

# Promoção da saúde intestinal de bebês e recém-nascidos por meio da engenharia do microbioma mediada por bacteriófagos

XVI Rodada do Grand Challenges Explorations  
Setembro de 2015

## A oportunidade

Existem indícios crescentes de que uma função intestinal saudável na primeira infância desempenha um papel importante no bem-estar da vida adulta. A carga de enteropatógenos, por exemplo, implica no desenvolvimento da enteropatia ambiental,<sup>1</sup> que, por sua vez, implica no retardo do crescimento e desenvolvimento.<sup>1,2</sup> Este problema, geralmente caracterizado por uma taxa de crescimento linear reduzida, tem uma prevalência desproporcional em crianças nos países em desenvolvimento e está associado a inúmeras patologias, tais como falta de resposta a vacinas orais, déficit cognitivo, doenças metabólicas e morbidade perinatal transgeracional.<sup>1,3,4</sup>

Está ficando cada vez mais claro que o microbioma intestinal dos bebês e recém-nascidos tem um papel importante na saúde intestinal e, portanto, no desenvolvimento da criança. O papel do microbioma intestinal é corroborado, por exemplo, por estudos que identificaram grandes discrepâncias entre o microbioma de crianças que tiveram experiências de vida diferentes, como alimentação por leite materno ou leite em pó (ou fórmula), nascimento por cesariana ou vaginal, bem como exposição ambiental a patógenos, como os causadores de diarreia.<sup>5</sup> Além disso, os mecanismos pelos quais o microbioma pode afetar a saúde intestinal incluem sinalização imune, liberação de toxinas, uso de nutrientes e modulação da natureza física da parede intestinal (incluindo a função da barreira mucosa e integridade da parede).<sup>5,6</sup>

Apesar de todos os esforços para controlar os fatores exógenos que afetam a função intestinal (por ex., saneamento, promoção da amamentação exclusiva e administração de nutrientes probióticos), é difícil, por meio dessas medidas, provocar uma alteração do microbioma intestinal que seja racional, robusta, *específica* e baseada em hipóteses. Embora eficaz para tratar a progressão de muitas infecções bacterianas patogênicas agudas, o uso de antibióticos pode levar à resistência a esses medicamentos, é difícil de implementar em ambientes com poucos recursos e muitas vezes destrói também os micróbios intestinais comensais. Estamos buscando, portanto, uma nova maneira de manipular e avaliar o microbioma intestinal de bebês e recém-nascidos com foco na diminuição da enteropatia ambiental em ambientes com poucos recursos.

## O desafio

Uma engenharia precisa do microbioma intestinal exige um entendimento das interações entre o microbioma e o organismo do bebê, da dinâmica populacional, do uso e sinalização de nutrientes, da progressão da doença e da estabilidade de um ecossistema tão complexo no caso de uma perturbação. Esses estudos podem tornar-se possíveis graças ao desenvolvimento de uma ferramenta que possibilite a alteração específica de comunidades nativas de microbiomas em bebês e recém-nascidos. Esses desafios ganham uma importância ainda maior quando consideramos o tratamento, que exige alterações específicas e robustas do sistema, tendo ao mesmo tempo um impacto limitado ou não prejudicial sobre o organismo da criança.

As estratégias baseadas em bacteriófagos podem abordar muitos dos desafios acima, na medida em que são específicas para determinados patógenos e não interagem diretamente com as células eucariotas. Além disso, pode haver maneiras de mitigar o desenvolvimento da resistência bacteriana a bacteriófagos introduzidos, a ponto de tornar uma intervenção como essa plausível. No entanto, a maioria das pesquisas voltadas para o desenvolvimento de terapias com bacteriófagos foi interrompida com o advento dos antibióticos modernos. *A Fundação Bill & Melinda Gates vê esse momento como uma oportunidade para alavancar décadas de progresso em biotecnologia, em áreas como sequenciamento de alto desempenho, síntese genética, ciências ômicas avançadas e biologia de sistemas, a fim de desenvolver uma nova ferramenta baseada em bacteriófagos para sondar, modificar e, em última instância, promover uma função intestinal saudável por meio de um microbioma intestinal saudável – de forma a complementar abordagens nutricionais e quimioterapêuticas.*

*O que estamos procurando:*

A meta deste tópico é apoiar todos os estágios de desenvolvimento de ferramentas baseadas em bacteriófagos para estudar os efeitos do microbioma intestinal no desenvolvimento da enteropatia ambiental em crianças em ambientes de baixa renda.

*Áreas de tópicos subrepresentadas na rodada anterior de financiamento e, portanto, de **interesse particular**:*

- A farmacocinética e farmacodinâmica de terapias fágicas – quão abrangente é a eliminação dos patógenos e em que escala de tempo?
- A combinação de experimentos "subtrativos" empíricos em sistemas modelo, ciências ômicas e modelagem computacional para poder entender as implicações da perturbação comunitária microbiana aguda, a presença de bacteriófagos novos e de titulação alta, a liberação de endotoxinas, etc. Isso poderia incluir estudos de modelagem sobre:
  - A resposta da comunidade microbiana (por ex., através de metagenômica);
  - A resposta imunogênica do hospedeiro (por ex., através de transcriptômica);
  - Sinalização química dentro da comunidade microbiana e entre a comunidade microbiana e o hospedeiro (por ex., através de metabolômica).

