

亚洲病原体基因组监测和免疫学

重大挑战全球动员

征求建议书

申请截止时间：2022 年 12 月 16 日上午 11:30（美西时间）

背景信息

病原体基因组监测（PGS）可以提供有关病原体进化的信息，并深入了解毒力变化或干预抗性变化的遗传基础。在新冠病毒疫情期间，包括一些亚洲国家在内的许多国家建立了对 SARS-CoV-2 的基因组监测。有可能利用这种能力对重点地方性或流行性病原体进行基因组监测。该地区的研究使用病原体基因组学来了解特定病原体的传播，例如登革热、沙门氏菌、伤寒和霍乱弧菌。公共实验室和研究所现在可能能够将优先病原体的常规基因组监测纳入其监测系统。以 SARS-CoV-2 基因组监测系统为基础，进一步发展国内能力，对受关注的 SARS-CoV-2 变体进行快速免疫学评估也可能很有价值。

挑战

就本次征求的建议书而言，我们寻求南亚和东南亚的研究人员致力于以下一个或两个目标的研究项目：

1. **亚洲病原体基因组学计划（Asia PGI）**：设计针对优先病原体（SARS-CoV-2 除外）的基因组监测计划和试点
2. **全球流行病应对免疫学和免疫测序（GIISER）— 亚洲**：发展对 SARS-CoV-2 变体进行免疫表征的能力，为流行病应对提供信息

跨越这两项目标，愿意并能够分享知识和工具的合作方对当地科学家进行培训，培养必要的技能。一个长期目标是建立一个可持续的本地基础设施，该基础设施启动后可应对本地任何新出现的病原体，并加强站点之间以及与国际决策机构之间的联系与合作。

资助额度：每个项目每年最高 300,000 美元，资助期限最长为两年，具体取决于项目范围。如果提议的项目包括单克隆抗体发现活动，则可能会在第二年的预算中额外增加 300,000 美元。

1. 亚洲病原体基因组学倡议（Asia PGI）

欢迎国家公共卫生机构（NPHI）或与公共卫生系统有联系的公共实验室提交建议书。¹ NPHI 或实验室工作人员可建议制定优先病原体或综合征的基因组监测计划并执行试点计划。他们可以确定优先病原体或疾病/综合征并进行监测，并可建议对员工进行适当的流

¹ 政府资助的、必须向卫生部提供监测数据以采取公共卫生行动的研究所和实验室有资格申请。这可能包括国家或省级的公共卫生实验室。

行病学方法、基因组技术和生物信息学工具的培训，以发展病毒、细菌、寄生虫基因组学或宏基因组学方面的能力和专业知识。在两年的时间里，工作人员应该具备为选定的优先病原体监测制定计划和执行的能力，并已经试行了病原体的基因组监测系统。这样的试点系统可以为使用宏基因组学发现的病原体的监测规模扩大或分子诊断设计提供信息。

具体来说，根据我们征求的建议书，NPHI 或公共实验室应花费两年时间致力于确定的目标，让员工致力于开发病原体基因组监测计划。这可能包括与专家合作或共同工作 1-3 个月，以获得培训和专业知 识。提出建议书的单位有责任根据需要确定合作者或培训机构。预算可能包括 NPHI 员工的工资、试剂和用品（可能由制造商以实物形式捐赠），以及帮助员工获得专业知识的机构的培训费用。

亚洲 PGI 的目标是：

- a. 建立常规病原体基因组监测，以了解优先病原体（SARS-CoV-2 除外）的流行病学和传播方式
- b. 在公共卫生应对措施（包括实地流行病学应对措施）中应用病原体基因组学，以研究优先病原体的潜在进化及其对疾病的流行病学影响
- c. 使用病原体基因组学监测疫苗引入对致病病原体谱系的传播动力学或 AMR 特征的影响。
- d. 使用病原体基因组学为诊断和/或治疗方法的开发提供信息。

鼓励提出的建议书针对影响缺乏保健服务群体或社会经济弱势群体的疾病。鼓励对疑似始发病原体的地区进行监测。

选定的站点将通过定期座谈会和会议联网，以确保在全地区共享知识和研究结果。

2. 全球流行病应对免疫学和免疫测序（GIISER）— 亚洲

我们征求旨在提高在南亚和东南亚对 SARS-CoV-2 变体进行快速免疫学评估的国内能力的建议书。除了 SARS-CoV-2 之外，我们还将考虑包括其他对全球健康具有重要意义的病原体的建议书。选定的站点将与现有的 GIISER 计划相关联，该计划于 2021 年 10 月启动，共有 8 个站点，位于乌干达、南非、塞内加尔、尼日利亚、肯尼亚、加纳、印度和巴西。连接点可能包括标准协议、生物信息学数据管道、数据共享会议和培训机会。GIISER 计划的目标是加强对具有流行病重要性的病原体的当地免疫评估，以便为当地和全球围绕疫苗、群体免疫、诊断检测 and 治疗的公平决策提供信息并产生影响。

一个成功的 GIISER 站点将能够针对当地关注/感兴趣的变体，系统地生成量化免疫逃逸和交叉保护数据。这将要求站点能够利用现有的病原体测序监测基础设施来快速识别新出现的 SARS-CoV-2 变体，在获得适当知情同意的情况下使用现有的临床队列从相关感染个体获取血清和血细胞，对血清/血浆进行详细的免疫学表征（结合和中和测定），并进行用于单克隆抗体发现的单细胞分析。这些信息的生成和传播要足够快速，以便为当地和国际社会的公共卫生决策和政策制定者提供信息。建议书中应注意描述如何将这 些通常孤立的 活动组合在一起。

