

加速发现非激素避孕措施： 探索大挑战

*“大挑战的基本理念是 - 集中最聪明的科学家解决最贫困国家和人口的问题，承担一定的风险并获得成果。”*比尔·盖茨

“计划生育和提供避孕资讯、用品和服务，是我热衷于解决的一个问题，并已经成为我个人在基金会的首要任务之一。

*我相信这是我们这个时代最迫切的问题之一。”*梅琳达·盖茨

背景

计划生育不但是最符合经济效益的降低母婴和儿童死亡率的方式之一，而且可以增强女性和家庭赋权，以及拓宽经济发展机会。近几十年来，生活在资源缺乏环境下的女性在生殖健康方面取得了巨大的进步。全球的努力显著加快了实现以下目标的步伐，即：到 2020 年世界最贫穷国家或地区的避孕措施使用者增加 1.2 亿，这是一项值得庆贺的成绩。然而，在发展中国家或地区，估计有超过 2.14 亿女性使用现代避孕措施的需求仍然得不到满足。

现有的女性避孕措施中不乏格外安全有效的方法。但是，并非所有方法都适用于处于不同生育期的所有女性，也并非所有方法都为这些女性所接受。而且对不良副作用的顾虑仍然是更广泛地采纳和继续使用现有方法的一个重大障碍。因此，希望避孕的女性常常会发现没有能符合自己需求的可行避孕选择。特别是使用激素避孕法和含铜宫内节育器会引起子宫出血规律的变化，加之避孕措施获取艰难，以及在避孕措施采用或经期出血方面的社会/宗教观念，导致这些方法的停用比例较高（使用第一年内停用比例高达 40%）。尽管许多研究工作和文献都提出过研发一种耐受性更好的非激素避孕药作为适用替代品的概念，但至今仍未系统地开展专项药物发现工作。

目标

比尔及梅琳达·盖茨基金会致力于实现以下长期愿景：通过研发更适合女性偏好的新方法，扩大资源贫乏环境下的最弱势女性在避孕措施方面的选择。只有对避孕产品进行创新才能达到这一目标。具体而言，此项工作的重点是开发**安全、有效的非激素避孕药，该避孕药应具有更好的总体耐受性，其副作用特征也应与激素避孕法不同**。确定这一重点是因为我们知道激素法的总体耐受性和副作用对女性实现其生育意愿有着切实、深远的影响。

实现这一愿景需要建立一个坚实的研究基础，并在此基础上建立一个稳健的候选药物在研品线，同时认识到由于安全和疗效门槛高，药品在临床前和临床开发期间的损耗率可能很高。为了建立一套关键的生殖生物学和早期发现能力，从其他学科领域吸取新想法，并提高支持此类工作所需的认识基础，基金会启动了 2020 年“加速发现非激素避孕措施”大挑战。此轮大挑战的目标是找出用于确定新避孕药物靶点特征的新方法和概念，找出有用的活性避孕化合物进行靶点确证和概念验证研究，以及开发有可能革新避孕措施研发领域的有效新研发工具。

促使本基金会投入这一领域的最终结果是发现符合以下要求的新候选药物：i) 可安全有效地避孕；ii) 不依赖系统性地给予生殖类固醇激素或通过性甾体通路干扰来起作用，以及 iii) 适用于资源贫乏

的环境。此轮大挑战侧重于大力改善避孕措施发现的研究环境，并推动可加速这一领域药物发现的大胆新想法。我们并不需要在这一早期资助阶段找出可以进入临床前研发的新候选避孕药品。而是希望在此轮大挑战中胜出的项目能识别尚未有效用于避孕措施研发的新药物发现方法和技术。我们希望各个学科的广泛专业领域协调合作，共同参与一个研究项目。希望（但不保证）在这些工作方面取得的成就使比尔及梅琳达·盖茨基金会在更广泛的药物发现工作上加大投入，用以开发新的非激素避孕法，从而更好地满足女性的需求。

