera aplicarse posteriormente a un programa más

general de descubrimiento y desarrollo de medicamentos. Si bien pudiera ameritarse la investigación relacionada con una cierta diana farmacológica o clase de dianas al presentarse la justificación correspondiente, las solicitudes con un ámbito de aplicación más general se valorarán favorablemente.

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

- Desarrollo de métodos de identificación fenotípica *in vitro* que recapitulen procesos reproductivos femeninos o masculinos clave (p. ej., ovulación, maduración folicular, maduración de espermatozoides). Estos no necesitan ser inmediatamente idóneos para un formato ultrarrápido, pero deberían enfocarse en pruebas que, como mínimo, posibiliten la identificación de pequeñas quimiotecas.
- Aumento a escala o automatización de pruebas de laboratorio existentes, con velocidad de moderada a ultrarrápida, y validación en un conjunto de compuestos piloto bien caracterizado o compuestos de sonda biológica.
- Desarrollo de métodos de identificación *in vivo* de baja velocidad que usen organismos modelo naturales o modificados (transgénicos, con genes inactivados), p. ej., pez cebra, *C. elegans*, para examinar la actividad del compuesto activo frente a procesos reproductivos clave.
- Desarrollo y validación de pruebas bioquímicas u otros análisis basados en dianas, fundados en una clara explicación de por qué la(s) diana(s) femenina(s) o masculina(s) sería(n) viable(s) y de gran valor para el descubrimiento anticonceptivo.
- Desarrollo de enfoques farmacocinéticos y farmacodinámicos, incluidos los modelos de animales pequeños y la modelación *in silico*, para posibilitar una química farmacéutica racional.
- Determinación de métodos para identificar compuestos complementarios que pudieran coformularse con hormonas existentes para mitigar efectos secundarios indeseables.
- Desarrollo de modelos *in vitro* o *in vivo* preclínicos para pronosticar efectos secundarios (p. ej., sangrado endometrial, toxicidad testicular) asociados con los agentes anticonceptivos.
- Desarrollo de modelos *in vitro* y de animales pequeños pertinentes y manejables para la espermatogénesis y el funcionamiento epididimario.

No consideraremos lo siguiente para financiación:

- Solicitudes enfocadas en investigaciones de biología reproductiva básica.
- Solicitudes para apoyar el desarrollo de un agente específico, en vez del desarrollo y la validación de una plataforma más general para el descubrimiento de anticonceptivos; sin embargo, sería deseable el uso de agentes para la validación química de dichas plataformas.
- Enfoques aptos solo para el desarrollo de anticonceptivos vaginales o métodos de barrera.
- Enfoques basados en la inmunoanticoncepción, vacunas anticonceptivas o enfoques basados en anticuerpos.
- Enfoques centrados en la anticoncepción posfecundación.
- Soluciones que no se apliquen al entorno de los países en desarrollo.
- Intervenciones exclusivamente sociales sin relación con la tecnología.