

Conferencias magistrales

Desarrollo de nuevas herramientas para diagnosticar y tratar personas afectadas por enfermedades tropicales desatendidas

Sergio Sosa-Estani, M.D., M.P.H., Ph.D.

Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi) Latinoamérica

Las últimas décadas han sido productivas en el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades que afectan al mundo entero. Aunque el modelo de investigación y desarrollo no ha logrado ofrecer nuevos medicamentos para más de un billón de personas afectadas por las más de veinte enfermedades tropicales desatendidas, los únicos medicamentos disponibles son poco efectivos, tóxicos o inaccesibles.

La iniciativa Medicamentos para Enfermedades Olvidadas (*Drugs for Neglected Diseases initiative, DNDi*) desarrolla nuevos tratamientos con costos reducidos para las poblaciones más pobres y vulnerables, usando un modelo de investigación y desarrollo que promueve el intercambio de conocimientos mediante un enfoque de colaboración y ciencia abierta. Los proyectos abarcan desde el descubrimiento de nuevas drogas, el desarrollo preclínico y clínico, y el acceso a los tratamientos. Todo este trabajo es crucial para lograr las metas de los objetivos de desarrollo sostenible, y de la hoja de ruta de las enfermedades tropicales desatendidas de la OMS.

DNDi trabaja de la mano, al menos, de 200 socios, con alianzas en más de cuarenta países del mundo, esencialmente países de bajos y medianos ingresos, incluyendo expertos de salud y científicos, líderes gubernamentales, socios industriales y académicos, organizaciones sin ánimo de lucro y comunidades afectadas.

Actualmente, se han desarrollado doce nuevos tratamientos para nueve enfermedades que afectan a “poblaciones desatendidas”, impulsando ecosistemas de innovación que priorizan las necesidades de las personas más vulnerables y el acceso equitativo a las innovaciones terapéuticas y, al mismo tiempo, reforzando las capacidades de investigación y desarrollo, y los sistemas de salud de los países endémicos.

Palabras clave: enfermedades tropicales desatendidas, modelo de investigación y desarrollo, tratamientos, DNDi

Modelado de enfermedades infecciosas para informar la respuesta en salud pública: avances y retos en salud global

Zulma M. Cucunubá

Profesora Asistente, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D.C., Colombia

Antecedentes. En situaciones de emergencias en salud pública, como epidemias y pandemias, el modelo matemático es una alternativa para evaluar posibles escenarios y su incertidumbre asociada, que pueden servir como información para la toma de decisiones. A pesar de que se ha incrementado el uso de estas metodologías durante los últimos años, aún persisten limitaciones en su implementación, interpretación y alcance.

Materiales y métodos. Se trata de la revisión de casos emblemáticos en el desarrollo de infraestructura y la formación de recurso humano, para el análisis y modelado de enfermedades infecciosas, conducentes a ilustrar la respuesta en salud pública durante epidemias a nivel global.

Resultados. Se presentan avances y retos en las siguientes categorías: formación de recurso humano, infraestructura e integración de diversas fuentes de datos, métodos de análisis y modelado, validación de proyecciones, comunicación de resultados, e incertidumbre e impacto en decisiones de política pública.

Conclusiones. El modelado matemático ha sido parte integral de la respuesta frente a la COVID-19. De forma incipiente, estas metodologías se han venido incorporando en instituciones de salud pública a nivel global, pero de forma más dirigida, principalmente, en países de altos ingresos e instituciones de alcance global. Se resaltan los avances y retos para fortalecer la incorporación de estas metodologías en el contexto de Latinoamérica.

Palabras clave: epidemia, brote, modelado, respuesta en salud pública

Waiting for transmission: Controlling *Toxoplasma gondii* chronic differentiation

M. H. Licon¹, C. J. Giuliano^{1,2}, B. S. Waldman^{1,2}, A. L. Herneisen^{1,2}, S. Lourido^{1,2}

¹ Whitehead Institute for Biomedical Research, Cambridge, MA, USA

² Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA, USA

Successful infection strategies must balance pathogen amplification and persistence. In *Toxoplasma gondii*, this is accomplished through differentiation into dedicated cyst-forming chronic stages that avoid clearance by the host immune system.

