

主题：

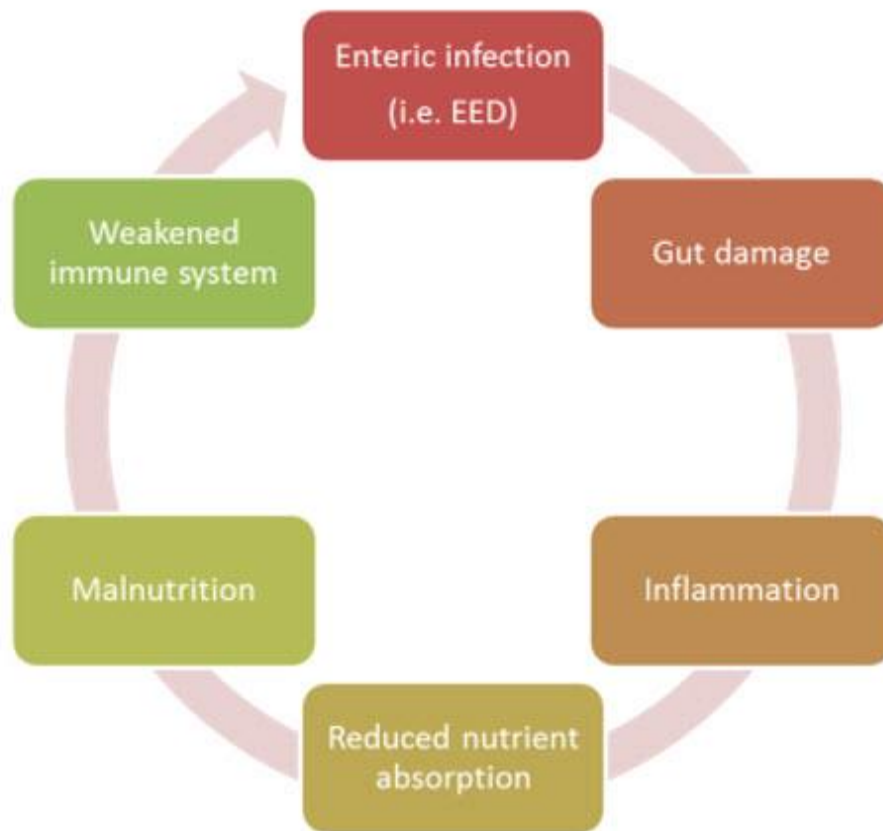
## 支持开发肠道功能紊乱干预措施的创新工具和模型

探索大挑战第十三轮

2014年3月

机遇：

在发展中世界的幼儿身上，长期反复的肠道感染、营养不良以及环境因素错综交织，对肠道健康和功能造成不利影响。这些情况通常导致 **a)** 急性分泌性腹泻 (ASD) 反复发作；以及 **b)** 肠道功能受损，通常称为环境性肠道功能紊乱 (EED) 或热带肠病。这两种病症对发展中世界的儿童造成极大的问题：急性分泌性腹泻每年使全世界将近 800,000 名儿童丧命，环境性肠道功能紊乱则引起广泛的伤病（还有可能增加死亡率），包括发育迟缓和认知发展受损。造成急性分泌性腹泻和环境性肠道功能紊乱的基本生理和病理因素有很多：肠离子通道活动发生变化，导致水份过度分泌和电解质失衡；营养吸收和输送减弱；荷尔蒙及神经内分泌失调；炎症加剧及其导致的后遗症；肠免疫功能和屏障功能受损；以及肠道菌群失调。虽然这些肠功能之间的重要相互关系尚未完全定义或明确，不过它们导致肠功能显著而缓慢地下降，形成了下图所示的恶性循环。



Enteric infection (i.e. EED) = 肠道感染（即 EED）

Gut damage = 肠道损伤

Inflammation = 炎症

Reduced nutrient absorption = 营养吸收减弱

Malnutrition = 营养不良

Weakened immune system = 免疫系统减弱

#### 挑战：

鉴于急性分泌性腹泻和环境性肠道功能紊乱在营养、生长、认知、免疫反应和全身健康方面有着广泛的不利影响，尤其是对五岁以下的儿童（我们的目标人群），因此，我们有意征求开发治疗性干预措施，找出恢复目标人群正常肠道功能的制剂，改善发展中世界的儿童健康。重要的是，鉴于感染目标人群的细菌、病毒和其他病原体（如：隐孢子虫）种类繁多，所以我们有意研发针对宿主的治疗，而不是杀灭病原体的制剂。可惜的是，可使用的分子或经过验证的治疗方法很少，并且从发现到转化为临床疗效的途径尚不明确。特别是，我们缺乏可以找出、研发、对比和优选潜在治疗干预措施的临床前检验、方式、工具和模型，尤其是在将选中方法从体外和/或体内试验转到人类临床实验时，能够消除其风险的方式。

