

# 中国大挑战

## 全球健康新的干预方案

### 提案征集

#### 范围

在这个新的大挑战计划下，我们所要寻求的是原创的、具有革新性和创新性的，以改善严重地影响全球最贫穷地区人口的传染性疾病的感染、发展和传播方面的疫苗和治疗方案。为了这一目标，比尔及梅琳达盖茨基金会（盖茨基金会）与中国国家自然科学基金委员会（基金委）将资助不超过六个中外共同合作的研究项目。这些项目资助的时间将为期四年，金额不超过一百万美元。其中盖茨基金会将资助和管理合作项目外方的部分，基金委将资助和管理合作项目中方的部分。

#### 背景

疫苗是防止、控制和消灭传染病全球健康行动的重要基石。这在消灭天花的行动和目前正在进行的消灭脊髓灰质炎的努力中得到了很好的印证。但是，很多全球重要的疾病还缺少非常有效、安全并且能产生长期免疫力的疫苗。

近几年，疫苗疗法在知识和技术方面取得了重大的进展，包括在探寻保护性抗原结构，明确在细胞和分子层面的抗原的宿主免疫应答，以及在相关组织内对靶目标引发保护性免疫反应等方面。这些工具能使我们研发出针对这些疾病所缺少的有效疫苗。

抗生素和抗病毒疗法对传染病的治疗以及许多疾病的控制乃至彻底消灭也都是非常重要的。但是对影响到全球最贫穷人口的许多疾病的治疗还远远不够。对某些疾病还完全没有治疗的方法，对其它疾病的治疗要么是费用非常昂贵，有严重的副作用，要么就是在有几种感染同时存在的情况下有用药禁忌。还有一些疾病的治疗过程冗长或者很复杂，患者用药依从性不好，而会导致耐药性的产生。

对许多疾病来说，通过使用联合疗法能够避免耐药性的出现。但是这些联合疗法也许会非常昂贵，或者难以制剂，并且在耐药性持续出现时必须发明新的药物。这样就需保持长期地进行昂贵且耗时的药物的开发、认证、优化和生产过程。我们需要有效的方法来发明和分析新的化学多样性。我们需要新的方法来开发新药，来克服由于病原体的改变导致的药物无效，来延长抗微生物药物的有效生命周期并且能降低治疗失败的频率。最后，我们需要敏感度高而且可靠的检测方法来确定在适当的环药物在靶标的病原体或宿主目标内的有效性。

#### 靶标疾病及病原体

鉴于与基金委和盖茨基金会中已有的投资方向和资助项目需要战略统一的考量，本提案征集将着



限于与全球健康相关的一小部分疾病中新的干预措施。因此，只有提出如下特定适应症的建议书将被列入考虑范围。

## 疫苗

### 我们所寻找的项目

该项挑战的目标在于寻求疫苗新概念和候选疫苗，这些疫苗可作为革新性的工具，预防、控制或消除我们所关注的疾病。利用结构生物学、生物信息学和分子免疫学所取得的新进展，我们尤其关注可诱导病原体非自然免疫的方法，从而实现跨多个菌株、种类或亚种的持久免疫。我们的终极目标是启用某种途径，将最好的疫苗概念和候选疫苗投入临床研究中。疫苗概念范围包括下文所描述的针对全球健康造成危害的病原体中特定的几种，或在大疫苗范围中具有颠覆性的设计，对以下特定的病原体也具有潜在应用价值。

### 靶标病原体

- 人类免疫缺陷病毒——只有提供可持续保护的方法才将被列入考虑范围
- 结核杆菌

### 可被列入考虑范围的选项包括：

- 基于结构的新型免疫原设计理论的应用
- 针对不断进化变异的多种菌株和（或）多菌种或亚种所共有的抗原成分的新策略
- 可预防感染和切断传播途径的新型疫苗
- 基于对靶标微生物借助人类宿主诱导保护性免疫原理的新认识，提出的新疫苗概念、新靶点的研究
- 针对可诱导特定组织或细胞类型的局部和系统免疫的新疫苗研究
- 特别是针对重大基础高危疾病或高感染风险人群设计的新型疫苗
- 可对疫苗进行快速测试，预测疗效的新的实验系统或模型

### 以下情形不列入赞助考虑范围：

- 与上述疾病无关的项目
- 尚无初步证据或假设可证明能产生快速保护效力的抗原研究
- 针对目前已在临床开发中的已知抗原或佐剂在分子通路的研究
- 并非基于明确的假设或基本原理来证明其有更强的性能或并非能超过现有已在研发中的候选疫苗的研究
- 只是对常规解决方法的渐进式改进的研究
- 只是对病原体或人体生物学的基础研究，并无潜在可转化应用可能的研究

