

Aplicação de Sequenciamento Metagenômico de Última Geração para Detectar e Identificar Patógenos

XXII Rodada do Grand Challenges Explorations
Setembro de 2018

****OBSERVAÇÃO:** Embora a data de abertura deste tópico-desafio (15 de outubro) e data de fechamento (5 de dezembro) sejam diferentes dos outros tópicos da XXII Rodada do GCE, os subsidiados ainda serão considerados parte da coorte desta rodada.

A OPORTUNIDADE

Para identificar e tratar eficientemente as doenças infecciosas existentes e emergentes, os médicos e a comunidade global de saúde devem ter acesso a estimativas exatas e oportunas da carga e distribuição da doença. Tradicionalmente, os resumos desses dados têm sido relatados manualmente pelos ministérios de saúde nacionais a partir de dados clínicos regionais, agregados de centros de saúde locais. As instituições locais, no entanto, enfrentam vários desafios para avaliar com exatidão as necessidades emergentes das suas comunidades com os conjuntos de ferramentas atuais. Por exemplo, a maioria dos exames clínicos é baseada em patógenos comuns ou facilmente detectáveis que foram previamente identificados, e tais exames podem não detectar patógenos ocultos e/ou emergentes. Além disso, a curadoria de dados de patógenos em grande escala em vários locais/plataformas é demorada e cara, impedindo a fácil integração de dados de diagnósticos individuais de pacientes em um cenário mais abrangente de patógenos em nível regional e nacional.

Avanços recentes na tecnologia de sequenciamento de patógenos, tanto em hardware quanto em software, permitem a combinação de sequenciamento rápido e profundo de amostras de pacientes com subsequente mapeamento de sequências em um banco de dados de referência adaptado e continuamente atualizado para gerar uma detecção de patógenos quase em tempo real. No entanto, esses avanços por si só não são suficientes para fazer o sequenciamento metagenômico para pacientes em ambientes de recursos baixos médios onde seriam mais benéficos, em grande parte devido a limitações de acesso ou disponibilidade dos seguintes componentes essenciais: a) equipamentos/reagentes caros; b) treinamento bioquímico especializado, c) bancos de dados de sequência de patógenos de referência exatos, d) e análise computacional avançada.

O DESAFIO

Reconhecendo as barreiras para a adoção do sequenciamento de última geração em saúde global, a Fundação Bill e Melinda Gates fez uma parceria com a Chan Zuckerberg Biohub e a Iniciativa Chan Zuckerberg para possibilitar que pacientes em ambientes de recursos baixos e médios beneficiem-se da detecção e descoberta inovadoras de patógenos. Esta parceria proporcionará treinamento altamente especializado na preparação e sequenciamento de amostras biológicas para a equipe técnica de centros de saúde globais premiados. Os estagiários aprenderão a usar o software [IDseq](#) de código e acesso abertos desenvolvido pela CZ-Biohub para a comunidade de saúde global e poderão fazer o upload e analisar dados de sequenciamento de pacientes. A parceria Fundação Gates-CZ-Biohub terá, portanto, o objetivo de fornecer aos candidatos selecionados os benefícios do sequenciamento de última geração no local e a detecção rápida de patógenos para entender melhor o panorama local de patógenos. Estamos buscando especificamente projetos que visem usar como base o seu trabalho inicial focado localmente para

contribuir para futuras tomadas de decisão informadas por dados de nível populacional por meio de compartilhamento de dados e comparação de dados de patógenos entre centros/locais.

