

Para salir del olvido

Investigadores discuten asociarse en busca de remedios contra enfermedades que suscitan escaso interés en las industrias farmacéuticas

PUBLICADO EN DICIEMBRE DE 2014

Investigadores de diversos países se reunieron durante los días 13 y 14 de noviembre en la sede de la FAPESP para debatir sobre las posibilidades de cooperación en el desarrollo y oferta de nuevos tratamientos para las denominadas enfermedades desatendidas u olvidadas, aquéllas que atraen escaso interés en las industrias farmacéuticas, pues afectan fundamentalmente a poblaciones y países pobres, tales como la enfermedad de Chagas, la leishmaniasis visceral, el paludismo y la tripanosomiasis humana africana (la enfermedad del sueño). El encuentro, organizado en conjunto con la Royal Society of Chemistry (RSC), del Reino Unido, y las organizaciones internacionales Iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (DNDi, por sus siglas en inglés) y Medicines for Malaria Venture (MMV), demostró que Brasil es competente, especialmente en las áreas de química orgánica y biología molecular, para colaborar en la búsqueda de nuevos medicamentos, si bien aún es rara en el país la articulación entre grupos de investigación y el estímulo para las colaboraciones internacionales en el

área. “El evento nos ayudó a entender cómo puede incluirse a Brasil en amplios estudios sobre las enfermedades desatendidas. Estamos interesados en estrechar esa relación, porque el país posee una comunidad capaz en el área química y muchas de las enfermedades tratadas en la reunión son endémicas aquí”, dijo Alejandra Palermo, gerente de innovación de la RSC.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades olvidadas afectan a alrededor de mil millones de personas en el mundo. Entre las 17 afecciones de ese tipo catalogadas por la OMS, 14 están presentes en Brasil. El año pasado, la RSC firmó un convenio con dos entidades internacionales, ambas con sede en Suiza, con el objetivo de desarrollar nuevos fármacos. La entidad británica ha ofrecido acceso a una red de colaboración en el área de química orgánica, así como al *software* que facilita el intercambio de conocimiento. Según Palermo, muchos trabajos presentados por investigadores brasileños pueden continuarse bajo la supervisión y colaboración de las dos organizaciones internacionales, cuya mi-

sión consiste en el desarrollo de fármacos que sean accesibles para los más pobres.

Una de las iniciativas en curso involucra al Laboratorio de Química Orgánica Sintética de la Universidad de Campinas (Unicamp), con la cual la DNDi mantiene un programa inédito en América Latina intitolado Lead Optimization Latin America (Lola). “El objetivo es perfeccionar y evaluar compuestos químicos in vivo contra el mal de Chagas y la leishmaniasis”, dijo Luiz Carlos Dias, coordinador del laboratorio en la Unicamp. Según él, el trabajo en red, que promueve la organización internacional, permite que una misma molécula pueda testearse desde diferentes aspectos en otros países, acelerando el proceso rumbo a la producción de un medicamento. En la última década, la entidad global logró proveer dos nuevos tratamientos para el paludismo, uno para la enfermedad del sueño, uno para la leishmaniasis visceral, una combinación de drogas contra la leishmaniasis visceral específica para Asia y un tratamiento pediátrico con dosis adaptadas para el mal de Chagas.



Niños jugando en Igarapé, estado de Rondônia, al final de una tarde, el período más propicio para sufrir las picaduras del mosquito que transmite el paludismo

En esa instancia, por ejemplo, la tarea de analizar y preparar un nuevo compuesto para el Chagas se dividió entre el laboratorio de la Unicamp, el Centro de Biotecnología Molecular Estructural de la USP, coordinado por el profesor Adriano Adricopulo, y el Instituto de Física de la USP en São Carlos. El proyecto también involucra a empresas farmacéuticas, entre las cuales se puede citar a Abbvie y Pfizer, e institutos de investigación internacionales, tales como el Swiss Tropical Institute, en Suiza, y la Drug Discovery Unit de la Universidad de Dundee, en Australia, entre otros.