In this lecture, I will describe the work that led to the discovery of the transcription factor BFD1, which we demonstrated to be both necessary and sufficient for stage conversion. I will also discuss recent progress towards understanding the regulation of BFD1, including the identification of a cytosolic RNA-binding protein of the CCCH-type zinc finger family, which we name BFD2. Parasites lacking BFD2 fail to induce BFD1 and are consequently unable to fully differentiate in culture or in mice. BFD2 interacts with the BFD1 transcript in a stress-dependent manner. Deletion of BFD2 reduces BFD1 protein levels, but not mRNA abundance. The reciprocal effects on BFD2 transcription and BFD1 translation outline a positive feedback loop that enforces commitment to differentiation.

This work helps explain how parasites commit to the chronic gene-expression program and elucidates how the balance between proliferation and persistence is achieved over the course of infection.

Keywords: *Toxoplasma*, gene expression, translation, chronic infection

The advantages of using metabarcoding for unravelling genetic diversity in common intestinal parasitic protists of human and non-human hosts

Christen Rune Stensvold

Department of Bacteria, Parasites and Fungi, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, DK-2300 Copenhagen S, Denmark

Background: Molecular characterisation of parasites is useful for epidemiological surveillance and for identification of lineages that differ in prevalence among healthy and diseased individuals and for identification of transmission patterns. Lately, the advantages of screening for genetic variation among common single-celled intestinal parasites using metabarcoding has proved its worth. Here, shorter fragments (a few hundred base pairs) of small subunit ribosomal RNA (SSU rRNA) genes are sequenced using next-generation sequencing, and consensus sequences can be generated from raw sequence outputs using DNA sequence clustering tools and be subject to phylogenetic analysis. The method can in some instances be sufficient for establishing new species/ribosomal lineages.

Materials and methods: At the Laboratory of Parasitology, Statens Serum Institut, metabarcoding is used not only to detect parasites in faecal and other complex matrices such as wastewater samples but also for screening for genetic diversity within parasitic genera. The method relies on amplicon-based ILLUMINA sequencing.

Results: Applying this method to samples from humans, animals, and the environment, we identified a novel subtype of *Entamoeba coli*, three subtypes of *Entamoeba hartmanni*, a novel *Blastocystis* subtype, and at least two ribosomal lineages of *Endolimax nana*, highlighting the existence of cryptic genetic diversity within common intestinal parasites. We identified cases of mixed *E. coli* subtype colonization – information that might have been unavailable if Sanger sequencing had been used.

Conclusions: Metabarcoding is a useful and precise tool for screening for genetic diversity in common intestinal parasites. However, near-complete SSU rDNA sequences should be obtained for potentially new lineages whenever possible for more robust phylogenetic inferences.

Keywords: Next-generation sequencing, microbiome, microbiota, 18S, gut, protists

Global vaccines and vaccinations for neglected diseases: The science vs. the anti-science

Peter Hotez, M.D., Ph.D.

Professor of Pediatrics and Molecular Virology and Microbiology, Texas Children's Hospital Chair in Tropical Pediatrics; Dean of the National School of Tropical Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA

The global vaccination program for COVID-19 as well as new “antipoverty vaccines” for neglected tropical diseases is challenged by issues around both vaccine equity and a rising anti-science empire.

Our Texas Children's Hospital Center for Vaccine Development is accelerating low-cost recombinant protein vaccines for diseases such as schistosomiasis, hookworm infection, Chagas disease, leishmaniasis, and coronavirus infections.

Our COVID-19 vaccine technology, now scaled for production and delivery in India and was just approved in Botswana. In the US, substantial progress has been made in vaccinating the population versus COVID-19, with the important exception of an estimated 200,000 unvaccinated Americans who refused COVID-19 vaccinations.

