

말라리아 통제 프로그램에 분자 감시를 통합하는 새로운 접근법

제26차 웅대한 도전과제 탐구 대회 (Grand Challenges Explorations 26)

2020년 10월

기획

빌 & 멀린다 게이츠 재단에서, 우리는 한 세대 내에 말라리아를 박멸할 수 있다고 믿습니다. 우리는 이를 달성하기 위해서는, 국가 말라리아 통제 프로그램(National Malaria Control Programs, NMCPs)이 시기적절한 고품질 데이터를 사용하여 말라리아 전략 계획, 의사결정, 프로그램 실행, 및 평가를 알릴 수 있는 권한이 있어야 한다는 것을 인정합니다. 우리가 지난 15년 동안 말라리아를 통제하여 이룩한 발병률 감소세를 유지하기 위해 노력함에 따라, 이런 '데이터에서 실행으로' 개념이 그 어느 때보다도 중요한 것이 되었습니다.

WHO의 말라리아 정책 자문위원회(Malaria Policy Advisory Committee, MPAC)에서 최근에 지지한 '데이터에서 실행으로'에 대한 우리의 비전은 계층화 및 지역적 맞춤화 가운데 하나입니다. 첫 번째 단계에서는, 지리공간에서 전염병학 데이터에 이르기까지, 다수의 데이터 출처를 사용하여 한 국가 내에서 지역-수준의 계층을 정의합니다. 다음으로, 추가 데이터 유형을 일정 자원 규모 내에서 최대 말라리아 부담 감소를 초래하는 최적의 중재 패키지를 출력하는 수학 모델에 입력하는 데이터로서 사용합니다. 계층화 및 지역 맞춤화의 성공은 기저 데이터에 크게 좌우되며, 이런 기저 데이터가 항상 완전하고, 고품질이며/이거나 시기적절한 것은 아닐 수 있습니다. 따라서 우리는 말라리아 전염병학의 변화를 추동하는 요인을 더 잘 파악할 수 있거나 모델링된 중재 선택을 최적화하는 데 사용할 수도 있는 새로운 데이터 스트림을 탐구하고 있습니다. 이러한 신규 데이터 스트림 중 하나가 말라리아 분자 감시에서 유래하는 혈청학적, 유전학적, 및/또는 유전체 데이터입니다.

말라리아 분자 감시(Malaria Molecular Surveillance, MMS)는 전염병학상으로 실행 가능한 정보를 도출하기 위해 혈청학에서 유전형 분석 내지 전장 유전체 해독에 이르기까지 분자생물학 접근법을 사용하여 기생충 및/또는 벡터 개체군을 조사하는 방식을 일컫는 포괄적 용어입니다. 유전체학을 사용하여 기생충이나 모기 생물학을 연구하는 등의, 연구-중심의 유전학 및 유전체 조사는 MMS에 포함되지 *않습니다*. 그보다는, 말라리아 통제 정책과 실행에 직접적으로 영향을 미칠 수 있는 분석에 중점을 둡니다. 사용되는 실험실 기법 외에도, MMS에는 결과 데이터를 처리, 해석, 및 공유하는 데 필요한 생물정보학 도구 및 자원도 포함됩니다.

도전과제

MMS 기간의 초기 작업은 방법 개발과 개념 증명 시범 연구에 중점을 두었습니다. 이제, 도구와 분석이 충분히 발달하고, 기반시설이 갖춰졌으며, 결과가 나오는 시간이 훨씬 짧아졌는데, 이는 MMS가 프로그램 계획 및 실행에 영향을 미치기 시작한다는 것을 의미합니다. 말라리아 퇴치 환경에서, 유전학은 말라리아 이입에 대한 집중 조사에 배치되었습니다. 말라리아 부담이 더 높은 환경에서, MMS는 치료 지침에 영향을 미치는 항말라리아성 약물 내성 마커의 시공간적 확산을 시각화하고, 전염 강도를 대리 측정할 수 있는 기생충의 유전적 다양성에 서로 다른 중재가 어떤 효과를 미치는지를 추적하는 데 사용됩니다.

2019년 6월에, 말라리아 감시에서 기생충 및 벡터 유전과 유전체 데이터가 맡은 역할에 대해 WHO 기술 협의회가 개최되었고 ([워크숍 보고서](#)), MMS 커뮤니티의 이해관계자들이 (연구 분야와 프로그램 분야 양쪽 모두의 이해관계자들이) 말라리아 통제 및 퇴치를 위해 통제적 사용을 권장하기에 충분한 증거가 존재하는 MMS 사용 사례, 그리고 향후 권장사항을 위한 더 광범위한 증거 기반을 생성하기 위해 더 상층의 연구가 필요한 MMS 사용 사례를 알아볼 목적으로 모였습니다.

프로그램 배치를 위해 준비되었거나 거의 준비된(*표로 표시) 사용 사례 목록에는 다음이 포함됩니다.