En el marco de otra iniciativa inédita en Latinoamérica, el equipo de Dias coopera con proyectos del MMV en un programa denominado Brazil Heterocycles, que ya sintetizó dos moléculas prometedoras para el tratamiento del paludismo. Este proyecto cuenta con colaboraciones con centros internacionales, entre los que se encuentran el Imperial College London, la Monash University, de Australia, GlaxoSmithKline, en España, AstraZeneca y Syngene, en la India.

OBSTÁCULOS

“Las etapas más caras del desarrollo de nuevos fármacos son el hallazgo de la molécula y las pruebas preclínicas y de toxicidad”, dijo Glaucius Oliva, coordinador del Centro de Investigación e Innovación en Biodiversidad y Fármacos (CIBFar), uno de los Centros de Investigación, Innovación y Difusión (Cepid) de la FAPESP, implicado en uno de los proyectos de síntesis molecular coordinados por el equipo de Carlos Dias en la Unicamp. “Con la ayuda económica de grandes organizaciones globales exactamente en esa fase, la industria farmacéutica puede posteriormente abocarse a las etapas de ensayos clínicos y producción a gran escala. Eso comienza despertar el interés de la industria farmacéutica en lo concerniente a las enfermedades desatendidas”, dijo Oliva, quien también presidió el Consejo Nacional de Desarrollo Científico y Tecnológico (CNPq). Para él, la colaboración entre DNDi, MMV y



“Necesitamos formar una gran masa crítica en el área de química sintética”, dice Vanderlan Bolzani

1 El mosquito *Anopheles gambiae*, vector del paludismo

2 En las imágenes tratadas digitalmente, el compuesto extraído de flores fluorescentes atraviesa las membranas de dos eritrocitos, uno de ellos infectado con el plasmodio del paludismo

tamiento mejora porque, al rastrear al medicamento, podremos hallar nuevos caminos para conducir la droga hasta el parásito”, afirmó Bastos.

Las investigaciones de este tipo podrían cumplir un rol importante para el proceso de erradicación de algunas enfermedades. “Al mejorar lo que ya existe, es posible, a corto plazo, aumentar la eficiencia de un tratamiento”, sostuvo Carolina Batista, directora médica de la DNDi en América Latina. Ella cita como ejemplo al tratamiento para la enfermedad de Chagas, cuyo fármaco más utilizado es el benznidazol, elaborado en los años 1970.

Entre 2012 y 2013, la DNDi lideró un amplio estudio que comparó al benznidazol con la E1224, una nueva molécula que se mostraba prometedora para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Si bien había presentado un buen desempeño en las pruebas in vitro, la E1224 resultó escasamente eficiente en los ensayos clínicos con pacientes. Con todo, una rama del estudio, realizado con el benznidazol, comprobó la eficacia del tratamiento en pacientes crónicos. Otro estudio publicado este año por instituciones de investigación de España, verificó que el benznidazol aún es el compuesto más eficiente para el tratamiento del Chagas. “No obstante, el benznidazol causa efectos colaterales complicados, tales como alergias y dolores de cabeza. Esto revela que incluso un medicamento antiguo y ampliamente utilizado también necesita ser investigado y mejorado”, dijo Batista.

Uno de los estudios que actualmente evalúan el efecto del benznidazol involucra al Instituto Dante Pazzanese, en São Paulo, a la OMS y a instituciones de Canadá y de Argentina. Se reclutaron más de 3 mil pacientes de diferentes países

