

Promoção da saúde intestinal de bebês e recém-nascidos por meio da engenharia do microbioma mediada por bacteriófagos

Oportunidade:

Existem indícios crescentes de que uma função intestinal saudável na primeira infância desempenha um papel importante no bem-estar da vida adulta. A desnutrição crônica, bem como infecções intestinais crônicas ou de repetição, estão relacionadas com o desenvolvimento de enteropatia ambiental,¹ que por sua vez está ligada ao desenvolvimento de déficit de estatura.^{1,2} Este problema, geralmente caracterizado por uma taxa de crescimento linear reduzida, tem uma prevalência desproporcional nos países em desenvolvimento e está associado a inúmeras patologias, tais como falta de resposta a vacinas orais, déficit cognitivo, doenças metabólicas e morbidade perinatal transgeracional.^{1,3,4}

Está ficando cada vez mais claro que o microbioma intestinal dos bebês e recém-nascidos tem um papel importante na saúde intestinal e, portanto, no desenvolvimento da criança. O papel do microbioma intestinal é corroborado, por exemplo, por estudos que identificaram grandes discrepâncias entre o microbioma de crianças que tiveram experiências de vida diferentes, como alimentação por leite materno ou fórmula, nascimento por cesariana ou vaginal, bem como exposição ambiental a patógenos, como os causadores de diarreia.⁵ Além disso, os mecanismos pelos quais o microbioma pode afetar a saúde intestinal incluem sinalização imune, liberação de toxinas, uso de nutrientes e modulação da natureza física da parede intestinal (incluindo a função da barreira mucosa e integridade da parede).^{5,6}

Apesar de todos os esforços para controlar os fatores exógenos que afetam a função intestinal (por ex., saneamento, promoção da amamentação exclusiva e administração de nutrientes probióticos), é difícil, por meio dessas medidas, provocar uma alteração do microbioma intestinal que seja racional, robusta, específica e baseada em hipóteses. Embora eficaz para tratar a progressão de muitas infecções bacterianas patogênicas agudas, o uso de antibióticos pode levar à resistência a esses medicamentos, é difícil de implementar em ambientes com poucos recursos e muitas vezes destrói também os micróbios intestinais probióticos. Estamos buscando, portanto, uma nova maneira de manipular e avaliar o microbioma intestinal de bebês e recém-nascidos com foco na diminuição da enteropatia ambiental em ambientes com poucos recursos.

O desafio:

Uma engenharia precisa do microbioma intestinal exige um entendimento das interações entre o microbioma e o organismo do bebê, da dinâmica populacional, do uso e sinalização de nutrientes, da progressão da doença e da estabilidade de um ecossistema tão complexo no caso de uma perturbação. Esses estudos podem tornar-se possíveis graças ao desenvolvimento de uma ferramenta que possibilite a alteração específica de comunidades nativas de microbiomas em bebês e recém-nascidos. Esses desafios ganham uma importância ainda maior quando consideramos o tratamento, que exige

alterações específicas e robustas do sistema, tendo ao mesmo tempo um impacto limitado ou não prejudicial sobre o organismo da criança.

As estratégias baseadas em bacteriófagos podem enfrentar muitos dos desafios acima, na medida em que são específicas para determinados patógenos e não interagem diretamente com as células eucariotas. Além disso, pode haver maneiras de mitigar o desenvolvimento da resistência bacteriana a bacteriófagos introduzidos a ponto de tornar uma intervenção como essa plausível. No entanto, a maioria das pesquisas voltadas para o desenvolvimento de terapias com bacteriófagos foi interrompida com o advento dos antibióticos modernos. *A Fundação Bill & Melinda Gates vê esse momento como uma oportunidade para alavancar décadas de progresso em biotecnologia, em áreas como sequenciamento de alto desempenho, síntese genética, genômica e proteômica avançadas e biologia de sistemas, a fim de desenvolver uma nova ferramenta baseada em bacteriófagos para sondar, modificar e em última instância promover uma função intestinal saudável por meio de um microbioma intestinal saudável – de forma a complementar abordagens nutricionais e quimioterapêuticas.*

O que buscamos:

O objetivo deste tópico é apoiar todos os estágios de desenvolvimento de estratégias mediadas por bacteriófagos para engenharia de microbioma em crianças abaixo de dois anos de idade como meio de reduzir os casos de enteropatia ambiental em contextos de baixos recursos. Um exemplo de uma proposta em estágio mais inicial seria o uso de bacteriófagos para desenvolver um modelo dinâmico para os determinantes bacterianos da saúde intestinal. Isso poderia incluir, por exemplo, a destruição dirigida de cepas ou classes de cepas bacterianas específicas no intestino, graduando a eficiência do tratamento entre redução moderada até eliminação completa de cepas específicas. O desafio também inclui o monitoramento e modelagem concomitantes de como a comunidade microbiana responde a esse ataque. Um exemplo de uma proposta mais aplicada seria testar uma intervenção de bacteriófagos num modelo relevante, em que o tratamento seria desenvolvido com base num modelo mecanicista que considera a farmacocinética, as características de administração, a dinâmica do microbioma, a sinalização, a inflamação etc.

Exemplos que poderiam receber financiamento:

- **Abordagens de sistema, que atendam vários dos critérios abaixo, serão alvo de interesse especial.**
- Seleção e/ou engenharia de bacteriófagos para patógenos específicos ou coquetéis de bacteriófagos;
- Estratégias para mitigar o surgimento de resistência de patógenos microbianos a bacteriófagos introduzidos;
- Modulação/otimização da persistência e/ou eficácia de bacteriófagos no intestino do bebê e/ou recém-nascido;
- Estudos focados no uso de bacteriófagos para entender os princípios mecanicistas e/ou dinâmicos por trás da saúde e doença do microbioma e organismo principalmente em situação de perturbação aguda;
- Desenvolvimento de modelos animais relevantes para modelagem de bacteriófagos e estudos de eficácia;
- Desenvolvimento de preparações de bacteriófagos que reduzam ou eliminem a exposição do intestino a endotoxinas, tanto como resultado da preparação quanto da lise bacteriana;

- Estudos que investiguem o momento, a formulação e/ou via de administração de terapias com bacteriófagos.

As propostas devem obrigatoriamente:

- Apresentar uma hipótese clara e testável de como a inovação irá, de maneira mensurável, melhorar a função intestinal, mitigar a enteropatia ambiental ou fornecer informações que possibilitem estratégias futuras
- Traçar uma mensuração e um plano de avaliação claros para cada componente;
- Ser relevante para o intestino do recém-nascido ou bebê (com menos de dois anos);
- Ser relevante para os países em desenvolvimento, principalmente em termos de custos. Isso inclui o custo de preparação, entrega, estabilidade, administração etc;
- Estratégias envolvendo o uso de bacteriófagos manipulados por engenharia ou terapia genética devem incluir uma discussão sobre como superar barreiras regulatórias.

Não será oferecido financiamento para:

- Ideias que não sejam diretamente relevantes para países em desenvolvimento;
- Ideias sem uma métrica e hipótese claras e testáveis;
- Revisões da literatura ou estudos de mercado;
- Melhoras incrementais de tecnologias existentes;
- Ideias que envolvam doenças não diretamente relevantes para a enteropatia ambiental;
- Estudos somente sobre bioética e/ou questões regulatórias. Os candidatos interessados nessas áreas devem procurar formar parcerias com outros candidatos;
- Propostas que apresentem apenas uma triagem ou seleção;
- Estratégias que não envolvam bacteriófagos;
- Estratégias focadas na destruição de patógenos sem considerar: (1) a dinâmica do microbioma (2) o surgimento da resistência e (3) as consequências na função intestinal;
- Estratégias antibacterianas de amplo espectro;
- Ideias para as quais não possa ser demonstrado um indicador relevante de sucesso dentro do escopo do prêmio GCE Fase 1 (US\$100.000 em 18 meses);
- Iniciativas restritas a infraestrutura ou capacitação;
- Pesquisa básica sem uma relevância clara para os objetivos deste tópico.

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 Inflamação intestinal, redução da superfície epitelial e capacidade de absorção e embotamento das vilosidades intestinais devido a contaminação fecal-oral. Normalmente assintomática.⁶