

Novas abordagens para a integração da vigilância molecular em Programas de Controle da Malária

*XXVI Rodada do Grand Challenges Explorations
Outubro de 2020*

A OPORTUNIDADE

Na Fundação Bill e Melinda Gates, acreditamos que é possível erradicar a malária no espaço de uma geração. Reconhecemos que, para tanto, os Programas Nacionais de Controle da Malária (PNCM) devem ter a capacidade de usar dados oportunos e de alta qualidade para servir de base ao planejamento estratégico, às tomadas de decisões, à implementação de programas e à avaliação relativas à malária. Como nos empenhamos em manter este declínio nas taxas de incidência que marcaram os últimos quinze anos de controle da malária, este conceito de dados voltados para a ação é mais importante do que nunca.

A nossa postura de dados para a ação, um conceito recentemente endossado pelo Comitê Assessor em Políticas sobre a Malária da OMS (CAPM), é de estratificação e adaptação subnacional. Na primeira etapa, várias fontes de dados – de dados geoespaciais a dados epidemiológicos – são usadas para definir estratos de nível distrital dentro de um país. Em seguida, outros tipos de dados são usados como insumo para modelos matemáticos que produzem o pacote ideal de intervenções que resultem na maior redução da carga da malária dentro de um determinado limite de custo de recursos. O sucesso da estratificação e da adaptação subnacional depende muito dos dados subjacentes, que nem sempre são completos, de alta qualidade e/ou oportunos. Por isso estamos explorando novos fluxos de dados que possam melhorar a nossa compreensão dos fatores que determinam mudanças na epidemiologia da malária ou que possam ser utilizados para otimizar a escolha de intervenções modeladas. Um desses novos fluxos de dados são os dados serológicos, genéticos, e/ou genômicos, derivados da vigilância molecular da malária.

A Vigilância Molecular da Malária (VMM) é um termo abrangente que descreve o uso de abordagens de biologia molecular – de serologia e genotipagem ao sequenciamento de genomas inteiros (SGI) – para interrogar populações de parasitas e/ou vetores a fim de extrair informações que sejam acionáveis do ponto de vista epidemiológico. A VMM *não* inclui investigações genéticas e genômicas orientadas por pesquisa, tais como estudos que usam genômica para investigar a biologia de parasitas ou mosquitos. Em vez disso, a ênfase é colocada em análises que possam influenciar diretamente a política e a prática de controle da malária. Além das técnicas de laboratório usadas, a VMM também inclui ferramentas e recursos de bioinformática necessários para processar, interpretar e compartilhar os dados resultantes.

O DESAFIO

O trabalho inicial no espaço da VMM concentrou-se no desenvolvimento de métodos e estudos-piloto de prova de conceito. Agora, as ferramentas e análises estão amadurecendo, a infraestrutura está instalada e o tempo necessário para a obtenção de resultados é muito menor, o que significa que a VMM está começando a influenciar o planejamento e a execução dos programas. Em cenários de eliminação, a genética tem sido empregada em investigações focalizadas sobre as importações de malária. Em ambientes com maior carga, a VMM está sendo usada para visualizar a propagação espaço-temporal de marcadores de resistência a medicamentos antimaláricos, influenciando as diretrizes de tratamento, e

para rastrear o efeito de diferentes intervenções sobre a diversidade genética do parasita como uma medida substituta da intensidade de transmissão.

Em junho de 2019, uma Consulta Técnica da OMS sobre o papel dos dados genéticos e genômicos de parasitas e vetores na vigilância da malária ([relatório do workshop](#)), as partes interessadas da comunidade de VMM – tanto do lado da pesquisa quanto do lado programático – se reuniram com o objetivo de identificar os casos de uso da VMM para os quais existem evidências suficientes para recomendar o uso rotineiro no controle e eliminação da malária, e aqueles para os quais é necessária mais pesquisa em fases anteriores, a fim de gerar uma base de evidências mais ampla para futuras recomendações.

A lista de casos de uso que estão prontos ou quase prontos (marcados com um asterisco*) para implantação programática inclui:

- Detectar resistência a fármacos: monitorar a prevalência/frequência de marcadores moleculares de resistência a fármacos a fim de informar a escolha de intervenções, diretrizes de tratamento e vigilância
- Detectar deleções de hrp2/3 que afetam a eficácia de testes rápidos de malária para informar a seleção de diagnóstico
- Avaliar o fluxo de genes de resistência a fármacos: determinar as origens dos marcadores de resistência a fármacos e monitorar sua disseminação dentro/entre as regiões e populações de parasitas para informar estratégias de contenção e políticas regionais de escolha de intervenções, diretrizes de tratamento e vigilância*.
- Prever resistência emergente: detectar assinaturas de seleção positiva que sugerem resistência emergente a fim de informar a escolha de intervenções, diretrizes de tratamento e vigilância*.
- Identificar a transmissão local: identificar áreas de foco de alta transmissão e clusters de infecções a fim de prover informações para a distribuição de recursos*.
- Distinguir entre casos locais e casos importados: em cenários de eliminação, classificar os casos como importados ou não para investigação de casos e certificação da eliminação*.
- Reconstruir cadeias de transmissão: elucidar os fatores que contribuem para os padrões de transmissão atuais (por exemplo, sazonalidade, migrantes, casos assintomáticos e indivíduos altamente infecciosos), a fim de prover informações para a escolha da intervenção, a distribuição de recursos, a vigilância e a investigação de casos*.
- Determinar a conectividade das populações de parasitas: avaliar até que ponto a transmissão está relacionada entre regiões devido a populações de parasitas relacionadas, a fim de prover informações para o planejamento de programas e a distribuição de recursos*.
- Pesquisa de variação alélica em locais alvo de indução genética: determinar se os SNP que impediriam o reconhecimento de locais por CRISPR existem em populações selvagens para otimizar o planejamento de liberação de indução genética*.

À medida que a VMM passa do trabalho de prova de conceito em instituições acadêmicas para a realidade operacional nos PNCM, nos Ministérios da Saúde e nos Institutos Nacionais de Saúde Pública, o desafio consiste em conduzir o trabalho de forma a envolver os programas nacionais e os tomadores de decisão sobre a malária e capacitá-los a compreender e usar seus dados ativamente para a tomada de decisões programáticas.

O propósito desta chamada é, portanto, identificar abordagens novas e inovadoras para integrar a vigilância molecular da malária na vigilância da malária e na tomada de decisões em países onde a malária é endêmica.

O que buscamos:

Procuramos propostas inovadoras que usem dados de VMM para que os PNCM possam usar como base em seus respectivos esforços de vigilância nacional e subnacional, bem como o planejamento estratégico nacional e/ou a implementação de intervenções. Isso pode incluir propostas que: criem ou expandam a capacidade de laboratórios, bioinformática e interpretação de dados dentro dos PNCM ou em instituições estreitamente afiliadas com um PNCM; criem ou implementem ferramentas para comunicar e compartilhar dados de vigilância molecular de parasitas e/ou vetores; e/ou construir relacionamentos entre grupos com capacidade de VMM e parceiros de PNCM. As propostas devem ter como alvo os casos de uso identificados acima que estejam prontos ou quase prontos para implantação programática. Não queremos que os candidatos gerem dados de VMM para fins de pesquisa; ao contrário, a intenção desta chamada é apoiar a aplicação de abordagens de VMM à vigilância e planejamento de rotina da malária dentro dos PNCM, Ministérios da Saúde, ou organizações similares.

Embora aceitemos candidatos de todo o mundo, **estamos particularmente interessados em propostas de candidatos que trabalhem em ambientes com alta incidência de malária. Todas as propostas devem incluir um investigador principal ou um co-investigador de um país onde a malária é endêmica.**

As propostas vencedoras devem:

- Explicar a fundamentação e os benefícios potenciais de usar dados de VMM em seus ambientes
- Abordar um ou mais dos casos de uso descritos na seção "O desafio", acima
- Incluir declarações do PNCM, do Ministério da Saúde (MS), do órgão do governo ou prestador de serviços de saúde responsável pelo controle da malária no país/região
- Descrever como as informações da VMM resultantes do projeto serão compartilhadas com o PNCM, Ministérios da Saúde e outras partes interessadas

Alguns exemplos de trabalhos que consideraremos para a subvenção:

- Implementação ou escalonamento de um ensaio de laboratório para vigilância da deleção de hrp2/3 e/ou marcador de resistência a fármacos antimaláricos em parceria com um PNCM
- Desenvolvimento de uma interface na internet ou ferramenta de relatório para comunicar dados moleculares a partes interessadas que não tenham experiência em genômica/bioinformática
- Criação de um fluxo de trabalho de bioinformática para dados de VMM que passe de um arquivo fastq a um relatório legível resumindo os resultados da análise de um modo que seja compreensível para o usuário
- Desenvolvimento e implementação de um programa de treinamento para familiarizar a equipe do PNCM com o uso e interpretação de dados de VMM

Não serão consideradas para financiamento:

- Propostas que não incluam um investigador de um país onde a malária é endêmica

- Propostas que não incluam uma parceria explícita com o PNCM, Ministério da Saúde ou outro órgão responsável pela vigilância e controle da malária no país/região
- Propostas que não demonstrem como os resultados influenciarão imediatamente a tomada de decisões sobre a malária pelo PNCM, Ministério da Saúde ou outra autoridade relevante