*Exemplos do que consideraremos para financiamento:*

- **Serão de interesse especial as abordagens de sistema que atendam vários dos critérios abaixo.**
- Estudos focados no uso de bacteriófagos para entender os princípios *mecanicistas* e/ou *dinâmicos* por trás da saúde e patologia do microbioma hospedeiro, especialmente em situação de perturbação aguda;
- Estratégias para mitigar o surgimento de resistência de patógenos microbianos a bacteriófagos introduzidos;
- Modulação/otimização da persistência e/ou eficácia de bacteriófagos no intestino do bebê e/ou recém-nascido;
- Desenvolvimento de modelos animais relevantes para modelagem de bacteriófagos e estudos de eficácia;

- Desenvolvimento de preparações de bacteriófagos que reduzam ou eliminem a exposição do intestino a endotoxinas, tanto como resultado da preparação de bacteriófagos quanto da lise bacteriana;
- Propostas que identifiquem os riscos regulatórios das ferramentas ou terapias baseadas em bacteriófagos e que proponham *soluções técnicas* para a mitigação desses riscos;
- Seleção e/ou engenharia de bacteriófagos para patógenos específicos ou coquetéis de bacteriófagos.

As propostas **devem** obrigatoriamente atender todos os itens abaixo:

- Estratégias que envolvam o uso de bacteriófagos manipulados devem incluir uma discussão sobre a mitigação da imunidade lisogênica à superinfecção e transdução generalizada;
- Apresentar uma hipótese clara e testável de como a inovação irá, de maneira mensurável, melhorar a função intestinal, mitigar a enteropatia ambiental ou fornecer informações que possibilitem a mitigação por estratégias futuras;
- Traçar uma mensuração e um plano de avaliação claros para cada componente;
- Ser relevante para o intestino do recém-nascido ou bebê (com menos de dois anos);
- Ser relevante para os países em desenvolvimento, principalmente em termos de custos. Isso inclui o custo de preparação, entrega, estabilidade, administração etc.

Não serão considerados para financiamento:

- Ideias não diretamente relevantes para os países em desenvolvimento;
- Ideias sem uma hipótese e uma métrica claramente articuladas e passíveis de teste;
- Revisões da literatura ou estudos de mercado;
- Melhoras incrementais de tecnologias existentes;
- Propostas ou partes de propostas para o escalonamento de preparações existentes ou desenvolvimento de negócios;
- Ideias que envolvam doenças não diretamente relevantes para a enteropatia ambiental;
- Estudos *somente* sobre bioética e/ou questões regulatórias. Os candidatos interessados nessas áreas devem procurar formar parcerias com outros candidatos;
- Propostas que apresentem apenas uma triagem ou seleção;
- Estratégias que não envolvam bacteriófagos;
- Estratégias focadas na destruição de patógenos sem considerar: (1) a dinâmica do microbioma (2) o surgimento da resistência e (3) as consequências na função intestinal;
- Estratégias antibacterianas de amplo espectro;
- Ideias para as quais não possa ser demonstrado um indicador relevante de sucesso dentro do escopo do prêmio GCE Fase 1 (US\$100.000 em 18 meses);
- Iniciativas exclusivamente de capacitação ou de infraestrutura;
- Pesquisa básica sem relevância clara para as metas deste tópico.

[Aqui](#) se pode encontrar uma visão mais expositória do que este tópico visa alcançar.

1. From the MAL-ED Network Investigators. The MAL-ED Project: A multinational and multidisciplinary approach to understand the relationship between enteric pathogens,

- malnutrition, gut physiology, growth, cognitive development and immune responses in infants/children in resource poor environments. *Clin Infect Dis***59**, S193–206 (2014).
2. Korpe, P. S. & Petri, W. A. Environmental enteropathy: Critical implications of a poorly understood condition. *Trends in Molecular Medicine***18**, 328–336 (2012).
  3. Prendergast, A. J. & Humphrey, J. H. The stunting syndrome in developing countries. *Paediatr. Int. Child Health***34**, 250–265 (2014).
  4. Haque, R. *et al.* Oral polio vaccine response in breast fed infants with malnutrition and diarrhea. *Vaccine***32**, 478–482 (2014).
  5. Groer, M. W. *et al.* Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome***2**, 38 (2014).
  6. Ahmed, T. *et al.* An evolving perspective about the origins of childhood undernutrition and nutritional interventions that includes the gut microbiome. *Ann. N. Y. Acad. Sci.***1332**, 22–38 (2014).

---

<sup>i</sup> Inflamação intestinal, redução da superfície epitelial e capacidade de absorção e embotamento das vilosidades intestinais devido a contaminação fecal-oral. Geralmente assintomática.<sup>6</sup>