This antivaccine defiance has evolved over the last 20 years beginning around disinformation, but now increasingly around a framework of health freedom or medical freedom.

The health freedom movement is now a political one espoused by far-right elected officials, news outlets, contrarian intellectuals or pseudointellectuals, and even extremist groups. It is a complex ecosystem that targets both biomedical science and scientists with dangerous consequences for the nation around vaccinations and other health and science interventions. It has begun to globalize to Canada, Western Europe, and increasingly low- and middle-income countries.

Now, antivaccine activism threatens COVID-19 vaccinations and all global immunizations for both children and adults. In so doing, antivaccine activism or aggression could threaten to slow or reverse the tremendous gains in a global vaccine enterprise led by Gavi the Vaccine Alliance, together with the WHO and UNICEF, or even reverse global goals for disease reduction and sustainability.

Keywords: COVID-19, vaccines, antivaccine, anti-science, Corbevax

Desafiando adversidades: nuevas aproximaciones terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad de Chagas y otras infecciones por parásitos tripanosomátidos

Alberto E. Paniz Mondolfi, M.D., Ph.D.

Laboratorio de Microbiología Molecular, Departamento de Patología y Medicina Celular y Molecular Aplicada, Escuela de Medicina Icahn, Mount Sinai, New York, NY, USA

Los parásitos tripanosomátidos constituyen uno de los grupos de parásitos protozoarios más exitosos conocidos hasta hoy. Su complejidad estructural y sus ciclos de vida, su habilidad de habitar diversos nichos ecológicos y su capacidad de infectar una amplia variedad de huéspedes, constituyen una de las áreas de investigación más fascinantes de la parasitología moderna. *Trypanosoma cruzi* y miembros del género *Leishmania* son los agentes etiológicos de la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana) y de las leishmaniasis cutánea y visceral, respectivamente.

A pesar de grandes esfuerzos por parte de la comunidad científica, organismos globales y gobiernos, la prevalencia de estas enfermedades permanece inalterada en muchas regiones endémicas del mundo. La quimioterapia contra estas enfermedades parasitarias hasta la fecha ha sido largamente inefectiva, en particular, en estadios crónicos y con una limitada oferta de otras opciones terapéuticas.

La toxicidad sistémica, los efectos secundarios graves y los prolongados esquemas terapéuticos, representan las principales limitaciones del tratamiento antitripanosomátidos, lo que conduce a falla terapéutica. Sin embargo, recientes avances en quimioterapia experimental señalan un importante progreso en el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Chagas o leishmaniasis, con base en una comprensión mucho más profunda de los aspectos bioquímicos y fisiológicos de los parásitos, así como en el descubrimiento de nuevos medicamentos y aproximaciones terapéuticas.

En esta conferencia, exploraremos los diversos aspectos relacionados con el reposicionamiento y posible uso de derivados de benzofuranos y azoles en pacientes con enfermedad de Chagas o leishmaniasis, así como su uso sinérgico con fines de optimizar la eficacia terapéutica, reducir la toxicidad y la duración del tratamiento, y el potencial desarrollo de cepas resistentes.

Palabras claves: Chagas, leishmania, tripanosomátidos, tratamiento, medicamentos, quimioterapia experimental

***Toxoplasma gondii*, globally important parasite of One Health concern**

Pikka Jokelainen

Chief Consultant, Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark

Toxoplasma gondii is a zoonotic pathogen that is highly successful and prioritized but remains neglected. It is able to cause clinical disease, toxoplasmosis, in its human and animal hosts, and all key aspects of One Health concept are present in its life cycle. The infection can be acquired by many routes, including by ingesting oocysts (in food or feed, water, or the environment contaminated with faeces of infected, shedding felids; environmental pathway) or tissue cysts (in meat or other tissues of infected animals; meat borne pathway).

While our understanding on, e.g., host-parasite interactions and genetic diversity within the species has increased, the relative contributions of the different transmissible stages, sources and transmission pathways are still largely unknown. Cross-sectorial collaborations, research, and capacity building are needed to develop efficient One Health interventions.

