

# 加速研发针对儿童的新疗法 隐孢子虫感染

探索大挑战第十七轮

2016年2月

## 机遇

因感染各种隐孢子虫（主要为人类隐孢子虫或者小隐孢子虫）引起的腹泻，正日益被视为发展中世界儿童腹泻发病和死亡的主要元凶。这一观点受到全球肠道多中心研究 (GEMS)<sup>1</sup> 和 Mal-ED<sup>2</sup> 流行病学研究得出的数据支持。这些数据表明：生活在这些地区、罹患中、重度腹泻的所有两岁以下儿童中，隐孢子虫导致的病例可能占很大一部分。目前，尚无疫苗，唯一一种用来治疗由隐孢子虫感染导致腹泻的获批药品是硝唑尼特 (NTZ)。值得重视的是，在那些隐孢子虫和腹泻发病及死亡风险最高的患者（营养不良的儿童和免疫力受损的人）身上，NTZ 的疗效显得微不足道。目前还缺乏用于进行隐孢子虫生物研究和新干预措施研发的工具。为了在缓解发展中世界儿童的隐孢子虫性腹泻负担方面取得进展，亟需更精密的工具。

## 挑战

由于以往在隐孢子虫基础研究和应用研究方面一向缺乏资金，尤其是针对儿童疾病的研究，这一领域的现有研究认知和工具比许多其他领域都滞后。目前，可以在实验室培养的方法还在起步阶段，并不成熟，没有低温贮存寄生虫的方法，操控寄生虫基因组的工具非常有限，且在最近才有相关介绍。由于这些限制，标准且具有明确特征的研究菌株很有限，大規模的药物筛选工作颇具挑战性或几近奢望。由于缺乏明确验证的药物靶点且对治疗这一感染的最佳药理学理解尚浅，更加深了这些技术挑战的难度。虽然在过去两年已经取得了显著的进步，但要想有一个稳健的项目来发现和开发儿童隐孢子虫病新药物治疗，在整体工具和技术储备资源方面仍有提高空间。

此外，随着新治疗方法的研发，还有些显著问题需要解决，那就是：能在多大程度上确保这些制剂在我们的目标人群中取得最大的有效性和安全性，这些目标人群就是：两岁以下、患有腹泻的儿童，他们很可能还因反复接触腹泻病原体和营养不良患有肠道功能失调症。治疗的安全性和有效性必须考虑这些额外因素，还需要具体方法以便在投入临床使用前评估这些因素对药物代谢、病理学和疗效的影响。

## 我们期待的提案：

本次征集的新工具和技术需有可能 i) 克服以往阻碍进展的*隐孢子虫*研究技术壁垒，以及 ii) 提高我们研发活性化合物并将其转化为有效疗法以治疗儿童隐孢子虫病的能力。本次征集的目标是研发广泛适用的、可用于加速开发治疗干预措施的方法，而不是支持研发具体的干预措施本身。

有可能予以考虑的提案如：

- 研发全新的中、高通量筛选方法，这些方法针对寄生虫的不同生命阶段或者概括寄生虫实际体内环境的各个方面（如：肠道芯片或其他类似技术）；
- 识别和验证*隐孢子虫*药物靶点的新方法，以及在全细胞表型分析（如：基于靶点的报告基因分析）情况下诘抗已验证靶点的方法；
- 对*隐孢子虫*基因，尤其是那些可以规则表达的基因，进行基因操纵的全新方法；
- 根据对寄生虫代谢和寄生虫/宿主相互作用的理性认知，探索针对宿主进行治疗的系统性方法；
- 小动物疾病模型验证，这些模型模拟人类感染和疾病，比小牛或悉生小猪更易跟踪（如果有人*隐孢子虫*感染免疫活性和/或支持人隐孢子虫感染，则特别有价值）；
- 对有可能监测临床药物功效，尤其是寄生虫根除功效的生物标志物进行评估；
- 临床前体外、体内或计算机模拟模型，以评估双重感染、微生物群系和肠道功能失调对药物功效的影响；
- 在肠道病原体感染和疾病病理情况下，对抗隐孢子虫药物建立药代/药效动力学关系的全新方法。

## 以下提案恕不考虑：

- 侧重于寄生虫生物学基础科学研究的申请；
- 进一步界定*隐孢子虫*感染负担的流行病学研究；
- 研发*隐孢子虫*疫苗或其他预防措施，包括改善卫生或环境干预；
- 研发在医疗网点进行的*隐孢子虫*诊断；
- 研发具体治疗干预，包括小分子、益生菌、益生菌、“功能性食物”或其他针对微生物体的干预；
- 提案涉及在人类志愿者或患者身上进行临床实验；
- 并非独特新颖的设想或方法，而是应用成熟的方法或手段。

---

<sup>1</sup> Kotloff, KL et al., “Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multisite Study, GEMS): a prospective, case-control Study.” *Lancet* 2013 Jul 20; 382 (9888): 209-22 (《发展中国家或地区婴幼儿腹泻疾病负担和病因（全球肠道多中心研究 [GMES]：前瞻性病例对照研究》) )

<sup>2</sup> Platts-Mills, JA, et al., “Pathogen-specific burdens of community diarrhea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED)” *Lancet Global Health* 2015 Sept; 3 (9):e564-75. (《发展中国家或地区的病原体特异性社区腹泻负担：多中心出生组研究 (MAL-ED)》) )