Através deste prêmio da GCE, a Fundação Gates cobrirá os custos da viagem e acomodação em São Francisco dos subsidiados para análise piloto das amostras de sua região de origem durante a mentoria intensiva e prática fornecida pela CZ-Biohub. Este período de ensino de 2 semanas incluirá a preparação de amostras bioquímicas para sequenciamento e análise de bioinformática usando a plataforma de software IDseq. Especificamente, o treinamento prático para cientistas laboratoriais incluirá as melhores práticas e padrões para processamento de amostras, extração de DNA e RNA, preparação de biblioteca e análise de dados na plataforma de software IDseq Global. Após a conclusão do treinamento na CZ-Biohub, as equipes de laboratório devem usar o restante do prêmio da GCE principalmente nos seguintes itens: 1) um sequenciador^{1,2} adequado para o ambiente de saúde global, 2) um técnico exclusivo de sequenciamento e 3) reagentes de sequenciamento para a duração do projeto. A combinação de treinamento intensivo com equipamento molecular, equipamento de capital, reagente e suporte de pessoal destina-se a maximizar o potencial de análise sustentável e prospectiva no local de amostras de pacientes ao retornar ao centro/local de origem. Apresentamos uma lista de sequenciadores compatíveis e apropriados para o uso em centros de saúde globais [aqui](#).

Os dados moleculares gerados por cada centro/local global devem ser vinculados e agregados automaticamente ao IDseq para consulta por todas as clínicas participantes e centros/locais associados. Esse método de análise de sequência local, juntamente com a comparação entre centros/locais, poderia servir de modelo para um processo que no final levaria a uma rede de nós de detecção de patógenos que poderia fornecer maior transparência global à distribuição regional de patógenos de maneira exata e oportuna.

Exemplos de insights podem incluir:

- 1) Decifração de casos médicos desconhecidos
- 2) Identificação de novos patógenos
- 3) Detecção de surtos locais
- 4) Caracterização da paisagem local de patógenos, incluindo doenças transmitidas por vetores
- 5) Detecção e classificação de Marcadores de AMR, com potencial para um entendimento de discordância do tratamento com antibióticos
- 6) Atendimento médico e alocação de recursos informados por dados

Estamos procurando especificamente centros/locais que acreditem em abordagens colaborativas e no compartilhamento de dados. Espera-se que os subsidiados estabeleçam parcerias coesas com cientistas e engenheiros e forneçam feedback para ajudar a orientar o desenvolvimento do software de computação em nuvem. Espera-se também que os centros/locais compartilhem dados e colaborem com outros laboratórios na rede.

¹ Reconhecendo que os custos e tarifas de transporte para o sequenciador poderiam prejudicar significativamente o impacto pretendido dos projetos, os subsidiados poderão enviar faturas desses custos à fundação para reembolso.

² Para garantir que o sequenciador continue a ser usado para fins consistentes com os objetivos beneficentes da fundação, poderemos solicitar que os beneficiários, excetuando-se instituições de caridade, universidades e organizações semelhantes, doem os sequenciadores comprados com fundos do GCE para uma instituição de caridade ou universidade após o período de 18 meses do prazo do projeto.

Consideraremos centros/locais que:

- Apresentem um projeto inicial com escopo definido que demonstre por que essa tecnologia fornecerá insights que não são atualmente possíveis.
- Tenham espaço e capacidade para executar amostras em um sequenciador básico e globalmente robusto, uma vez equipado com treinamento, reagentes, sequenciador e um computador de uso exclusivo.
- Tenham acesso consistente à eletricidade e a capacidade de fazer upload de dados pela Internet para um servidor em nuvem designado pelo menos uma vez por dia.
- Estejam dispostos a dar feedback sobre o produto e colaborar com uma equipe de engenharia por meio de videochamadas programadas, e-mail ou outro serviço de mensagens.
- Estejam comprometidos com a ciência aberta, preprints (pré-impressão) e compartilhamento de dados.
- Já possuem, ou podem adquirir rapidamente, a aprovação necessária do Conselho de Revisão Institucional (IRB) para o compartilhamento de sequências de DNA e RNA de patógenos de pacientes.
- Incluam pacientes neonatais e infantis como uma porcentagem substancial da amostragem geral
- Sejam representativos de regiões geográficas maiores

Não consideraremos centros/locais que:

- Não articulem como utilizarão o valor do sequenciamento de última geração para melhorar os resultados de saúde.
- Estejam interessados exclusivamente no Sequenciamento Completo do Genoma
- Não pretendam compartilhar seus dados e descobertas de patógenos.
- Tenham acesso extremamente limitado à internet.
- Estejam limitados a amostras armazenadas anteriormente, sem potencial substancial para coleta de amostra prospectiva.