- 약물 내성 검출: 약물 내성의 분자 마커의 출현/빈도를 모니터링하여 중재 선택, 치료 지침 및 감시를 알림
- hrp2/3 결손 검출: RDT 효능에 영향을 미치는 hrp2/3 결손의 출현/빈도를 모니터링하여 진단 선택을 알림
- 약물 내성 유전자 유동 평가: 약물 내성 마커의 기원을 판단하고 지역 및 기생충 개체군 내/간 확산을 모니터링하여 중재 선택, 치료 지침, 및 감시에 대한 억제 전략 및 지역 정책을 알림*
- 최근 생겨난 내성 예측: 최근 생겨난 내성을 암시하는 양성 선택의 특징을 검출하여 중재 선택, 치료 지침, 및 감시를 알림*
- 현지 전염 식별: 전염성이 높은 집중 구역과 감염 클러스터를 식별하여 자원 배치를 알림*
- 현지 사례와 유입된 사례 구분: 말라리아 퇴치 환경에서, 사례 조사와 퇴치 인증을 위해 사례를 유입되거나 그렇지 않은 것으로 분류*
- 전염 사슬 재구성: 전염 지속 패턴에 기여하는 요인(예: 계절성, 이주자, 무증상 사례, 및 전염성이 높은 개인)을 자세히 설명하여 중재 선택, 자원 배치, 감시, 및 사례 조사를 알림*
- 기생충 개체군의 연결성 판단: 연계된 기생충 개체군 때문에 지역 간 전염이 연계된 정도를 평가하여 프로그램 계획 및 자원 배치를 알림*
- 유전자 드라이브 대상 부위에서 대립 유전자 변이 조사: CRISPR 부위 인식을 방해하는 SNP가 야생 개체군에 존재하는지 여부를 판단하여 유전자 드라이브 방출 계획을 최적화함*

MMS가 교육 기관에서의 개념 증명 활동에서 NMCP, 보건부, 및 국립 공중보건 기관의 운영이라는 현실로 전환되면서, 국가 프로그램과 말라리아 관련 의사결정권자를 끌어들이고 이들에게 데이터를 적극적으로 이해하고 사용하여 프로그램에 따른 의사결정을 내릴 수 있는 권한을 부여하는 방식으로 일을 시행하는 것에는 난관이 놓여 있습니다.

따라서 이번 요청의 목적은, 말라리아 발병 국가에서 말라리아 분자 감시를 말라리아 감시 및 프로그램에 따른 의사결정에 통합시키는 새롭고도 혁신적인 접근법을 알아내는 것입니다.

우리의 목표:

우리는 NMCP가 국가 및 지역 감시 노력, 국가 전략 계획, 및/또는 중재 시행을 알릴 수 있게 되는 수단으로서 MMS 데이터를 사용하는 혁신적인 제안을 찾고 있습니다. 여기에는 NMCP 내에서 또는 NMCP와 밀접하게 연계된 기관에서 실험실, 생물정보학, 및 데이터 해석 역량을 발휘하거나 확장하는 제안; 기생충 및/또는 벡터 분자 감시 데이터를 전달하고 공유하는 도구를 만들어 내거나 제공하는 제안; 그리고/또는 MMS 역량을 갖춘 집단과 NMCP 파트너 간의 관계를 구축하는 제안이 포함될 수 있습니다. 제안서는 위에서 알아본 사용 사례로서 프로그램 배치를 위해 준비되었거나 거의 준비된 사용 사례를 대상으로 해야 합니다. 우리는 제안서 제출자가 연구 목적으로 MMS

데이터를 생성하는 것을 원하지 않습니다. 이번 요청의 의도는 그것이 아니라, NMCP, 보건부, 또는 이와 유사한 조직체 내에서 MMS 접근법을 통제적 말라리아 감시 및 계획에 적용하는 것을 지원하는 것입니다.

우리는 전 세계에서 제안 요청에 응한 참여자들을 환영하지만, 말라리아 부담이 높은 환경에서 일하는 참여자들의 제안에 특히 관심이 있습니다. 모든 제안에는 말라리아가 발병하는 국가 출신의 책임 연구자 또는 공동 연구자가 포함되어야 합니다.

수상 제안서는 다음과 같아야 합니다.

- 그들의 환경에서 MMS 데이터를 사용하는 근거와 잠재적 이점을 설명해야 함
- 위의 '도전과제' 섹션에 약속된 사용 사례들 중 하나 이상을 다루어야 함
- NMCP 담당자, 보건부(Ministry of Health, MOH) 담당자, 해당 국가/지역의 말라리아 통제를 책임지는 정부 기관이나 의료 서비스 제공자를 포함해야 함
- 프로젝트에서 유래하는 MMS 정보를 NMCP, MOH 및 기타 주요 이해관계자와 공유하는 방법을 서술해야 함

자금지원 대상으로 고려될 연구 작업의 몇 가지 예:

- NMCP와 협력하여 hrp2/3 결손 및/또는 항말라리아성 약물 내성 마커 감시를 위한 실험실 분석을 실행하거나 확장함
- 유전체학/생물정보학에 경험이 없는 이해관계자에게 분자 데이터를 전달하기 위한 웹 인터페이스 또는 보고 도구를 개발함
- fastq 파일에서 사용자 친화적인 방식으로 분석 결과를 요약하는 읽기 쉬운 보고서로 옮겨가는, MMS 데이터에 대한 생물정보학 워크플로를 생성함
- NMCP 직원을 MMS 데이터를 사용하고 해석하는 데 익숙하게 하는 교육 프로그램을 개발하여 시행함

우리는 다음에 대하여 자금지원을 고려하지 않습니다.

- 말라리아 발병 국가 출신의 연구자가 포함되지 않은 제안서
- NMCP, MOH, 또는 해당 국가/지역에서 말라리아 감시 및 통제를 담당하는 기타 당국과의 명시적 제휴관계를 포함하지 않는 제안서
- 결과가 관련 NMCP, MOH, 또는 기타 당국이 내리는 말라리아 관련 의사결정에 어떻게 즉시 영향을 미치는지를 실증적으로 보여주지 않는 제안서