

将分子检测纳入疟疾控制计划的新方法

探索大挑战第二十六轮

2020 年 10 月

机遇

作为比尔和梅琳达·盖茨基金会的工作人员，我们相信在一代人的时间范围内消灭疟疾是可能的。我们认识到，为了实现这一目标，国家疟疾控制计划（NMCP）必须能够使用及时、高质量的数据来指导其疟疾战略规划、决策、计划实施和评估过程。在我们努力保持最近 15 年疟疾控制发病率下降趋势的同时，这种“将数据付诸行动”的概念变得比以往更加重要。

我们将数据付诸行动的愿景是一种分层并在亚国家级量身定制的方案，最近得到世卫组织疟疾政策咨询委员会（MPAC）的认可。第一步将使用多种数据源（从地理空间数据到流行病学数据）来定义一个国家内的地区级分层。接下来将其他数据类型用作数学模型的输入值，这些数学模型输出能在给定资源范围内最大程度地减少疟疾负担的最佳干预措施。分层和亚国家级量身定制方案的成功在很大程度上取决于基础数据，这些数据并不一定总是完整、高质量和/或及时的数据。因此，我们将探索新的数据流，这些数据流可能会加深我们对促使疟疾流行病学变化因素的理解，也可以用于优化建模干预措施的选择。这些新的数据流之一是来自疟疾分子检测的血清、遗传和/或基因组数据。

疟疾分子检测（MMS）是一个笼统的术语，它描述了分子生物学方法的使用，从血清学到基因分型再到全基因组测序（WGS），从而对寄生虫和/或载体种群进行研究，以便获得流行病学方面的可操作信息。MMS 不包括以研究为导向的遗传和基因组研究，例如使用基因组学研究寄生虫或蚊子生物学的研究。与此相反，其重点在于那些可以直接影响疟疾控制政策和实践的分析。除了使用的实验室技术外，MMS 还包括处理、解读和共享结果数据所需的生物信息学工具和资源。

挑战

MMS 领域的最初工作侧重于方法开发和概念验证的试点研究。现在，各种工具和分析已经日趋成熟，基础设施已经准备就绪，并且取得成果的时间也大大缩短，这意味着 MMS 开始影响计划规划和执行。在疟疾消除环境中，遗传学已用于疟疾输入的重点研究。在负担较重的环境中，MMS 用于可视化抗疟药物抗性标记物的时空分布、影响治疗指南，并跟踪不同干预措施对寄生虫遗传多样性的影响，作为传播强度的替代指标。

2019 年 6 月，世卫组织举行了一次关于寄生虫和载体遗传及基因组数据在疟疾检测中的作用的[技术磋商会](#)（[研讨会报告](#)），来自 MMS 社区的研究和规划方面的利益相关方聚集在一起，其目标是确定那些已有足够证据来推荐常规用于疟疾控制和消除的 MMS 用例，以及那些需要更多上游研究以便为将来的建议建立更广泛证据基础的 MMS 用例。

已准备就绪或基本准备就绪（以星号*标记）的用例清单包括：

- 检测耐药性：监测耐药性分子标记物的发生率/频率，以便为干预措施选择、治疗指南和检测提供信息
- 检测 hrp2/3 缺失：监测影响 RDT 效力的 hrp2/3 缺失的发生率/频率，以便为诊断选择提供信息
- 评估抗药性基因流：确定抗药性标记物的来源，并监测其在各地区和寄生虫种群中/之间的传播，以便为围绕干预措施选择、治疗指南和检测的遏制策略和地区性政策提供信息*
- 预测新出现的耐药性：检测阳性选择的特征，提示出现新出现的耐药性，以便为干预措施选择、治疗指南和检测提供信息*
- 确定本地传播：确定高传播集中地区和感染群体，以便为资源部署提供信息*
- 区分本地和输入病例：在消除环境中，将病例分类为输入病例或其他病例，以便进行病例调查和消除认证*
- 重新构建传播链：阐明影响持续传播模式的因素（例如季节性、移民、无症状病例和高度传染性个体），以便为干预选择、资源部署、检测和病例研究提供信息*
- 确定寄生虫种群的连通性：评估由于寄生虫种群的联系而在各地区之间传播的联系程度，从而为规划和资源部署提供信息*
- 调查基因驱动目标场所的等位基因变异：确定野生种群中是否存在可阻止 CRISPR 场所识别的 SNP，以便优化基因驱动放行规划*

随着 MMS 从学术机构的概念验证工作过渡到 NMCP、卫生部和国家公共卫生研究院的实际操作，所面临的挑战在于在开展工作时让国家计划和疟疾决策者参与，并且使他们能够积极理解和使用其数据进行程序化决策。

因此，本次征集的目的是确定新的和创新的方法，将疟疾分子检测纳入疟疾流行国家的疟疾检测和计划决策中。

我们期待的提案：

我们期待具有创新性的提案，这些提案将使用 MMS 数据，使 NMCP 能够为其国家和亚国家层面的检测工作、国家战略规划和/或干预措施提供信息。这些提案可以包括下列内容：在 NMCP 内或与 NMCP 密切相关的机构中建立或扩展实验室、生物信息学和数据解读能力；创建或实施用于交流和共享寄生虫和/或载体分子检测数据的工具；和/或在具有 MMS 能力的团体与 NMCP 合作伙伴之间建立合作关系。提案应针对上文确定的已经准备好或基本准备好进行计划部署的用例。我们不需要申请人为研究目的生成 MMS 数据；相反，本次征集的目的是支持将 MMS 方法应用于 NMCP、卫生部或类似机构内的常规疟疾检测和规划中。

尽管我们欢迎来自世界各地的申请人，但我们特别感兴趣来自高负担疟疾地区的申请人的提案。所有提案都必须包括疟疾流行国家的主要研究者或合作研究者。

获选提案应：

- 说明在其所在地区使用 MMS 数据的理由和潜在益处
- 针对上述“挑战”部分中概述的一个或多个用例
- 包括来自 NMCP、卫生部（MOH）、负责该国家/地区疟疾控制的政府机构或医疗保健提供者的代表
- 说明如何将该项目产生的 MMS 信息与 NMCP、MOH 和其他主要利益相关者共享

将会考虑资助的提案如：

- 与 NMCP 合作实施或扩大针对 hrp2/3 缺失和/或抗疟疾耐药性标记物检测的实验室检测方法
- 开发网络界面或报告工具，以便与没有基因组学/生物信息学经验的利益相关者交流分子数据
- 创建 MMS 数据的生物信息学工作流程，从 fastq 文件到以用户友好的方式汇总分析结果的可读报告
- 制定和实施培训计划，以使 NMCP 工作人员熟悉 MMS 数据的使用和解读

以下提案恕不考虑：

- 没有包含来自疟疾流行国家的研究者的提案
- 没有包含与 NMCP、卫生部或所在国家/地区负责疟疾检测和控制的其他机构有明确合作关系的提案
- 没有表明结果将如何对相关 NMCP、卫生部或其他机构的疟疾决策立即产生影响的提案