Keywords: One Health, source attribution, *Toxoplasma gondii*

Impacto actual de la deforestación en la transmisión de la malaria en las Américas

María Eugenia Grillet, Ph.D.

Profesora Titular e Investigadora Principal, Laboratorio de Biología de Vectores y Parásitos, Instituto de Zoología y Ecología Tropical, Facultad de Ciencias, Universidad Central de Venezuela, Venezuela

Antecedentes. La malaria, o paludismo, sigue siendo la infección transmitida por mosquitos con mayor carga de morbilidad y mortalidad globalmente. En las Américas, la mayor área de transmisión (>90 %) ocurre en los bosques amazónicos, donde *Anopheles darlingi* y *An. albitarsis s.l.* protagonizan la transmisión. La reciente reemergencia de esta enfermedad en el continente, particularmente en Venezuela y Brasil, se debe primordialmente al aumento de la deforestación en la cuenca amazónica.

Materiales y métodos. En esta charla revisaremos cuáles son los mecanismos que explican la relación entre el cambio en la cobertura vegetal y la mayor transmisión de *Plasmodium vivax* y *P. falciparum*, identificando las evidencias existentes de estos mecanismos en las Américas.

Resultados. Los estudios de campo y los teóricos han determinado que los cambios en los patrones de cobertura del suelo promueven hábitats larvales y áreas de ecotono que facilitan la dispersión y permanencia de aquellas especies de mosquitos oportunistas y ecológicamente-conductualmente variables, aumentando el contacto hombre-vector y, con ello, el riesgo de malaria. Todo ello revela que los patrones de malaria a escala mayor son principalmente determinados por la ecología del vector (hábitat, hematofagia) a escalas locales.

Conclusiones. La mayoría de la información sobre estos mecanismos proviene de áreas de transmisión de malaria fuera de la región neotropical, lo cual enfatiza la limitación de trabajos en las Américas. Urge estudios genómicos y ecológicos que permitan comprender cómo *An. darlingi* y *An. albitarsis* colonizan y se adaptan a los ambientes deforestados o degradados a lo largo de la cuenca del Amazonas, un proceso que desafía la agenda de eliminación de la malaria.

Palabras clave: malaria, deforestación, minería, *Anopheles*, ecología, Amazonas

Vaccines against malaria, “the long and winding road”

Hernando A. Del Portillo, Ph.D.

ICREA Research Professor, Barcelona Institute for Global Health (ISGlobal) and Germans Trias i Pujol Health Research Institute (IGTP), Spain

Malaria is a devastating parasitic disease of humankind with estimated half of the world's population living in areas at risk of malaria transmission. As of the last World Malaria Report, the disease is still transmitted in 86 countries, afflicts 241 million people and is responsible for 627 000 (WHO, 2021). Unfortunately, compared to 2019 and likely due to the Covid-19 pandemic, there were an estimated 14 million more malaria cases and 47 000 more deaths.

Moreover, the appearance of artemisinin partial resistance in Africa is a major threat and clearly indicates that generation of new tools are required to achieve the goal of malaria elimination. Among these tools, vaccines are a miracle of humanity.

The development of a malaria vaccine, however, has faced many uncertainties and failures ever since the passive transfer of antibodies from Gambian adults to children suffering acute *Plasmodium falciparum* attacks, reduced parasitemia and temporarily protected children from clinical illness.

Remarkably, despite these uncertainties, WHO recommended last year the first malaria vaccine for prevention of disease in children living in regions with moderate to high transmission. As the vaccine efficacy is relatively low and protects exclusively against *P. falciparum*, much more is needed to generate more effective second-generation malaria vaccines, including vaccines against *P. vivax*.

In this talk, I will review key scientific aspects of the malaria vaccine development, which in my own vision seems like a “long and winding road” that hopefully, sooner than later, will contribute to a malaria-free-world.

Keywords: Malaria, vaccine development, *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*