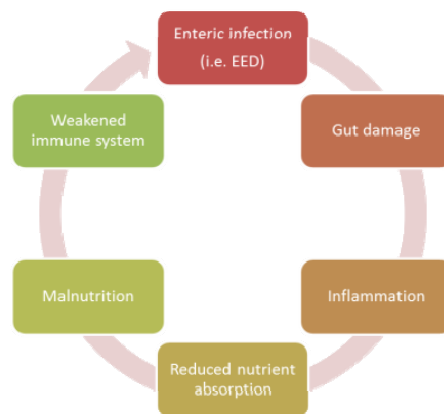


Recursos y Modelos Prácticos de Respaldo para el Desarrollo de Intervenciones para Disfunción Entérica

La oportunidad:

En las poblaciones de niños pequeños de países en vías de desarrollo existe una interacción entre los brotes persistentes y recurrentes de infección entérica, desnutrición y factores ambientales, de una forma compleja y disparatada, que genera efectos negativos en la salud y el funcionamiento gastrointestinales. Estos acontecimientos generalmente producen a) episodios recurrentes de diarrea secretora aguda y b) problemas en el funcionamiento de los intestinos, lo que se conoce comúnmente como disfunción entérica ambiental o enteropatía tropical. Estas dos afecciones causan problemas considerables para los niños de los países en vías de desarrollo: cada año, la diarrea secretora aguda se cobra las vidas de casi 800.000 niños en todo el mundo, y la enteropatía tropical causa morbilidad generalizada (y un probable aumento de la mortalidad), incluidos el retraso del crecimiento y del desarrollo cognitivo. Son muchos los factores fisiológicos y patológicos fundamentales de estas dos enfermedades: alteración de la actividad del canal entérico, lo que lleva a una hipersecreción de agua y a un desequilibrio electrolítico; problemas de absorción y transporte de nutrientes; irregularidades hormonales y neuroendocrinas; aumento de la inflamación y de sus secuelas; función inmunitaria y de barrera entérica ineficaz, y alteraciones en la interacción de microbiomas GI. Las interdependencias esenciales entre estas funciones intestinales, que siguen sin definirse ni comprenderse completamente, ocasionan una disminución significativa y crónica de la función intestinal, lo que lleva a un círculo vicioso bien descrito, como en el gráfico incluido a continuación.



Enteric infection (i.e. EED) / Infección entérica (enteropatía tropical)

Gut damage / Daño gastrointestinal

Inflammation / Inflamación

Reduced nutrient absorption / Reducción de la absorción de nutrientes

Malnutrition / Desnutrición

Weakened immune system / Sistema inmunitario debilitado

El desafío:

Dados los efectos generalizados y perniciosos de la diarrea secretora aguda y de la enteropatía tropical en la nutrición, el crecimiento, la cognición, la respuesta inmunitaria y la salud en general, en especial en niños menores de cinco años de edad (nuestra población objetivo), nos interesa la creación de intervenciones terapéuticas que mejoren la salud infantil en países en vías de desarrollo mediante la identificación de fármacos que devuelvan a la normalidad la función intestinal de la población objetivo. Es importante destacar que, dada la gran variedad de bacterias, virus y otros patógenos (por ejemplo, *Cryptosporidium*) que infectan a la población objetivo, nos interesa el desarrollo de terapias dirigidas al anfitrión, en lugar de fármacos que matarían al patógeno. Desafortunadamente, se dispone de pocas moléculas candidatas o enfoques terapéuticos validados, y no hay claridad en el proceso del descubrimiento a la eficacia clínica. Concretamente, **se carece de ensayos preclínicos, métodos, recursos y modelos con los que puedan identificarse, desarrollarse, compararse y priorizarse posibles intervenciones terapéuticas**, en particular, métodos que puedan eliminar los riesgos a medida que se hace la transición desde ensayos *in vitro* y/o *in vivo* a estudios clínicos con sujetos humanos.

Qué estamos buscando:

Por lo tanto, convocamos ideas nuevas e innovadoras en cuanto a recursos, enfoques y modelos para respaldar el desarrollo preclínico de nuevos fármacos para tratar la diarrea secretora aguda y la enteropatía tropical. Buscamos en particular enfoques que sinteticen la patofisiología de la función intestinal alterada del modo que se presenta en nuestra población objetivo. Consideraremos una gran variedad de enfoques del modo planteado a continuación, siempre y cuando se pueda sustentar la forma en que cada enfoque facilitará y respaldará el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas dirigidas al anfitrión. Pedimos expresamente que los postulantes no presenten propuestas que se centren en la identificación y/o desarrollo de nuevas terapias, ya que esto se aparta de los objetivos de esta ronda del programa Grand Challenges Exploration. De igual manera, no tendremos en cuenta las propuestas que se centren específicamente en el desarrollo o el uso de biomarcadores de la función gastrointestinal, pues ya hemos realizado importantes inversiones en esta área. Sin embargo, se debe observar que distinguimos entre los biomarcadores de la función gastrointestinal generales y los biomarcadores biológicos objetivos, lo que significa que vamos a considerar las propuestas de nuevos biomarcadores indicativos de la activación o la inhibición de objetivos que puedan utilizarse para facilitar el desarrollo de nuevas terapias para la diarrea secretora aguda y la enteropatía tropical. A continuación se ofrecen más detalles de lo que se consideraría como relevante o no relevante en esta área.

