

用于检测、鉴别和表征病原体的下一代元基因组测序申请

征求建议书

申请截止时间是美国太平洋时间 **2022 年 1 月 13 日上午 11 点 30 分**

背景

现已证明，下一代基因测序 (NGS) 在当前 SARS-CoV2 疫情中不可或缺，从病原体发现到变异表征，再到创纪录的新疫苗开发，都是必不可少的。这种使用 NGS 的方法强调了该技术的潜在价值及其在埃博拉、霍乱和病原体 X 等许多其他疾病中的应用。[大挑战合作](#)项目建立在此前比尔和梅琳达·盖茨基金会、陈扎克伯格倡议 (CZI) 和陈扎克伯格生物中心 (CZ Biohub) 的成功基础上，今年将继续为能力培养、持续指导和科学合作网络的基础工作提供特殊机会，以检测、鉴别和表征病原体。最终目标是通过为当地科学家提供黄金标准知识、经验以及设备和软件的使用，对传染病决策和公共卫生产生影响。

通过此次大挑战，比尔和梅琳达盖茨基金会与陈扎克伯格倡议计划将联手为 10 个科学团体提供资金，用于探索中低收入国家环境中传染病的鉴别、特征和背景。

机遇

从仍在持续的 SARS-CoV-2 疫情中汲取的一个重要教训是能够有效鉴别现有和新出现的传染病的重要性，进而更有效地应对和控制地方和地区的疫情爆发。对于临床医生和全球卫生界来说，准确和及时地掌握疾病负担和分布预测比以往任何时候都更加重要。传统上，各国卫生部汇集地方医疗中心收集的地区性临床数据，并据此人工报告这些数据汇总。但是，地方机构在利用现有手段准确评估所处社会的新兴需求方面，面临着诸多挑战。例如，大多数临床检测均基于以往鉴别的常见或易于检测的病原体，会遗漏一些未知的和/或新出现的病原体。此外，在多地/多个平台上集展大规模的病原体数据既耗时又成本高昂，不能方便地将个体患者层面的诊断数据整合到地区和国家层面的更广泛的病原体整体情况中。

在过去 18 个月里，我们已经看到，当地方机构在硬件和软件层面都有能力使用病原体测序技术检测新出现的感染时，他们就能够快速进行接近实时的数据分析，这些分析结果能够迅速转化为可操作的公共卫生决策。在疫情期间，对于转向病原体特异性测序能力的核心是在资源匮乏或有限环境下成功建立元基因组测序平台，在这些环境中，以下基本要素的获取或可用性受到传统上的限制：a) 设备/试剂，b) 专门的生化培训，c) 准确的参考病原体序列数据库，以及 d) 高级计算分析。

挑战

认识到全球卫生机构在采用下一代测序方面的障碍，比尔及梅琳达·盖茨基金会与陈扎克伯格生物中心和陈扎克伯格计划合作，以使生活在资源匮乏或有限环境下的人能够受益于先进的病原体检测、发现和表征技术。这项合作将向获奖全球医疗中心的技术员提供高度专业的生物样本制备和测序培训。受训人员将学习使用由陈扎克伯格倡议计划 (CZI) 为全球卫生界研发的开源、开放使

用的 IDseq 软件以及 Nextstrain 等其他软件来上传和分析测序数据。因此，BMGF-CZ Biohub-CZI 的合作旨在向获选申请人提供现场的下一代测序和快速病原体检测，以便更好地了解他们当地的病原体整体情况。我们还具体征求那些努力建立在最初以本地情况为重点基础之上的项目，致力于通过各机构的数据共享和病原体数据对比，为未来人口层面的数据知情决策做出贡献（将优先考虑多机构研究）。

此次大挑战 (GC) 资助金支持获资助方前往旧金山在 CZ Biohub 接受培训的旅行和食宿费用，以及下列各项：1) [适用于全球卫生环境的测序仪](#)；¹2) 专职测序技术员；以及 3) 获得资助金期间使用的测序试剂。CZ Biohub 和 CZI 培训将包括在实践性密集指导期间对来自其家乡所在地区的样本进行试点分析。这项为期两周的指导将包括测序生化样本制备和使用 IDseq 软件平台进行生物信息分析。具体而言，这项对科研人员进行的实践培训将包括样本处理、DNA 和 RNA 提取、文库准备以及在全球 IDseq 软件平台上进行数据分析的最佳做法和标准。密集培训与分子、固定设备、试剂和人员支持相结合，是为了让受训人员回到当地后充分发挥可持续、前瞻性的现场分析患者样本的潜力。

在各个全球机构生成的分子数据旨在关联并自动汇集到 IDseq，供所有参与项目的诊所和相关机构参比。这种当地测序分析外加机构间交叉比对的方法可以成为一种处理模式，最终构成一个病原体检测节点网络，从而准确、及时地了解各地区的病原体分布，提高全球透明度，并为全球病原体监测网络提供最终支持。

深入见解例子可包括：

1. 研究未知医学病例的传染性病因
2. 鉴别新病原体
3. 发现地区性爆发
4. 确定当地病原体整体情况特征，包括病媒携带的疾病
5. 评估新出现的人畜共患病，包括野生动物和家畜水库取样
6. 抗菌素耐药性 (AMR) 标记的检测和分类，具有深入了解抗生素治疗不一致的潜力
7. 根据数据进行医疗和资源分配
8. 后续跟进结合当地流行病数据和基因组分析，将基因组流行病学用于公共卫生工作

我们期待的机构须笃信通力合作和数据共享，并希望获资助方与科学家和工程师密切合作并提供反馈意见，以帮助引导云计算软件开发。还希望各机构与网络中的其他实验室共享数据并合作。

资金类别：每个项目最高 200,000 美元，资助期限最多 24 个月，具体取决于项目范围。

我们将考虑以下机构：

- 提供一个范围明确的初始项目，证明这些技术为什么能提供当前不可能得出的见解。

¹为了确保测序仪继续用于符合本基金会慈善宗旨的用途，我们也许会要求慈善机构、大学之类的机构之外的其他受资助申请人在项目期满之后，将用资助金购买的测序仪捐献给慈善机构或大学。

- 提供培训、试剂、测序仪和专用计算机后，有空间和能力在基本测序仪上运行样本。有持续的电力供应，能至少每天一次通过互联网将数据上传到指定的云服务器。
- 愿意通过安排的视频电话、电子邮件或其他信息交流服务，提供产品反馈并与工程团队合作。致力于开放科学、预印本和数据共享。
- 已经获得或者可快速取得必要的 IRB 审批，以交流共享患者的病原体 DNA 和 RNA 序列。
- 代表更广泛的地理区域

我们将不考虑以下机构：

- 没有清晰阐述如何利用下一代测序的价值来影响医疗结果。
- 仅对人类样本全基因组测序感兴趣。
- 并不打算分享其病原体数据和发现。
- 互联网接入能力极其有限。
- 仅限使用先前存储的样本，没有进行未来样本采集的巨大潜力。