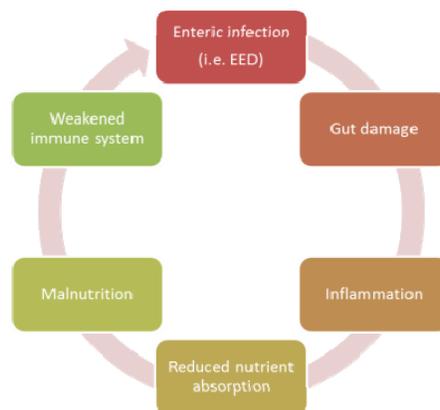


## Ferramentas e modelos inovadores para apoiar intervenções em distúrbios entéricos

### Oportunidade:

Em crianças pequenas no mundo em desenvolvimento, crises persistentes e repetidas de infecção entérica, desnutrição e fatores ambientais interagem de maneira complexa e ainda mal compreendida para impactar negativamente a saúde e as funções do intestino infantil. Esses eventos geralmente levam a a) episódios repetidos de diarreia secretora aguda e b) função intestinal deficiente, comumente conhecida como enteropatia ambiental ou enteropatia tropical. Essas duas doenças causam problemas significativos para crianças do mundo em desenvolvimento: a diarreia secretora mata cerca de 800.000 crianças em todo o planeta anualmente, e a enteropatia tropical causa morbidade generalizada (e provável aumento da mortalidade), incluindo baixa estatura e deficiência no desenvolvimento cognitivo. A fisiologia e patologia responsáveis pela diarreia secretora e pela enteropatia tropical incluem diversos fatores: atividade alterada dos canais iônicos dos intestinos, que leva à hipersecreção de água e desequilíbrios eletrolíticos; transporte e absorção deficientes de nutrientes; desregulação hormonal e neuroendócrina; aumento da inflamação e sequelas resultantes; deficiências na função imunológica e de barreira dos intestinos; e desarranjo do microbioma intestinal. As interdependências críticas entre essas funções entéricas, que ainda não estão definidas nem compreendidas integralmente, resultam em declínio significativo e crônico da função intestinal, levando a um ciclo vicioso bem descrito e mostrado graficamente abaixo.



Enteric Infection (i.e. EED) / Infecção entérica (EED, na sigla em inglês)

Gut damage / Danos ao intestino

Inflammation / Inflamação

Reduced nutrient absorption / Absorção reduzida de nutrientes

Malnutrition / Desnutrição

Weakened immune system / Sistema imune enfraquecido

### O desafio:

A diarreia secretora e a enteropatia tropical exercem um impacto amplo e prejudicial sobre a nutrição, o crescimento, a função cognitiva, a resposta imunológica e o estado geral da saúde, principalmente em crianças com menos de cinco anos de idade (nossa população alvo). Por isso estamos interessados em elaborar intervenções terapêuticas para melhorar a saúde infantil no mundo em desenvolvimento por meio da identificação de agentes que restaurem a função normal dos intestinos nessa população alvo. O que é mais importante: devido à grande variedade de bactérias, vírus e outros patógenos (por ex., criptosporídio) que infectam a população infantil, estamos interessados em elaborar terapias direcionadas ao hospedeiro (as crianças), em vez de soluções que visam matar o patógeno. Infelizmente, existem atualmente poucas moléculas com essa capacidade ou abordagens terapêuticas validadas, e o caminho de transição entre a descoberta e a eficácia clínica ainda não está claro. Mais especificamente, **faltam ferramentas, métodos, modelos e análises pré-clínicas para identificar, desenvolver, comparar e priorizar potenciais intervenções terapêuticas.** Estamos particularmente interessados em métodos que possam eliminar riscos durante a transição das análises *in-vitro* e/ou *in vivo* para estudos clínicos em seres humanos.

#### **O que estamos procurando:**

Assim, estamos solicitando ideias de ferramentas, abordagens e modelos inovadores para apoiar o desenvolvimento pré-clínico de novos agentes para a diarreia secretora e a enteropatia tropical. Buscamos particularmente abordagens que recapitem a patopsicologia da função intestinal deficiente em crianças com menos de cinco anos de idade. Consideraremos uma ampla série de soluções, como apresentado abaixo, desde que se possa fundamentar como a proposta apoiará o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas dirigidas ao hospedeiro. Pedimos que os candidatos NÃO enviem propostas que tenham como foco a identificação e/ou desenvolvimento de novas terapias, já que isso está fora do escopo da chamada do GCE. Da mesma forma, não consideraremos projetos especificamente focados no desenvolvimento ou uso de biomarcadores da função intestinal, pois já fizemos investimentos significativos nessa área. No entanto, veja que distinguimos entre biomarcadores da função geral intestinal e biomarcadores biológicos do alvo biológico, e assim consideraremos propostas de biomarcadores inovadores indicativos da ativação ou inibição do alvo biológico que podem ser usados para facilitar o desenvolvimento de novas terapias para diarreia secretora e enteropatia tropical.

