

Abordar la salud digestiva de recién nacidos y bebés a través de la ingeniería de microbioma mediada por bacteriófagos

Grand Challenges Explorations, 16ª Ronda
Septiembre de 2015

La oportunidad

Cada vez hay más evidencia que indica que una función digestiva sana en los primeros meses de vida juega un papel importante en el bienestar de los adultos. Por ejemplo, la carga enteropatógena es un factor que contribuye a la Disfunción entérica ambientalⁱ (EED por sus siglas en inglés, también denominada enteropatía ambiental), la cual a su vez contribuye al retraso del desarrollo.^{1,2} Esta afección, que generalmente se caracteriza por una tasa de crecimiento lineal reducida, es de predominio desproporcionado en las poblaciones de niños pequeños de países en vías de desarrollo, y está asociada con numerosas patologías, entre ellas la falta de respuesta a vacunas orales, el deterioro cognoscitivo, las enfermedades metabólicas y la morbilidad perinatal transgeneracional.^{1,3,4}

Es cada vez más evidente el importante papel que juega el microbioma en la salud del aparato digestivo en recién nacidos y bebés y, por ende, en el desarrollo infantil. El papel del microbioma del aparato digestivo está fundamentado, por ejemplo, en estudios en los que se han identificado grandes discrepancias entre los microbiomas de niños que experimentan distintos eventos en su vida, como amamantamiento en lugar de alimentación con fórmula, o cesárea en lugar de parto vaginal, y exposición ambiental a patógenos, incluidos los que causan la diarrea.⁵ Asimismo, los mecanismos usados por el microbioma para afectar la salud digestiva incluyen señales del sistema inmunitario, liberación de toxinas, el uso de nutrientes y la modulación de la naturaleza física de la pared digestiva (incluidas la función de la barrera mucosa y la integridad de la pared).^{5,6}

Aunque ya se han emprendido labores para abordar los factores exógenos que afectan la función digestiva (por ejemplo, el saneamiento, la promoción de la alimentación exclusiva por leche materna y la administración de nutrientes probióticos), es difícil irrumpir por esos medios en el microbioma digestivo de forma *específica*, *sólida*, *racional* y *fundamentada* en una hipótesis. A pesar de su éxito en el tratamiento del avance de infecciones bacterianas patógenas agudas, el uso de antibióticos puede llevar a la resistencia contra éstos. Además, su aplicación es difícil en entornos de bajos recursos y con frecuencia también mata los microbios probióticos. Por lo tanto, buscamos una forma novedosa de manipular y evaluar los microbiomas digestivos en recién nacidos y bebés, con interés particular en la reducción de la disfunción entérica ambiental en entornos de bajos recursos.

El desafío

Para la ingeniería de precisión del microbioma digestivo es necesario comprender las interacciones entre los anfitriones y el microbioma, inclusive la dinámica de las poblaciones, la información sobre la mecánica del aprovechamiento y la señalización de nutrientes, el avance de la enfermedad y la estabilidad de un ecosistema tan complejo con respecto a la perturbación. Tales estudios pueden hacerse realidad a través del desarrollo de una herramienta que permitiría la perturbación específica de comunidades nativas de microbiomas en recién nacidos y bebés. Estos desafíos son incluso más críticos cuando se considera el tratamiento, para el cual son necesarias perturbaciones médicas específicas y

sólidas del sistema (por ejemplo, "resistente a la resistencia"), mientras que se ejerce a la vez un impacto limitado o ningún impacto negativo sobre el anfitrión.

Las estrategias basadas en los bacteriófagos podrían abordar muchos de los desafíos antes mencionados, ya que éstos son específicos para los patógenos y no interactúan directamente con las células eucariotas. Además, es posible que haya maneras de mitigar el desarrollo de la resistencia bacteriana a los bacteriófagos introducidos, hasta el punto en que una intervención pueda ser factible. Aun así, la mayoría de las investigaciones centradas en el desarrollo de terapias con bacteriófagos terminaron con el surgimiento de los antibióticos modernos. *La Fundación Bill & Melinda Gates ve esta convocatoria como una oportunidad para aprovechar décadas de avances en biotecnología, incluida la secuenciación de alto rendimiento, la síntesis de genes, avances en genómica y biología de sistemas, para desarrollar una nueva herramienta basada en bacteriófagos para investigar, modificar y ultimadamente fomentar una función digestiva sana mediante un microbioma digestivo sano: uno que complemente los enfoques nutricionales y quimioterapéuticos.*

Qué estamos buscando:

El objetivo de este tema es respaldar todas las etapas del desarrollo de herramientas basadas en bacteriófagos para estudiar los efectos del microbioma digestivo en la disfunción entérica ambiental en niños en entornos de bajos ingresos.

