

**Grand Challenges Explorations, 15ª Ronda**  
**Febrero de 2015**

**Abordar la salud digestiva de recién nacidos y bebés a través de la ingeniería de microbioma mediada por bacteriófagos**

**La oportunidad:**

Cada vez hay más evidencia que indica que una función digestiva sana en los primeros meses de vida juega un papel importante en el bienestar de los adultos. La desnutrición y la infección crónica frecuente del aparato digestivo son factores que contribuyen a la enteropatía ambiental,<sup>1</sup> la cual a su vez contribuye al retraso del desarrollo.<sup>1,2</sup> Esta afección, que generalmente se caracteriza por una tasa de crecimiento lineal reducida, es de predominio desproporcionado en países en vías de desarrollo, y está asociada con numerosas patologías, entre ellas la falta de respuesta a vacunas orales, el deterioro cognoscitivo, las enfermedades metabólicas y la morbilidad perinatal transgeneracional.<sup>1,3,4</sup>

Es cada vez más evidente el importante papel que juega el microbioma en la salud del aparato digestivo en recién nacidos y bebés, y por ende en el desarrollo infantil. El papel del microbioma del aparato digestivo está fundamentado, por ejemplo, en estudios en los que se han identificado grandes discrepancias entre los microbiomas de niños que experimentan distintos eventos en sus vidas, como amamantamiento en lugar de alimentación con fórmula, o cesárea en lugar de parto vaginal, y exposición ambiental a patógenos, incluidos los que causan la diarrea.<sup>5</sup> Asimismo, los mecanismos usados por el microbioma para afectar la salud digestiva incluyen señales del sistema inmunitario, liberación de toxinas, el uso de nutrientes y la modulación de la naturaleza física de la pared digestiva (incluidas la función de la barrera mucosa y la integridad de la pared).<sup>5,6</sup>

Aunque ya se han emprendido labores para abordar los factores exógenos que afectan la función digestiva (por ejemplo, el saneamiento, la promoción de la alimentación exclusiva por leche materna y la administración de nutrientes probióticos), es difícil irrumpir por esos medios en el microbioma de forma específica, sólida, racional y fundamentada en una hipótesis. A pesar de su éxito en el tratamiento del avance de muchas infecciones bacterianas patógenas agudas, el uso de antibióticos puede llevar a la resistencia contra éstos. Además, su aplicación es difícil en entornos de bajos recursos y con frecuencia también mata los microbios probióticos. Por lo tanto, buscamos una forma novedosa de manipular y evaluar los microbiomas digestivos en recién nacidos y bebés, con interés particular en la reducción de la enteropatía ambiental en entornos de bajos recursos.

**El desafío:**

Para la ingeniería de precisión del microbioma digestivo es necesario comprender las interacciones entre los anfitriones y el microbioma, inclusive la dinámica de las poblaciones, la información sobre la mecánica del aprovechamiento y la señalización de nutrientes, el avance de la enfermedad y la estabilidad de un ecosistema tan complejo con respecto a la perturbación. Tales estudios pueden hacerse realidad a través del desarrollo de una herramienta que permitiría la perturbación específica de comunidades nativas de microbiomas en recién nacidos y bebés. Estos desafíos son incluso más críticos cuando se considera el tratamiento, para el cual son necesarias perturbaciones médicas específicas y sólidas del sistema (por ejemplo, "resistente a la resistencia"), mientras que se ejerce a la vez un impacto limitado o ningún impacto negativo sobre el anfitrión.

Las estrategias basadas en los bacteriófagos podrían abordar muchos de los desafíos antes mencionados, ya que estos son específicos para los patógenos y no interactúan directamente con las células eucarióticas. Además, es posible que haya maneras de mitigar el desarrollo de la resistencia bacteriana a los bacteriófagos introducidos, hasta el punto en que una intervención pueda ser factible. Aun así, la mayoría de las investigaciones centradas en el desarrollo de terapias con bacteriófago terminaron con el surgimiento de los antibióticos modernos. *La Fundación Bill & Melinda Gates ve esta convocatoria como una oportunidad para aprovechar décadas de avances en biotecnología, incluida la secuenciación de alto rendimiento, la síntesis de genes, avances en genómica y biología de sistemas, para desarrollar una nueva herramienta basada en bacteriófagos para evaluar, modificar y últimamente fomentar una función digestiva sana mediante un microbioma digestivo sano: uno que complemente los enfoques nutricionales y quimioterapéuticos.*

