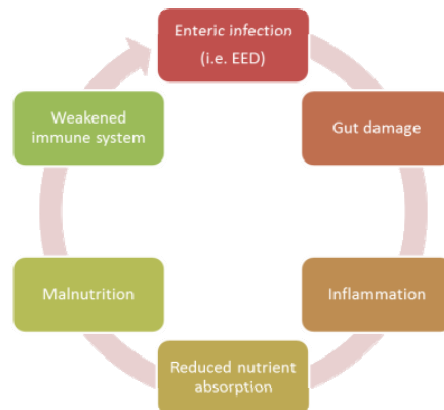


## Outils et modèles innovants en appui des interventions contre la dysfonction entérique

### Opportunité :

Chez les enfants en bas âge des pays en voie de développement, les infections entériques tenaces et récurrentes, la malnutrition et des facteurs environnementaux interagissent de façon complexe et mal comprise avec des répercussions négatives sur le fonctionnement et la santé intestinale. Ces événements provoquent souvent a) des épisodes répétés de diarrhées sécrétoires aiguës (DSA) ainsi que b) une détérioration des fonctions intestinales, communément appelée dysfonction entérique environnementale (DEE) or entéropathie tropicale. Ces deux pathologies entraînent de sérieux problèmes pour les enfants des pays en voie de développement : Chaque année, la DSA tue presque 800 000 enfants dans le monde et la DEE engendre une morbidité étendue (et probablement une mortalité accrue), notamment des retards de croissance et des déficiences de développement cognitif. La physiologie et la pathologie fondamentales responsables de la DSA et la DEE comprennent de nombreux facteurs : modification de l'activité des canaux ioniques menant à une hypersécrétion d'eau et des déséquilibres électrolytiques ; déficit d'absorption et de transport de nutriments ; dérèglement hormonal and neuroendocrinien ; inflammation accrue et séquelles en résultant ; fonctions entériques immunitaires compromises et perturbation des interactions de la flore intestinale. Les interdépendances critiques, qui ne sont pas encore bien définies ou comprises, entre ces différentes fonctions intestinales entraînent une dégradation importante et chronique de ces fonctions et un cercle vicieux bien connu présenté dans le graphique ci-dessous.



Enteric infection (i.e. EED) / Infection entérique (DEE)

Gut damage / Lésions intestinales

Inflammation / Inflammation

Reduced nutrient absorption / Diminution d'absorption des nutriments

Malnutrition / Malnutrition

Weakened immune system / Affaiblissement du système immunitaire

## Le défi :

En raison des répercussions profondes et pernicieuses de la DSA et de la DEE sur l'état nutritionnel, la croissance, les facultés cognitives, les réactions immunitaires et la santé dans son ensemble, surtout chez les enfants de moins de cinq ans (notre population cible), nous souhaitons développer des interventions thérapeutiques pour améliorer la santé des enfants dans les pays en voie de développement en identifiant des agents susceptibles de restaurer des fonctions intestinales normales dans cette population cible. Point important à noter, étant donné la grande diversité de bactéries, virus et autres pathogènes (comme le cryptosporidium) qui infectent notre population cible, nous recherchons des thérapies pour les patients plutôt que des agents qui détruisent les pathogènes. Malheureusement, les molécules ou approches thérapeutiques validées actuellement disponibles sont rares et la voie menant de la découverte à l'efficacité clinique n'est pas évidente. **Nous manquons en particulier d'analyses précliniques, de méthodes, outils et modèles permettant d'identifier, développer, comparer et classer par ordre de priorité de potentielles interventions thérapeutiques** – surtout de méthodes réduisant les risques lors de la transition des analyses *in vitro* et/ou *in vivo* aux essais cliniques humains.

## Ce que nous recherchons :

Nous sollicitons donc des idées originales et innovantes d'outils, approches et modèles en appui du développement préclinique de nouveaux agents pour le traitement de la DSA et la DEE. Nous recherchons tout particulièrement des approches expliquant la pathophysiologie des fonctions intestinales perturbées telle qu'on la constate dans notre population cible. Nous envisagerons toute une gamme d'approches, comme indiqué ci-dessous, à condition qu'elles puissent justifier comment elles faciliteront et appuieront le développement de nouvelles interventions thérapeutiques pour les patients. Nous demandons expressément aux candidats de ne pas soumettre de propositions axées sur l'identification et/ou le développement de nouvelles thérapies, car celles-ci dépassent le cadre de cet appel EGD. De même, nous ne prendrons pas en considération les propositions visant tout particulièrement au développement ou à l'utilisation de biomarqueurs des fonctions intestinales, parce que nous avons déjà considérablement investi dans ce domaine. Veuillez noter toutefois que nous faisons une distinction entre les biomarqueurs généraux des fonctions intestinales et les biomarqueurs biologiques ciblés. Nous prendrons donc en considération les biomarqueurs innovants indicatifs de l'activation ou l'inhibition de certaines cibles, s'ils peuvent être utilisés pour faciliter la mise au point de nouvelles thérapie contre la DSA et la DEE. Des détails supplémentaires sur ce qui sera pris en considération ou non sont fournis ci-dessous.

