

TOMASZ J. GUZIK

*Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński
oraz Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie
Skarbowa 1, 31-121 Kraków
Katedra Farmakologii Collegium Medicum
Uniwersytet Jagielloński
św. Anny 12, 31-008 Kraków
E-mail: tguzik@cm-uj.krakow.pl*

*Nie wystarczy zdobywać mądrości,
Trzeba z niej jeszcze korzystać.
Cyceron*

MEDYCYNĄ TRANSLACYJNĄ – CZYLI Z LABORATORIUM DO ŁÓŻKA CHOREGO ... I Z POWROTEM

WSTĘP

W ostatnich latach, mimo wielkiego postępu technik molekularnych, które dostarczają nam wciąż nowych narzędzi do poznawania prawd biomedycznych, często zapominamy o ostatecznym celu prowadzonych badań, jakim powinno pozostać dobro chorego.

W tradycyjnym, hipokratejskim rozumieniu, lekarz w każdych okolicznościach powinien służyć chorej osobie, przedkładając jej dobro ponad wszystko. Tymczasem, podstawową zasadą etyki badań naukowych jest służba i podporządkowanie wszystkich celów i środków dla poszukiwania prawdy. Coraz większe znaczenie nauki w rozwiązywaniu problemów medycznych prowadzi do sytuacji, w której konieczne staje się stworzenie nowego paradygmatu nauk biomedycznych. Można by zaryzykować tezę, iż nauka medyczna, rozumiana w wymiarze hipokratej-

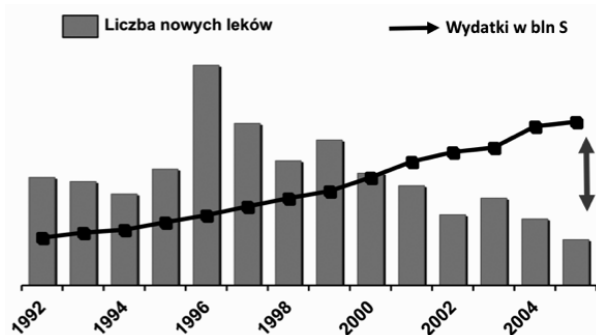
skim, powinna w pierwszym rzędzie służyć choremu, a poszukiwanie prawdy powinno być nie celem, a podstawowym narzędziem. Teza ta jest naturalnie i podświadomie akceptowana przez naukowców, pracujących w dziedzinach biomedycznych. O ile jednak służba choremu jest bezwarunkowo wpisana w misję lekarza, o tyle droga naukowca do chorego jest bardziej skomplikowana. Często obejmuje swoistą „podróż” i wiedzie z laboratorium do łóżka chorego, jednak tu się nie kończy, prowadząc dalej, często z powrotem do laboratorium. Uporządkowania tej drogi dokonuje właśnie, nazwana niedawno, choć istniejącą od początku badań biomedycznych – medycyna translacyjna.

Nad tym zagadnieniem chciałbym się skupić w poniższym, krótkim rozważaniu.

MEDYCYNĄ TRANSLACYJNĄ – POTRZEBA ZARÓWNO AKADEMII, JAK I PRZEMYSŁU

Uznanie medycyny translacyjnej, jako ważnej gałęzi badań biomedycznych i medycyny, nie wywodzi się z pobudek wyłącznie

filozoficzno-etycznych, lecz z potrzeby praktycznej. W ostatnich latach zaobserwowano brak korelacji pomiędzy nakładami finanso-



Ryc. 1. Szacunkowe zmiany liczby rejestracji nowych leków w USA w czasie w porównaniu z nakładami na badania biomedyczne.

wymi na badania naukowe, a ich skutecznością, analizowaną jako liczba rejestracji nowych leków w USA (Ryc. 1). Zwrócono uwagę na problemy powstające pomiędzy odkryciem nowego zjawiska czy mechanizmu a praktycznym wykorzystaniem tego odkrycia w leczeniu chorych. Prowadzi to do braku spójności pomiędzy badaniami podstawowymi (zwanymi często przedklinicznymi) a praktycznym zastosowaniem odkryć. Przyczyny tego zjawiska są złożone, lecz jedną z nich może być niewystarczająca komunikacja między naukowcami, zajmującymi się badaniami podstawowymi, a klinicystami i badaczami klinicznymi. Obie grupy naukowców spotykają się na oddzielnych posiedzeniach i kongresach, zasiadają w różnych komitetach naukowych, co powoduje, że wzajemne nakładanie się ich zainteresowań i płaszczyzny wymiany poglądów są ograniczone. Drugim poważnym problemem, poza ograniczoną stroną komunikacji, są różnice w fizjologii i patofizjologii wielu procesów biologicznych u zwierząt i u człowieka. Różnice te prowadzą do sytuacji, w których odkrycia dotyczące mechanizmów obserwowanych w hodowli komórkowej lub modelach zwierzęcych, nie okazują się równie skuteczne u człowieka. Wynika to ze złożoności patofizjologii chorób u człowieka, podczas gdy istota modeli doświadczalnych umożliwia badanie jednego z mechanizmów schorzeń człowieka. Takie redukcjonistyczne podejście, kluczowe z punktu widzenia mechanizmów schorzeń, obraca się przeciw badaczom, utrudniając przewidywanie czy leczenie, które jest skuteczne u zwierząt, będzie skuteczne u człowieka. Przykładem takiej obserwacji może być ogromna skuteczność terapii genowej z zastosowaniem adenowirusów kodujących syntazy tlenu azotu, w leczeniu i zapobie-

ganiu restenozie pomostów aortalno wieńcowych. Zastosowane leczenie praktycznie znosi zjawisko restenozy w kilku modelach zwierzęcych, jednak próby zastosowania w naczyniach krwionośnych człowieka nie potwierdzają tej skuteczności.