*Temas con escasa representación en la ronda de financiación previa y que, por lo tanto, nos **interesan especialmente**:*

- La farmacocinética y farmacodinamia de las terapias fágicas; ¿cuán completa es la eliminación de patógenos y en qué escala de tiempo?
- La combinación de experimentos empíricos "sustractivos" en sistemas modelo, genómica y modelación computacional para ayudar a entender las consecuencias de la perturbación aguda de la comunidad microbiana, la presencia de bacteriófagos nuevos y con titulación elevada, la liberación de endotoxinas, etc. Esto podría incluir estudios de modelación sobre:
 - La respuesta de la comunidad microbiana (por ejemplo, a través de la metagenómica);
 - La respuesta inmunogénica del anfitrión (por ejemplo, a través de la transcriptómica);
 - La señalización química dentro de la comunidad microbiana y entre ésta y el anfitrión (por ejemplo, a través de la metabolómica).

Ejemplos de lo que consideraremos para financiación:

- **Nos interesan especialmente los enfoques a nivel de sistemas que aborden muchos de los siguientes criterios.**
- Estudios que apunten a la utilización de bacteriófagos a fin de entender los principios *de la mecánica y/o dinámica* subyacentes en relación con la salud y patología del microbioma y el anfitrión, en especial ante una perturbación aguda;
- Estrategias para mitigar la evolución de la resistencia de los patógenos microbianos a los bacteriófagos introducidos;
- Modulación/Optimización de la persistencia y/o la eficacia de los bacteriófagos en el aparato digestivo de los recién nacidos y/o los bebés;

- Desarrollo de modelos animales pertinentes para el modelado de bacteriófagos y estudios de eficacia;
- Desarrollo de preparaciones de bacteriófagos que reduzcan o eliminen la exposición del aparato digestivo a las endotoxinas, tanto a partir de la preparación de bacteriófagos misma como de la lisis bacteriana resultante;
- Propuestas que identifiquen los riesgos regulatorios de las herramientas o terapias basadas en bacteriófagos y que formulen *soluciones técnicas* concretas para mitigar dichos riesgos;
- Selección y/o ingeniería de bacteriófagos específicos para patógenos o cócteles de bacteriófagos.

*Las propuestas **deben** cumplir todo lo siguiente:*

- Las estrategias que impliquen el uso de bacteriófagos moderados deben incluir un análisis sobre la mitigación de la inmunidad lisógena a la superinfección y transducción generalizada;
- Presentar una hipótesis clara y comprobable de la forma en que la innovación mejorará mensurablemente la función digestiva, mitigará la disfunción entérica ambiental, o informará o posibilitará futuras estrategias para conseguirlo;
- Exponer una medida y un plan de evaluación claros para cada componente;
- Ser pertinente para el aparato digestivo de los recién nacidos o bebés (menores de dos años de edad);
- Ser pertinente para los países en vías de desarrollo, especialmente en lo referente a costos. Esto incluye los costos de preparación, entrega, estabilidad, administración, etc.

No consideraremos lo siguiente para financiación:

- Ideas que no estén directamente relacionadas con países en vías de desarrollo;
- Ideas que no tengan una hipótesis y métricas comprobables claramente expresadas;
- Reseñas bibliográficas o estudios de mercado;
- Mejoras graduales a tecnologías existentes;
- Propuestas, o partes de éstas, para el aumento de escala de preparaciones existentes o desarrollo comercial;
- Ideas que aborden enfermedades no relacionadas directamente con la enteropatía ambiental;
- Los estudios que se centren sólo en bioética y/o asuntos regulatorios. Los postulantes interesados en estas áreas deben considerar asociarse con otros;
- Solicitudes que *sólo* propongan una evaluación o selección;
- Las estrategias que no incluyan bacteriófagos;
- Las estrategias dirigidas a la eliminación de patógenos *sin* consideración de (1) la dinámica de los microbiomas, (2) la evolución de la resistencia, y (3) las consecuencias de la función digestiva;
- Estrategias antibacterianas de amplio espectro;
- Ideas para las cuales no es posible demostrar un indicador pertinente de éxito dentro del alcance de la beca de GCE Fase I (\$100.000 durante 18 meses).
- Iniciativas que solamente aborden la infraestructura o la creación de capacidades;
- Investigación básica que no tenga una relevancia clara para los objetivos de este tema.

Encontrará una exposición más clara del propósito que intenta lograr este tema [aquí](#).

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).

ⁱ Inflamación intestinal, reducción del área de superficie epitelial y de la capacidad de absorción, y aplanamiento de los vellos intestinales debido a contaminación fecal-oral. A menudo es asintomática.⁶