*Qué estamos buscando:*

El objetivo de este tema es respaldar todas las etapas del desarrollo de estrategias mediadas por bacteriófagos para ingeniería de microbiomas en niños menores de dos años de edad, como un medio para reducir el número de casos de enteropatía ambiental en entornos de bajos recursos. Un ejemplo de una propuesta de una etapa más temprana sería el uso de bacteriófagos para desarrollar un modelo dinámico de los determinantes bacterianos de la salud digestiva. Esto podría incluir, por ejemplo, la eliminación dirigida de cepas de bacterias o clases de cepas de bacterias específicas dentro del aparato digestivo, valorando la eficacia del tratamiento desde la reducción moderada hasta la eliminación total de las cepas objetivo y la monitorización concomitante y el modelado de la forma en que la comunidad microbiana responde a tal perturbación. Un ejemplo de una propuesta más aplicada sería el sometimiento a prueba de una intervención de bacteriófagos en un modelo pertinente, en el cual el tratamiento se desarrollaría con base en un modelo mecanicista que tiene en cuenta la farmacocinética, las características de la entrega, la dinámica del microbioma, las señales, la inflamación, etc.

*Ejemplos de lo que consideraremos para financiación:*

- **Nos interesan especialmente los enfoques a nivel de sistemas que aborden varios de los siguientes criterios.**
- Selección y/o ingeniería de bacteriófagos específicos para patógenos o cócteles de bacteriófagos;
- Estrategias para mitigar la evolución de la resistencia de los patógenos microbianos a los bacteriófagos introducidos;
- Modulación/Optimización de la persistencia y/o la eficacia de los bacteriófagos en el aparato digestivo de los recién nacidos y/o los bebés;
- Estudios que apunten a la utilización de los bacteriófagos para comprender los principios *mecanicistas* y/o dinámicos fundamentales de la salud y la patología del anfitrión del microbioma, en particular bajo perturbación aguda;
- Desarrollo de modelos animales pertinentes para el modelado de bacteriófagos y estudios de eficacia;
- Desarrollo de preparativos de bacteriófagos que reduzcan o eliminen la exposición del aparato digestivo a las endotoxinas, tanto a partir de la preparación de bacteriófagos misma como del lisis bacteriano resultante;
- Estudios que investiguen el término, la formulación y/o la ruta de administración de terapias con bacteriófagos.

Las propuestas **deben cumplir todo lo siguiente:**

- Presentar una hipótesis clara y comprobable de la forma en que la innovación mejorará mensurablemente la función digestiva, mitigará la enteropatía ambiental, o informará o posibilitará futuras estrategias para conseguirlo;
- Exponer una medida y plan de evaluación claros para cada componente;
- Ser pertinente para el aparato digestivo de los recién nacidos o bebés (menores de dos años de edad);
- Ser pertinente para los países en vías de desarrollo, especialmente en lo referente a costos. Esto incluye los costos de preparación, entrega, estabilidad, administración, etc.;
- Las estrategias que impliquen el uso de bacteriófagos o de terapia genética deben incluir un análisis sobre cómo superar barreras regulatorias.

No se considerará lo siguiente al asignar fondos:

- Ideas que no estén directamente relacionadas con países en vías de desarrollo;
- Ideas que no tengan una hipótesis y métricas comprobables claramente expresadas;
- Reseñas bibliográficas o estudios de mercado;
- Mejoras a tecnologías existentes;
- Ideas que aborden enfermedades no relacionadas directamente con la enteropatía ambiental;
- Los estudios que se centren *sólo* en bioética y/o asuntos regulatorios. Los postulantes interesados en estas áreas deben considerar asociarse con otros;
- Las aplicaciones que *sólo* propongan una evaluación o selección;
- Las estrategias que no incluyan bacteriófagos;
- Las estrategias dirigidas a la eliminación de patógenos *sin* consideración de (1) la dinámica de los microbiomas, (2) la evolución de la resistencia, y (3) las consecuencias de la función digestiva;
- Estrategias antibacterianas de amplio espectro;
- Ideas para las cuales no es posible demostrar un indicador pertinente de éxito dentro del alcance de la beca de GCE Fase I (\$100.000 durante 18 meses).
- Iniciativas que solamente aborden la infraestructura o la creación de capacidades.
- Investigación básica que no tenga una relevancia clara para los objetivos de este tema.

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).

---

<sup>i</sup> Inflamación intestinal, reducción del área de superficie epitelial y de la capacidad de absorción, y aplanamiento de los vellos intestinales debido a contaminación fecal-oral. A menudo es asintomático.<sup>6</sup>