方法

虽然针对其它适应证的新药发现方法日趋复杂，这些进步却尚未应用于避孕领域。因此，在有效发现新避孕药方面，关键技术壁垒仍然阻碍相关工作展开并限制我们的能力。这些壁垒包括但不限于：

- 无法在实验室正确地重现一些复杂的多细胞生殖过程以进行化合物筛选（如：排卵）；
- 对避孕药在关键生殖通路上的靶点知之甚少，且缺乏经过确证并可以推广的方法来确证和分析可能的靶点；
- 缺乏适用的中、高通量表型筛选方法来识别能发挥有效避孕作用的化合物；
- 缺乏适当的体外和体内临床前分析和标志物来评估 i) 药物在新避孕机制方面的功效，以及 ii) 新药物的潜在副作用。

我们相信这些难题可以得到解决，而且解决这些难题可以为避孕药物发现创造重大新契机。我们希望利用基础和应用生殖生物学领域的其他进步，以及新兴的药物发现技术来建立一套可支持稳健药物发现项目的能力。我们并非要通过这个项目建立单个机构的全面药物发现能力，而是想资助一个研究人员/机构网，每个人员/机构提供独有的方法，促进彼此交流协作，以产生最大影响。申请人在说明项目计划时应牢记这一点，并着重说明其专业领域、方法和技术可提供哪些重要优势。提案应针对以下一项或多项重点资助领域。

我们期待的提案必须：

- 让不同学科领域的科学工作者参与，包括刚涉足避孕研发领域的科学工作者；
- 通过采用或纳入当前尚未用于避孕措施发现的理念、方法或技术来展示创新思维；
- 提出想法“别具一格”、积极进取、大胆假设的理念和策略；

以下提案恕不考虑：

- 侧重于开发男性避孕措施的提案，包括作用于精子、仅适用于阴道的方法。
- 针对子宫内膜，防止胚胎着床的提案；
- 新避孕药物输送系统提案；
- 旨在与激素避孕方案联合给予的辅助或补充分子药物发现
- 与非激素避孕药物发现没有明确联系的人类生殖生物学基础研究；
- 高级先导化合物和候选药物临床前或临床开发；
- 与避孕措施采取/使用相关的社会学、营销或接受度研究

此轮大挑战的胜出者有机会在盖茨基金会项目负责人的帮助下，使用盖茨基金会赞助的其他资源、技术平台和胜出者网络，以帮助支持其项目。申请人应尽可能全面地描述在申请范围内，提议项

目将交付哪些成果，以及可能的实现途径，即使其中有些工作超出了当前资助范围。在意向评审（参见《规则和指南》中详细说明了“评审过程”）后获邀提交完整提案的申请人，应在提案中包括提议项目的重要里程碑和相应的进行/停止决定。

重点资助领域：

1. 生物分析方法开发

女性生殖的许多方面仍难以通过可追踪、人体生理环境模拟且高重复性的方式来复制和模拟，但此类工具和模拟模型对识别避孕药物靶点和避孕化合物，以及确定其特征极其重要。需要 有更好的体外分析工具集，用来重演**卵母细胞和卵泡发育、卵泡选择、卵泡破裂/排卵、妊娠黄体形成、卵丘-卵母细胞复合体运动和受精，包括受精前后活动**。新模型应侧重分析的可追踪性，以及建立 模拟人体生理环境并模拟密切相关的体内环境特征。寻求开发此类系统的申请人应明确描述计划采用的方法及其如何改善现有方法。最好能包括以人体样本或人体基因组/基因组信息进行确证的方法。提案应讨论如何标准化、确证和推广这些分析方法，包括尽可能使用基因或化学探针作为阳性对照物，证明在分析干扰后的生物相关结果。

2. 药物靶点识别和确证

过去二十年，基于靶点的药物发现方法变得日益精密且强大，但还需要更深入的补充方法来维系潜在药物靶点在研品线，并增进我们对靶点生物学的理解。重点在于采用无偏倚的方法，找出潜在的避孕药物靶点。这些靶点包括（但不限于）：