Mais orientações sobre o que será considerado dentro ou fora do escopo da chamada estão descritas abaixo.

#### *Alguns exemplos de abordagens que consideraremos para financiamento:*

- Modelos pioneiros ou subexplorados de animais e/ou tecidos que reproduzam os estados de hipersecreção intestinal que ocorrem em seres humanos durante a diarreia secretora,
- Modelos pioneiros de animais "humanizados" que contêm células e/ou segmentos intestinais de seres humanos, ou aplicações *in vitro* pioneiras de células e tecidos humanos,
- Modelos animais que visam medir a eficácia do alvo ou do mecanismo em condições que imitem o mau funcionamento do intestino ou os danos intestinais encontrados na diarreia secretora ou enteropatia tropical,
- Ferramentas, testes ou abordagens para quantificar de modo dinâmico e exato a perda de água intestinal, incluindo contribuições do fluxo iônico, ativação neuroendócrina e transporte paracelular de água,
- O desenvolvimento de novos biomarcadores indicativos de ativação ou inibição do alvo biológico que possam ser usados para facilitar o desenvolvimento clínico de novas terapias para a diarreia secretora ou enteropatia tropical,

Novos modelos de diarreia secretora ou enteropatia tropical que capturem com exatidão a contribuição dos processos de transporte epitelial intestinal regulados fisiologicamente pelo trato gastrointestinal (GI) e a importância dos componentes não-epiteliais intestinais, incluindo o microbioma, sistema neuroendócrino e atividade das células enteroendócrinas.

Modelos *in vitro* que reproduzam a fisiologia intestinal e a patologia da doença e que integrem funções e processos múltiplos intestinais encontrados na diarreia secretora ou na enteropatia tropical, incluindo alterações na motilidade, permeabilidade e transporte intestinal.

Plataformas e modelos altamente inovadores que sejam robustos, quantitativos e simulem com fidelidade a patologia humana para se obterem valores altamente preditivos.

***NÃO serão considerados para financiamento:***

- Propostas de pesquisa básica não focadas no desenvolvimento de modelos, ensaios, plataformas ou abordagens melhoradas que facilitem o desenvolvimento de novas intervenções em diarreia secretora e enteropatia tropical,
- Propostas focadas na identificação ou desenvolvimento de novos alvos, terapias ou intervenções para tratar ou controlar a diarreia secretora e a enteropatia tropical, incluindo novos compostos, biológicos, prebióticos ou probióticos de peso molecular pequeno, "alimentos funcionais" ou abordagens microbiômicas,
- Abordagens ou métodos que só são relevantes para o desenvolvimento de agentes direcionados contra os patógenos (e não contra o hospedeiro), ou que seriam aplicáveis apenas a um patógeno ou condição em particular, por exemplo, vacinas,
- Propostas focadas somente na descoberta ou desenvolvimento de intervenções que previnam a diarreia secretora ou enteropatia tropical, por exemplo, o desenvolvimento de vacinas, a melhoria de condições sanitárias, a terapia de reposição do microbioma ou a melhoria da nutrição,
- Análises ou modelos padrão bem definidos e usados comumente para estudar a diarreia secretora e a enteropatia tropical, incluindo:
  - No caso da diarreia secretora: triagens eletrofisiológicas padrão que usem linhagens das células intestinais, câmeras de Ussing, modelos de roedores em circuitos abertos e fechados, e modelos de desafio padrão de enterotoxina, enteropatógeno ou químico (por ex., óleo de rícino);
  - Para enteropatia tropical: modelos animais bem descritos e métodos bem conhecidos para criar estados mórbidos com processos patofisiológicos semelhantes aos da enteropatia tropical (por ex., insulto químico ou patógeno, modelos animais geneticamente modificados; bem como métodos de laqueadura cirúrgica ou de loop e modelos de supercrescimento bacteriano),
- Propostas envolvendo estudos clínicos em pacientes ou voluntários humanos,
- Propostas focadas na identificação ou desenvolvimento de novos biomarcadores para a diarreia secretora ou enteropatia tropical.