Innym, szeroko obecnie dyskutowanym faktem, jest brak skuteczności klinicznej witamin przeciwutleniających w zapobieganiu schorzeniom układu sercowo-naczyniowego. Badania miażdżycy w modelach zwierzęcych (myszy pozbawione genu ApoE oraz LDL-R) wykazywały imponującą zdolność np. witaminy E w zapobieganiu rozwojowi blaszek miażdżycowych. Wzbudziło to ogromny entuzjazm, którego nie potwierdziły jednak żadne z dużych, wieloośrodkowych badań klinicznych, a ostatnio publikowane metaanalizy wskazują na znaczną szkodliwość witaminy E, stosowanych w wysokich dawkach u człowieka.

Tak więc badania biomedyczne powinny wytworzyć narzędzia dzięki którym będzie można stosować modele bardziej odpowiadające sytuacjom klinicznym, a przez to przewidzieć skuteczność nowych technologii w praktyce.

Tu właśnie swe miejsce znajduje medycyna translacyjna. Rozumienie medycyny translacyjnej jest różne, w zależności od tego czy jest ona wykorzystywana przez przemysł farmaceutyczny, czy staje się narzędziem w rękach badaczy uniwersyteckich.

MEDYCINA TRANSLACYJNA W SŁUŻBIE AKADEMII

Medycyna translacyjna, w rozumieniu akademickim, obejmuje złożony proces, prowadzący do czerpania korzyści klinicznych z podstawowych odkryć naukowych, a więc w pewnym sensie „tłumaczenia“ odkryć podstawowych na język indywidualnych chorób. Ośrodki akademickie w wielu krajach tworzą centra zorientowane na skoordynowane działania translacyjne. Często centra te są współtworzone przez szpitale kliniczne wraz z Uniwersytetami, gdyż dostrzeżono, iż same badania naukowe, bez bezpośredniego udziału praktyki medycznej, nie są w stanie prowadzić do skutecznej implementacji wyników badań w praktyce. W skład takich konsorcjów coraz częściej wchodzi całe systemy ochrony zdrowia kraju, które mają czerpać największe korzyści z medycyny translacyjnej. Dobrym przykładem takiego partnerstwa jest stworzenie przez The National Institute for Health Research 12 centrów badań biomedycznych w obrębie konsorcjów współ-

tworzonych przez National Health Service (szeroko rozumiany jako odpowiednik Narodowego Funduszu Zdrowia w Wielkiej Brytanii) oraz wiodące ośrodki Uniwersyteckie. Podstawowym celem tych centrów jest doprowadzenie do poprawy standardów i bezpieczeństwa chorych, leczonych w obrębie tego systemu ochrony zdrowia, poprzez scalenie w jednym systemie standardów opieki nad chorym, badań naukowych i innowacji oraz nauczania medycyny klinicznej.

Celem medycyny translacyjnej jest stworzenie struktury, która połączy końcowy efekt, jakim ma być lepsza opieka nad chorymi, z badaniami podstawowymi, prowadzonymi w wiodących instytucjach naukowych. Choć idea ta wydaje się prosta, to wprowadzenie jej w życie jest znacznie trudniejsze, gdyż wymaga zmiany w klasycznym pojmowaniu biomedycznych badań naukowych. Skłania biologów do pochylenia się nad ostatecznym celem prowadzonej przez nich pracy, która powinna być nie tylko odkrywaniem prawdy, lecz przede wszystkim służyć dobru drugiego człowieka i przynosić korzyść społeczną. Jednocześnie, od klinicystów wymaga zrozumienia wagi znajomości procesów molekularnych na poziomie komórki, porzucenia standardowego hasła klinicznej medycyny końca XX w., w myśl której „nie leczymy poziomów białek ani czynników transkrypcyjnych – leczymy chorego; dlatego dla nas klinicystów liczą się tylko tzw. „twarde punkty końcowe“ czyli przeżycie, krzywa Kaplana-Meiera w dużym badaniu populacyjnym“. Medycyna translacyjna wymaga od klinicysty zrozumienia, iż te traktowane przez niego z góry „białka i czynniki transkrypcyjne“, to może sposób na poprawę w „krzywej Kaplana Meiera“.