*Voici quelques exemples d'approches que nous pourrions envisager de financer :*

- Des modèles originaux ou insuffisamment explorés d'animaux et/ou de tissus qui expliquent les états intestinaux hypersecrétaires survenant chez les humains atteints de DSA,
- Des modèles animaux originaux « humanisés » contenant des cellules et/ou des segments intestinaux d'origine humaine, ou des applications *in vitro* innovantes de cellules et tissus humains,
- Des modèles animaux conçus pour mesurer l'efficacité de la cible ou du mécanisme dans un intestin déficient ou endommagé imitant les conditions trouvées en cas de DSA ou EED,
- Des outils, sondes et approches capables de quantifier de façon dynamique et exacte la perte d'eau intestinale, y compris les contributions de flux ioniques, l'activation neuroendocrinienne et le transport d'eau paracellulaire,

- Le développement de biomarqueurs originaux indicatifs de l'activation ou l'inhibition de cibles et susceptibles de faciliter le développement clinique de nouvelles thérapies contre la DSA ou la DEE,
- De nouveaux modèles de la DSA ou de la DEE expliquant exactement la contribution des processus de transport épithélial intestinal régulé physiologiquement dans les voies gastro-intestinales et l'importance des composantes intestinales non-épithéliales, notamment la flore intestinale, le système neuroendocrinien et l'activité des cellules endocriniennes,
- Des modèles in vitro expliquant la physiologie intestinale et la pathologie de la maladie et intégrant de multiples fonctions et processus intestinaux rencontrés dans la DSA ou la DEE, notamment des modifications de motilité intestinale, perméabilité et transport
- Des plateformes et modèles hautement innovants qui sont solides, quantitatifs et simulent fidèlement la pathologie humaine afin de disposer d'une bonne valeur prédictive.

*Nous n'envisagerons pas de financer :*

- Les dossiers proposant de la recherche de base qui ne ciblent pas le développement de modèles, les essais, plateformes ou approches facilitant le développement de nouvelles interventions contre la DSA ou la DEE,
- Les propositions visant à identifier ou développer de nouvelles cibles, thérapies ou interventions pour le traitement ou la lutte contre la DSA ou la DEE, y compris de nouveaux composés de faible poids moléculaire, de produits biologiques, prébiotiques ou probiotiques, des « aliments fonctionnels » et des approches microbiomiques,
- Des approches ou méthodes uniquement pertinentes pour le développement d'agents anti-pathogènes (non destinées aux patients), ou que ne s'appliqueraient qu'à un pathogène ou une pathologie particulière, comme les vaccins par exemple,
- Les applications visant uniquement la découverte ou le développement d'interventions de prévention de la DSA ou de la DEE; par exemple le développement de vaccins, l'amélioration de l'assainissement, la thérapie par remplacement de la flore intestinale ou l'amélioration de la nutrition,
- Des analyses ou modèles normalisés, bien définis et communément utilisés pour l'étude de la DSA ou de la DEE, notamment :
  - Pour la DSA : les écrans normalisés d'électrophysiologie qui utilisent des lignées cellulaires intestinales, chambres d'Ussing, les modèles sur rongeur en circuit ouvert et fermé, et les modèles habituels d'intervention contre l'entérotoxine normale, les entéro-pathogènes ou d'intervention chimique (comme l'huile de ricin) ;
  - Pour la DEE : les modèles animaux bien décrits et les méthodes connues de création d'états pathologiques avec des processus pathophysiologiques similaires à la DEE (par exemple : lésion chimique ou pathogène, modèle d'animaux modifiés par transfert génétique, méthodes de ligature ou cerclage chirurgical, modèles de prolifération bactérienne),
- Propositions impliquant des essais cliniques sur les volontaires ou des patients humains,
- Propositions axées sur l'identification ou le développement de nouveaux biomarqueurs pour la DSA ou la DEE.