

探索大挑战第十五轮 2015 年 2 月

通过噬菌体介导的微生物菌群工程解决新生儿和婴儿的肠道健康问题

机遇：

越来越多的证据表明，幼年的肠道功能健康对成年身体健康起着重要的作用。在环境性肠病的发展过程中会诱发慢性营养不良和慢性或反复肠道感染，¹进而导致发育迟缓。^{1,2} 这种病症通常有线性生长速度降低的特点，在发展中国家不均衡地盛行，它与各种病理相关，包括对口服疫苗没有反应、认知受损、代谢疾病和跨代围产期发病。^{1,3,4}

此外，新生儿和婴儿的肠道微生物菌群在肠道健康、乃至儿童发育方面起着重要作用，这一点日益明显。例如，有研究支持肠道微生物菌群的作用，这些研究发现经历不同生活事件的儿童，如：母乳与配方奶、剖宫产与顺产以及接触致病原环境（包括导致腹泻的环境），其微生物菌群有着显著的差异。⁵ 此外，微生物菌群影响肠道健康的机制包括免疫信号传导、毒素释放、营养利用和肠壁物理性质调节（包括粘膜屏障功能和肠壁完好性）。^{5,6}

虽然当前正努力解决影响肠道功能的外部因素（如：卫生、提倡纯母乳喂养和使用益生菌营养品），但是难以通过这些方式进行基于假设的、合理、积极且有针对性的肠道微生物菌群干扰。使用抗生素虽然可以成功地治疗许多急性致病细菌感染的发展，但是会导致抗生素耐药性，且难以在资源贫乏的环境下提供，常常还会杀死肠道益生菌群。因此，我们征求一种创新方式来控制和评估新生儿和婴儿的肠道微生物菌群，尤其侧重于减少资源贫乏情况下的环境性肠病。

挑战：

精准的肠道微生物菌群工程需要了解宿主和微生物菌群的各种相互作用，包括种群变化、对营养利用和信号传导的深入了解，疾病发展以及这种复杂的生态系统在干扰下的稳定性。可以开发一种对新生儿和婴儿自身的微生物菌群进行针对性干扰的工具，从而进行此类研究。如果考虑需要有针对性但积极（抗耐受性）地干扰该系统，同时对宿主没有或仅有有限负面影响的治疗，这些挑战就更加艰巨。

基于噬菌体的策略可以解决以上许多挑战，因为它们针对致病原，不会与真核细胞直接接触。此外，还有些方法能在一定程度上延缓所引入噬菌体的细菌耐受性发展，从而使干预有可能实现。然而，大多数旨在开发噬菌体疗法的研究在现代抗生素出现后就停止了。比尔及梅琳达·盖茨基金会将此次征集视为一次机会，利用数十年的生物科技进步，包括高通量测序，基因合成、先进组学和系统生物学，来开发基于噬菌体的新工具，从而通过健康的肠道微生物菌群来探查、修正并最终扶持健康的肠道功能，即：营养和化学治疗法的补充手段。

我们期待的提案：

本主题的目标是支持各个阶段的噬菌体介导策略开发，这些策略针对两岁以下儿童进行微生物菌群工程，作为降低资源贫乏地区环境性肠病病例数量的手段。早期阶段的提案可为：使用噬菌体开发肠道健康细菌决定因子的动态模型，包括：靶向杀灭肠道内的某种菌株或若干类菌株，滴定确定从适度减少到完全消灭靶株的治疗功效，以及对微生物菌群如何就这种干扰作出反应进行同

步监测并建模。应用提案如：在相关模型中检验某种噬菌体干预，并根据机械模型开发治疗，该模型需考虑药物动力学、传输特性、微生物菌群变化、信号传导、炎症等。

我们会考虑资助的提案示例。

- **符合以下若干条件的系统级方法将给予特别关注。**
- 针对致病原的噬菌体或噬菌体鸡尾酒的选择和/或工程；
- 延缓病原微生物对所引入噬菌体的耐受性发展的策略；
- 调节/优化噬菌体在新生儿和/或婴儿肠道内的持久性和/或功效；
- 旨在使用噬菌体来了解微生物菌群与宿主健康和致病原之间的基本机理和/或变化原理（尤其是在突发情况下）的研究
- 为噬菌体建模和功效研究开发相关动物模型；
- 开发能减少或消除肠道内毒素的噬菌体制剂，该功效由噬菌体制剂本身及其所产生的溶菌作用实现；
- 探索噬菌体治疗施用时间、配方和/或途径的研究。

提议必须符合以下所有条件：

- 包含一个明确且可以检验的假设，即：该创新如何显著地改善肠道功能、缓解环境性肠病，或者提供宝贵信息，使今后的策略实现以上目的；
- 提供每个部分的明确衡量和评估计划提纲；
- 与新生儿或婴儿（两岁以下）肠道相关；
- 与发展中国家相关，尤其是在成本方面。包括制备、交付、稳定性和施用成本等；
- 涉及使用改造噬菌体或基因疗法的策略必须包含如何突破监管障碍的探讨。

以下提案恕不考虑：

- 与发展中国家没有直接关联的提案；
- 没有明确阐述且可检验的假设和衡量指标的设想；
- 文献评论或市场研究；
- 仅在现有技术的基础上稍作改进；
- 所针对的疾病并非与环境性肠病直接相关的设想；
- 仅针对生物伦理学和/或监管问题的研究。有意致力于这些方面研究的申请人应考虑与其他人合作；
- 仅提出筛选或选择提议的申请；
- 与噬菌体无关的策略；
- 旨在杀灭致病原，但没有考虑 (1) 微生物菌群变化，(2) 耐受性的演进以及 (3) 肠道功能后果的策略；
- 广谱抗菌策略；
- 相关成功指标不能在“探索大挑战”第一阶段奖金范围内（18 个月 100,000 美元）证实的构想；
- 仅仅是基础设施或能力培养举措；
- 与本主题目标没有明确相关性的基础研究。

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). (《MAL-ED项目：了解资源贫乏环境下的婴儿/儿童肠病原体、营养不良、肠道生理、生长、认知发育和免疫应答之间关系的跨国多学科方法》)
2. Korpe, P. S. & Petri, W. A. Environmental enteropathy: Critical implications of a poorly understood condition. *Trends in Molecular Medicine* **18**, 328–336 (2012). (《环境性肠病：一种不甚了解的病症的关键并发症》)
3. Prendergast, A. J. & Humphrey, J. H. The stunting syndrome in developing countries. *Paediatr. Int. Child Health* **34**, 250–265 (2014). (《发展中国家的发育迟缓综合征》)
4. Haque, R. *et al.* Oral polio vaccine response in breast fed infants with malnutrition and diarrhea. *Vaccine* **32**, 478–482 (2014). (《母乳喂养、营养不良且腹泻的婴儿对口服脊髓灰质炎疫苗的应答》)
5. Groer, M. W. *et al.* Development of the preterm infant gut microbiome: a research priority. *Microbiome* **2**, 38 (2014). (《早产儿肠道微生物菌群发展：优先研究》)
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). (《关于儿童营养不良的起源和包括肠道微生物菌群在内的营养干预的发展观点》)

ⁱ粪口传播导致的肠炎症、上皮面积减少、吸收能力下降和肠绒毛变钝。通常无症状。⁶