Estos son algunos ejemplos de las propuestas que consideraríamos para otorgamiento de fondos:

- modelos animales y/o tisulares poco estudiados o nuevos que sinteticen los estados intestinales de hipersecreción presentados por humanos durante la diarrea secretora aguda,
- nuevos modelos animales "humanizados" que contengan células y/o segmentos intestinales de humanos, o nuevas aplicaciones *in vitro* de células y tejidos humanos,
- modelos animales diseñados para medir la eficacia de un objetivo o un mecanismo en condiciones que emulen los daños o la disfunción intestinal observados en casos de diarrea secretora aguda o enteropatía tropical,

- recursos, investigaciones y enfoques que cuantifiquen dinámica y precisamente la pérdida intestinal de agua, incluidos los papeles del flujo iónico, de la activación neuroendocrina y del transporte paracelular de agua,
- el desarrollo de nuevos biomarcadores indicativos de la activación o inhibición de objetivos que podrían utilizarse para facilitar el desarrollo clínico de nuevas terapias para diarrea secretora aguda o enteropatía tropical,
- nuevos modelos de diarrea secretora aguda o enteropatía tropical que capten exactamente el papel de los procesos fisiológicamente regulados de transporte epitelial intestinal del sistema digestivo, además de la importancia de los componentes intestinales no epiteliales, incluidos el microbioma, el sistema neuroendocrino y la actividad de las células enteroendocrinas,
- modelos *in vitro* en los que se sinteticen la fisiología intestinal y la patología de la enfermedad, y en los que se integren múltiples funciones intestinales y procesos que presentan los casos de diarrea secretora aguda o enteropatía tropical, incluidas las alteraciones de la motilidad, la permeabilidad y el transporte intestinales,
- plataformas y modelos altamente innovadores que sean sólidos y cuantitativos, y que emulen con suma proximidad la patología humana para obtener un valor altamente predecible.

No se considerará lo siguiente al asignar fondos:

- propuestas de investigación básica que no se centren en el desarrollo de modelos, ensayos, plataformas o enfoques mejorados que faciliten el desarrollo de nuevas intervenciones para diarrea secretora aguda o enteropatía tropical,
- propuestas centradas en la identificación y el desarrollo de nuevos objetivos, terapias o intervenciones para tratar o controlar diarrea secretora aguda o enteropatía tropical, incluidos nuevos compuestos de bajo peso molecular, productos biológicos, prebióticos o probióticos, "alimentos funcionales" y enfoques microbiómicos,
- enfoques o métodos que sólo son relevantes para el desarrollo de fármacos dirigidos contra patógenos (en contraste con el anfitrión), o que sólo podrían aplicarse a un patógeno o afección particular, por ejemplo, vacunas,
- aplicaciones centradas exclusivamente en el descubrimiento o el desarrollo de intervenciones para la prevención de diarrea secretora aguda o enteropatía tropical, por ejemplo, el desarrollo de vacunas, mejores servicios de saneamiento, terapia de reemplazo de microbioma, o mejoras nutricionales,
- ensayos o modelos estándar bien definidos y de uso común para el estudio de diarrea secretora aguda o enteropatía tropical, entre ellos:
 - para diarrea secretora aguda: evaluaciones electrofisiológicas estándar que utilicen líneas celulares intestinales, cámaras Ussing, modelos murinos de bucle abierto y cerrado, y modelos estándar de enterotoxinas, enteropatógenos o químicos (por ejemplo, aceite de ricino);
 - para enteropatía tropical: modelos animales bien descritos y métodos bien conocidos para crear estados de enfermedad con procesos patofisiológicos semejantes a los de la enteropatía tropical (por ejemplo, ataques químicos o de patógenos, modelos animales alterados genéticamente, y métodos quirúrgicos de ligadura o lazo, modelos de sobrecrecimiento bacteriano),
- propuestas que impliquen estudios clínicos en voluntarios o pacientes humanos,
- propuestas centradas en la identificación o el desarrollo de nuevos biomarcadores para la diarrea secretora aguda o la enteropatía tropical.