#### 我们期待的方案：

我们征求新颖独特的工具、方式和模型提案，以**支持急性分泌性腹泻和环境性肠道功能紊乱新制剂的临床前研发**。我们特别欢迎能阐述我们的目标人群肠道功能受损的病理生理的方法。我们会考虑如下所述的各种方法，但是提案必须合理地说明提出的方法如何促进和支持针对宿主的新治疗干预开发。我们特别要求：申请人**不要提交侧重于找出和/或研发新疗法的提案**，这不属于本次探索大挑战的召集范畴。同样，我们也不会考虑主要侧重开发或使用肠道功能生物标志物的提案，因为我们在这一领域已做出大量投资。但是，请注意，我们会区分一般的肠道功能生物标志物和衡量靶靶结合程度的标志物；因此，我们会考虑可用于促进开发急性分泌性腹泻和环境性肠道功能紊乱新疗法、能指示靶靶活化或抑制的创新生物标志物提案。有关提案是否属于考虑范畴的更多指导请见下文。

#### 将会考虑资助的项目如：

- 新颖或尚未充分探索的动物和/或组织模型，这些模型应阐述人类在患急性分泌性腹泻期间出现的肠道过度分泌的状态；
- 含人类细胞和/或肠段的创新“人化”动物模型，或者人类细胞和组织的创新体外应用；
- 动物模型，设计用于模拟急性分泌性腹泻或环境性肠道功能紊乱下出现的肠道功能紊乱和受损，并在这种环境下衡量靶靶或作用机制的有效性；
- 动态且准确地量化肠道失水量的工具、探针和方法，包括离子流量、神经内分泌活化和旁细胞水转运的比例；
- 开发能指示靶靶活化或抑制的创新生物标志物，这些生物标志物应可用于促进临床上开发急性分泌性腹泻或环境性肠道功能紊乱的新疗法；
- 急性分泌性腹泻或环境性肠道功能紊乱新模型，该模型应准确掌握胃肠道的上皮转运生理调节过程，以及肠内非上皮因素的重要性，包括微生物菌群、神经内分泌系统和肠内分泌细胞活性；
- 反映肠道生理学和肠道疾病病理学的体外模型，该模型应包含急性分泌性腹泻或环境性肠道功能紊乱下的多种肠道功能和过程，包括肠动力、通透性和转运的改变；

- 稳健、可量化且高度模拟人类病理，有极高预测价值的高度创新平台和模型。

涉及以下情况的项目将不予资助：

- 提议基础研究，但重点不在开发更好的模型、检验、平台或方法以促进开发急性分泌性腹泻或环境性肠道功能紊乱新干预措施；
- 提案侧重找出或开发用以治疗或控制急性分泌性腹泻或环境性肠道功能紊乱的新靶、治疗或干预措施，包括新的小分子化合物、生物制剂、益生菌或益生菌、“功能性食物”和微生物方法；
- 方法或手段仅与开发针对病原体（而不是宿主）的制剂有关，或者仅适用于某种病原体或病症（如：疫苗）；
- 提案仅侧重于发现和开发**预防**急性分泌性腹泻或环境性肠道功能紊乱的干预措施；如：开发疫苗、改善卫生条件、微生物菌群补充疗法，或者改善营养；
- 明确、常用的标准检验或模型，常规用于研究急性分泌性腹泻或环境性肠道功能紊乱，包括：
  - 对于急性分泌性腹泻：利用肠细胞系进行的标准电生理筛查、尤斯灌流室、啮齿动物开环和闭环模型，以及标准肠毒素、肠病原体或化学（如：蓖麻油）挑战模型；
  - 对于环境性肠道功能紊乱：已完善说明的动物模型和众所周知的方法，利用与环境性肠道功能紊乱类似的病理生理过程建立疾病状态（如：化学或病原体损伤、基因改良动物模型；以及手术缝合或环扎方法、细菌过度生长模型）；
- 提案涉及在人类志愿者或患者身上进行临床实验；
- 提案侧重于为急性分泌性腹泻或环境性肠道功能紊乱找出或开发新生物标志物。

请在 [ImpatientOptimists](#) 博客：[New Tools and Models for Improving Impaired Gut Function in the Developing World](#)（改善发展中国家肠道功能受损的新工具和模型）上阅读有关这一主题的更多信息