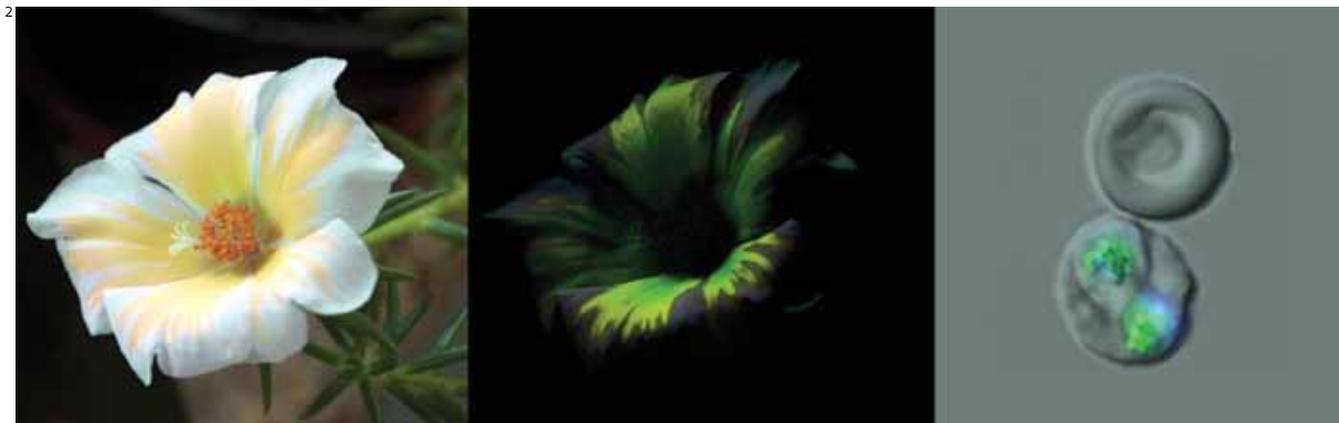
Unicamp debería servir como ejemplo a imitar para otras iniciativas.

No obstante, Oliva destaca otros problemas que debe superar la investigación brasileña para poder contribuir con mayor vigor en los estudios sobre las enfermedades desatendidas. Uno de ellos se relaciona con la farmacocinética, que es el trayecto que recorre una molécula en el organismo luego de ser administrada. “En Brasil todavía hay pocas personas trabajando en toxicología y química sintética y medicinal para la creación de nuevas moléculas”, dijo el bioquímico Walter Colli, profesor de la Universidad de São Paulo (USP) y coordinador adjunto de la FAPESP en ciencias de la vida.

Un grupo de científicos de la USP, por ejemplo, reveló que por medio de la síntesis química de compuestos naturales se puede mejorar el efecto de medicamentos ya existentes, mientras no estén disponibles nuevos fármacos. Los investigadores lograron sintetizar una molécula a partir de las betalainas, unos pigmentos que se encuentran en flores

fluorescentes y remolachas. Ese compuesto posee la capacidad de atravesar las membranas celulares animales con facilidad, sirviendo como sondas y marcadores fluorescentes para la biología celular. “La molécula fluorescente podría resultar funcional, actuando como un taxi, que sólo apagará su luz cuando deje al medicamento en el lugar y momento adecuados”, explicó Erick Bastos, investigador del Instituto de Química de la USP y coordinador de la investigación.

La nueva molécula aún se encuentra en fase de pruebas. Como el desarrollo de un nuevo medicamento y los análisis farmacológicos son onerosos, el grupo de Bastos considera que el compuesto podría utilizarse inicialmente para mejorar la acción de fármacos contra el paludismo disponibles en el mercado. “Por medio de pruebas in vitro, comprobamos que las betalainas sintetizadas en laboratorio pueden atravesar las membranas del parásito del paludismo. Mediante esa técnica, la dosis del medicamento usual podría reducirse. La eficiencia del tra-



y los primeros resultados se divulgarán en 2015. “Hemos logrado evaluar la actividad del medicamento en niños con Chagas, algo que nos permitió determinar que podríamos disminuir las dosis de benznidazol que se les suministran a ellos”, explicó Sergio Sosa-Estani, director del Instituto Nacional de Diagnóstico e Investigación de la Enfermedad de Chagas de Buenos Aires y miembro de la DNDi en Argentina.

EXPANSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

No obstante, los participantes en el evento destacaron la necesidad de descubrir nuevas moléculas capaces de reforzar el combate contra las enfermedades desatendidas. En 2012, la OMS emitió nuevas directrices para el control y la eliminación de esas enfermedades para 2020. Según la organización, el Chagas y la leishmaniasis imponen desafíos enormes. En el caso de la enfermedad de Chagas, actualmente hay alrededor de 7,6 millones de pacientes infectados en todo el mundo. Sin embargo, cuando se tienen en cuenta los factores de riesgo, entre los que podemos citar las condiciones precarias de vivienda en las regiones más necesitadas, hay aproximadamente 100 millones de personas en peligro de contraer la enfermedad tan sólo en Latinoamérica, según datos de la DNDi. Según el informe de la OMS, tan sólo el 4,3% del total de la financiación para investigaciones en enfermedades olvidadas se destina al Chagas y a la leishmaniasis.

Para corregir esa carencia, el MMV y la DNDi firmaron un acuerdo en Londres con el objetivo de expandir las investigaciones en el área. Las instituciones reciben donaciones de gobiernos, empresas y fundaciones, como por ejemplo, la de Bill y Melinda Gates. Jeremy Burrows, jefe

"Al mejorar lo que ya existe, es posible aumentar la eficiencia de un tratamiento", afirma Carolina Batista

del departamento de búsqueda de drogas del MMV, explicó que el objetivo de la entidad es elaborar nuevos compuestos para el tratamiento del paludismo, una enfermedad que padecen anualmente entre 80 y 100 millones de personas en el mundo. “Ya hemos cooperado con más de 300 colaboradores y mediante la ayuda de la ciencia brasileña podemos realizar grandes contribuciones al combate contra el paludismo”, dijo Burrows.

La propia DNDi es fruto de una colaboración entre instituciones públicas de investigación y parte de la industria farmacéutica. La entidad nació con recursos que la organización humanitaria Médicos sin Fronteras obtuvo mediante el premio Nobel de la Paz, en 1999, y actualmente administra una red con 350 colaboraciones en 43 países. “Ponemos en contacto a universidades e industria que, si trabajaran solas, no lograrían desarrollar nuevos productos”, explicó Robert Don, director de descubrimientos y desarrollo preclínico de la DNDi.

A juicio del químico británico Simon Campbell, miembro de la RSC y consultor de las dos entidades en los proyectos de cooperación con el equipo de la Unicamp, la comunidad científica brasileña está reconocida entre las que investigan las enfermedades desatendidas, además de contar con buenos laboratorios y un nivel adecuado de financiación. Pero considera que el país debe invertir más en las áreas de química sintética y medicinal, como una forma para traducir el conocimiento de la biología en nuevos tratamientos. “Precisamos tratamientos más eficaces y con menos efectos colaterales. Una manera de acelerar ese proceso radica en el trabajo cooperativo, y por eso contamos con el apoyo de los científicos brasileños”, dijo Campbell.

Ese enfoque también es compartido por Vanderlan Bolzani, profesora del Instituto de Química de la Universidade Estadual Paulista (Unesp). “Necesitamos formar una gran masa crítica en el área de química sintética, estimulando a investigadores más jóvenes a trabajar en el preparado de moléculas que puedan contribuir para la erradicación de enfermedades tales como el paludismo y el mal de Chagas”, sostuvo. En la apertura del encuentro, el director científico de la FAPESP, Carlos Henrique de Brito Cruz, enfatizó que la realización del *workshop* es una oportunidad para un acercamiento directo entre investigadores de São Paulo y de otros lugares del mundo, además de dos importantes fundaciones científicas, la FAPESP y la Royal Society of Chemistry. “Las instituciones participantes muestran interés por compartir informaciones de la investigación, de modo tal que los resultados puedan alcanzarse más rápidamente”, dijo Brito Cruz. ■ Bruno de Piero