- a. 利用稳健、相关生物分析的 RNAi 或 CRISPR 法，
- b. 将探针化合物活性与具体药物靶点或通路联系起来的化学基因组学或蛋白质组学，
- c. 分析引起人类不育的通路，以找出相关药物靶点，或
- d. 启用人工智能手段来识别靶点。

靶点特征确定和确证工作应侧重于确定生殖过程的某个关键基因是否很容易被某种小分子抑制剂抑制（如：使用可调敲减法或诱导降解法），是否有可能通过此类抑制剂安全地调节（包括评估体细胞组织的作用和密切相关同源物的活性），以及是否有可能在实际抑制水平（不是完全丧失功能）提供所需的避孕效果。申请人应明确说明这项工作所基于的关键分析、方法或手段，并说明此类手段如何产生令人信服的相关数据，从而支持将发现的靶点纳入靶点药物发现工作。

3. 化学基因组、探针生成、初步筛选

有了干扰生育关键步骤的活性化合物，就可以为进行深入生物学探索和靶点确证打开许多途径，但目前筛选小型化合物库以发现化学探针的方法还很有限。我们将考虑提议在复杂系统中进行小规模初步筛选，以找出干扰关键生殖功能的活性化合物的提案。申请人必须详细说明将如何以适用于化合物检测的形式开发、检验和确证筛选系统，还应详细说明将采用的化合物库的类型和来源。可提出生物学假设，选择以侧重于作用机制或侧重于靶点类的化合物库入手。恕不考虑筛选单个靶点的申请，但会考虑侧重作用机制、考察关键生殖过程中涉及的多个靶点的方法。在这种情况下，申请人必须说明用以推断在细胞筛选过

程中确定具体化合物靶点的方法，并在一个经过确证的体外系统中，证明靶点活性和功能活性一致。

4. 避孕抗体

虽然抗体治疗的成本和可行性在过去一直是个难题，尤其是在资源贫乏的环境下采用，但是由于抗体半衰期延长以及生产变得经济实惠，使抗体可能成为今后更易追踪的治疗方案，尤其是用于“按需”避孕的模式。此外，有些不适用于小分子抑制剂的靶点也可能被采用，并提供更可靠的安全期。侧重于避孕抗体的提案应明确说明：能够确证所提出的抗原靶点的数据、用于识别抗体的方法，以及用于确定抗体功能的相关分析。

（请注意：本基金会不接受以避孕免疫作为干预方式的提案，尽管此类方法可在实验上用于靶点确证。）

5. 转化科学/临床前评估工具

除了靶点和苗头发现工作以外，须尽早考虑药物和产品开发的下游工作，以确保在找到高级先导化合物和候选药物后，有适当的工具和数据可用。我们会考虑资助旨在解决以下问题的项目：

- a. 找出非激素避孕作用机制功效的**候选标志物**，包括生化或影像标志物，这些标志物须可用于临床前体内模型，最好可用于人体临床研究确证。
- b. 提高我们对**生殖道和生殖组织药代动力学的理解和预测**，以协助建立 PK/PD 模型，并尽早开始剂量选择和安全性风险评估。
- c. 克服现有啮齿类和灵长类动物模型局限性的更好且可追踪的避孕功效**体内模型**。
- d. 早期评价**安全性、毒性和副作用风险**的创新方法，尤其注重可能发生的内分泌失调或出血副作用。

上述重点领域显然有重合的主题，我们希望看到针对多个重点领域的提案，只要申请能证明在相关提案领域的优势即可。

资助金

此轮大挑战提案征集旨在根据提议项目的范围，向单项胜出者提供最长3年、最高2百万美元的资助金。提出的预算必须真实反映3年期内的技术工作和项目成果；在某些情况下，可能需要较少的预算来进行初步概念验证。预算和范围可在评审过程中与申请人协商，以确保基金会能在现有预算内资助一系列稳健且均衡的项目（参见《规则和指南》中详细说的“评审过程”）。

根据技术成果、项目系列的适用性，以及在策略上与基金会的首要任务持续一致，成功获得资助金的申请人有机会在资助期结束时申请更多资金。我们保留根据以上标准确定是否符合本次征集后续资助资格的权利。