## 治疗方法



## 我们寻找的项目：

在这个主题下，我们也希望寻找新的治疗方法，治疗感染性和其它的疾病，解决影响资源匮乏地区人群的不合理的疾病负担。我们对一些针对特定病原体群的治疗方案特别感兴趣，这些病原体群或是病原体生命周期的瓶颈，或是对致病和传播特别重要，但是目前的方案难以治疗。重点领域包括：开发在传统小分子库中不易发现的新的化学多样性，包括使用和优化复杂分子和天然产物的新化学方法；开发和实施现实环境中目标致病菌筛选的方法；利用最新的科学技术进行靶标识别、验证和靶标解析。

## 目标疾病：

- 肺结核
  - 有潜力缩短治疗周期的新药或方法
- 疟疾
  - 恶性疟原虫与间日疟原虫
  - 对肝阶段和配子体有活性的，多阶段有效化合物
- 由以下病原造成的婴儿腹泻：
  - 人隐孢子虫
  - 小隐孢子虫

## 一些可能被支持的方向包括（不仅限于此）：

- 开展能模拟致病菌在宿主自然环境下进行高通量筛选的检定方法
- 针对特别难治病原体的研究，如胞内或非复制型结核、疟原虫休眠子或配子体
- 发展可广泛适用于天然有机化合物和其它复杂分子的优化方法

## 以下情形不列入赞助考虑范围：

- 不是针对上述目标疾病 / 病原体的方案
- 仅对自然产物，提取物或其它化学物质的筛选
- 识别和验证新药物靶标，却无法有明确论据证明对此靶标用药能够填补现有治疗空白
- 对病原体生物学的基础研究，却无法证明这样的研究如何可以迅速转化为一个新的治疗途径
- 旨在提高药物治疗方案依从性的社区干预
- 广谱抗生素或抗病毒化合物的研制

## 大挑战简介

### 定义

“大挑战”是一系列创新激励倡议的集合，旨在帮助最需要的人群解决全球卫生和发展领域的关键问题。“大挑战”计划希望设立一系列项目，让各项目间采用互补性的方法，共同涵盖多种类型的创新，如生物研究创新、卫生技术和产品研发创新、服务提供创新及行为改变创新。因此，通过建立并实施“大挑战”计划，基金会希望：





- 让多学科背景的科研人员参与进来，包括传统意义上不属于“大挑战”计划传统相关领域的科研人员。
- 鼓励来自盈利机构、非政府组织、学术研究机构、卫生研究机构、基金会及社会团体的科研人员建立合作伙伴关系。

## 历史

迄今，许多合作资助方通过“大挑战”计划加速科研、扩大资助网络及涵盖多项主题的研究合作伙伴关系网络。以下是“大挑战”计划建立与发展过程中的部分里程碑事件：

- 2003年，比尔及梅琳达·盖茨基金会发起[“全球卫生大挑战计划”](#)，该计划是美国一项由多捐助伙伴支持的研究倡议，资助总额达4.5亿美元。2007年，基金会发起[“探索大挑战计划”](#)，为探索性的科研项目提供小额初期赠款，以加速其研发进程。
- 2010年，加拿大政府发起[“加拿大大挑战计划”](#)，通过多项资助计划，为中低收入国家及加拿大本国的全球卫生领域科研人员提供支持。
- 2011年，美国国际开发署发起[“发展大挑战计划”](#)，通过多项资助计划，将“大挑战”计划应用到多个新领域，如农业发展、儿童阅读等。
- 2012年，盖茨基金会和巴西政府共同发起[“巴西大挑战计划”](#)。目前，该合作伙伴关系通过“探索大挑战计划”和“减少早产负担计划”资助巴西科研人员。
- 2013年，盖茨基金会和印度政府共同发起[“印度大挑战计划”](#)。目前，该合作伙伴关系通过“探索大挑战计划”、[“通过农业和营养实现健康成长计划”](#)及[“改造厕所”](#)资助印度科研人员。
- 2015年，[非洲科学院](#)和[非洲发展新伙伴计划](#)发起[“非洲大挑战计划”](#)。该计划将基于“大挑战”计划在印度、巴西和南非取得的全球佳绩的基础上，由比尔及梅琳达盖茨基金会、“加拿大大挑战计划”和美国国际开发署提供支持“非洲大挑战计划”的资金。
- 2015年，盖茨基金会和中国[国家自然科学基金委员会](#)共同发起“中国大挑战计划”，该合作伙伴关系致力于资助中国与其他国家科研人员之间的在传染性疾病领域的合作。