具体来说，我们寻求 NPHI 或其学术合作伙伴的建议书，以便：(1) 发现 SARS-CoV-2 病原体变异体和适当的受试者；(2) 进行样本采集、病毒分离、B 细胞分选；(3) 评估自然感染诱导的和疫苗诱导的多克隆抗体对新变体的免疫力；(4) 在合适的受试者中发现单克隆抗体。到两年投资的第一年结束时，站点应该在他们的实验室中进行所有必要的结合和中和检测并分享结果。到第二年年底，站点应该能够在识别出本地感兴趣或关注的变体后的 1-2 个月内报告绑定和中和结果。包括单克隆抗体发现在内的站点应该在第二年年底之前能够对 B 细胞进行单细胞测序，用于选择重链 + 轻链对以进行后续表达和体外筛查测定的库分析，小规模生产选定的、从 cDNA 序列中提取的高质量 mAb，并筛查 mAb 以结合各种刺突蛋白，包括表位作图。

GIISER-亚洲的目标是：

- a. 发现 SARS-CoV-2 病原体变异体和合适的受试者
- b. 样本采集和病毒分离
- c. 评估自然感染诱导的和疫苗诱导的多克隆抗体对新变体的免疫力
- d. 本地单克隆抗体发现
- e. 本地单克隆抗体筛查
- f. 通过项目沉浸式和与合作伙伴的有针对性的培训，培养对关注的 SARS-CoV-2 变体（以及可能对全球健康具有重要意义的其他病原体）进行免疫学评估的能力
- g. 保持并进一步发展病毒学、免疫学方面的专业知识，以及与政策制定者的沟通

我们看重什么

1. **亚洲 PGI 要求：** 一个成功的亚洲 PGI 站点将建立一个正式的框架，以识别基因组监测的优先病原体或综合征，进一步加强为 SARS-CoV-2 基因组监测采集样本的经验和疫情期间获得的基因组测序技能，并凭借对所选病原体或综合征的流行病学理解，利用流行病学家和临床医生的专业知识。我们将优先资助向政府提供监测数据的公共实验室或研究所，以便为公共卫生干预措施提供信息。建议书应提及拟议工作可从其他途径获得的资金。其他资助机制（包括大型国际项目）未涵盖的病原体将被优先考虑。我们还鼓励申请人描述其机构/站点正在进行的相关工作的影响。

所有亚洲 PGI 建议书必须：

- 描述用于优先考虑所选病原体或综合征的框架
- 简要描述现有的 SARS-CoV-2 基因组监测系统

- 描述员工如何能够立即在贵单位使用病原体基因组测序技术来服务于上述亚洲 PGI 目标中的至少一项。
- 描述如何培养对所选优先病原体进行测序的技能
- 描述为基因组测序采集样本的方法，以及如何优化采样方法以至少服务于上述目标之一。此外，描述如何收集元数据和临床、流行病学或其他数据并将其与测序数据综合。
- 描述您的项目生成的数据将如何用于及时为您所在地区、国家和/或区域的公共卫生决策提供信息。您将如何分享您的发现并与利益相关方互动，以确保将您的发现用于这些公共卫生目的？我们期待 PGS 数据立即与当地政府卫生官员共享，并上传到 GISAID、NCBI 或 ENA 等遗传数据标准存储库。
- 阐明通过拟议项目建立的能力将如何加强贵单位使用病原体基因组学进行监测的方法。

2. **GIISER-亚洲的要求：** 一个成功的 GIISER 站点将能够使用现有的病原体测序能力和生物信息学，使用现有的队列或临床基础设施，使用现有的 BLS3 实验室以及训练有素的病毒学家和免疫学家，并在蛋白质试剂生成方面具有一定的专业知识。并非每个站点都需要具备所有要素，但我们鼓励热情、有创造力和善于协作的务实团队就实现目标所需要的支持提出具体请求（培训、联系、技术等）

所有 GIISER-亚洲建议书必须：

- 描述该站点将病原体测序、临床流行病学和免疫学相结合的能力，以针对当地发现和关注的 SARS-CoV-2 变体快速生成关于中和广度和交叉保护的高质量、可解释和信息丰富的数据。
 - 这包括但不限于让变异 SARS-CoV-2 病毒在适当的 BLS3 遏制实验室中生长，以进行活病毒中和测定。预期结果示例：[Cele et al Nature 2021](#)，[Moyo-Gwete et al NEJM 2021](#)，[Shen et al NEJM 2021](#) 以及 [Wibmer et al Nature Medicine 2021](#)。
- 描述在赠款的第一年内，GIISER 站点如何将所有必需的结合和中和分析引入其实实验室，并报告结果。
- 描述在赠款的第二年内，GIISER 站点将如何在确定当地关注的变体后的 1-2 个月内报告结果。
- 描述在赠款的第二年内，GIISER 站点将如何引入单克隆抗体发现和筛查所需的所有能力。（没有抗体范围的建议书仍然有资格获得本次招标资助。）
- 描述该站点将如何利用现有的本地专业知识、与其他 GIISER 站点和国际网络协作并有效地共享数据。

就这两个目标而言，我们不会考虑为以下项目提供资金：

- 现有样本或分离株的测序将被视为不符合本招标书要求。建议书必须包括一项前瞻性基因组监测计划，而不是简单地对现有样本进行基因组测序。
- 在没有 SARS-CoV-2 监测经验的环境中进行基因组监测。拟议的研究必须利用在新冠病毒疫情期间建立的设备和/或人力资源。
- GIISER-亚洲站点没有受资助的病原体基因组学监测和现有临床队列，因此无法进行进一步免疫表征研究。
- 专注于 T 细胞免疫和对 SARS-CoV-2 的整体免疫反应进行表征的研究不符合本招标书要求。