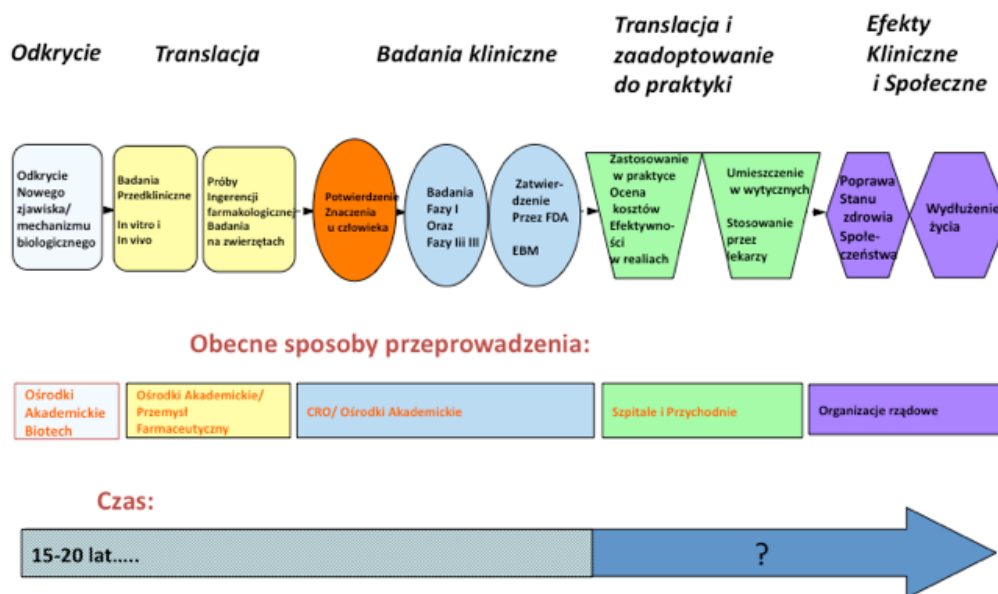
Symbolem tego rozdziału było nauczanie medycyny na Uniwersytetach medycznych w postaci bloków przedmiotów przedklinicznych, a po nich dopiero klinicznych. Taki rozdział utrwał się w naszej świadomości.

Tradycyjny rozdział na klinicystów i zaawansowanych badaczy naukowych staje się przeżytkiem. Nowoczesny klinicysta, korzystający z bogactwa jakie dają mu współczesne nauki biomedyczne, musi rozumieć zjawiska molekularne w równym stopniu, jak znać standardy leczenia opracowywane przez klinicystów. To być może dwa razy więcej pracy, ale taka jest cena postępu. Rozumiejąc ten problem, kraje takie jak USA oraz Wielka Brytania, w swych najlepszych ośrodkach kształcenia specjalistycznego, włą-

czyły w tryb szkolenia okres prowadzenia badań naukowych (w zależności od stopnia zainteresowania naukowego lekarza, trwający od roku do trzech lat). W tym czasie klinicysta często dokonuje ciekawych obserwacji naukowych, poszerza horyzonty myślenia i wnioskuje klinicznie. Niestety, brak tego zrozumienia w polskim systemie kształcenia lekarzy specjalistów. Tymczasem, zarówno historia polskiej medycyny, jak i medycyna współczesna dostarczają jasnych dowodów, iż najwybitniejszymi klinicystami są często (choć nie wyłącznie) aktywni badacze nauki. Przykładem mogą być profesowie Uniwersytetu Jagiellońskiego, wielcy interniści, którzy dokonywali równie wielkich odkryć naukowych. Profesor Tadeusz Tempka, jeden z prekursorów internistycznej szkoły krakowskiej, pionier w badaniach hematologicznych i odkrywca między innymi tzw. „pałeczki olbrzymiej“ w szpiku kostnym chorych z niedokrwistością złośliwą, czy też bardziej nam współczesny, „pierwszy internista“ trzeciej Rzeczypospolitej Profesor Andrzej Szczeklik, który przez cały okres aktywnej pracy klinicznej i humanistycznej prowadzi odkrywcze prace naukowe, opisując nowy typ astmy oskrzelowej, tłumacząc jej podłoże molekularne, a następnie wprowadzając do Kliniki nowe metody diagnostyki i terapii. Prześledzenie historii tego odkrycia stanowi właśnie wzorcowy przykład medycyny translacyjnej.

Obok barier wynikających z mentalności badaczy i klinicystów, wprowadzenie w życie idei medycyny translacyjnej wymaga również ogromnych nakładów finansowych. Stworzenie centrów badawczych, przygotowanych do prowadzenia badań molekularnych w materiale klinicznym i równoległe – badań klinicznych, do których badania podstawowe nas skierują. Połączenie tych gałęzi nauki jednym mianownikiem jest bardzo istotne. Niestety Uniwersytety nie zawsze o tym pamiętają, rozdzielając przestrzennie nauki biomedyczne i medycynę. Istnienie takich centrów pozwala na kształcenie studentów wyrabiających swe spojrzenie na medycynę w środowisku, które nauczy ich zintegrowanego rozumienia opieki nad pacjentem.

Bardzo cenną inicjatywą, podejmowaną właśnie w kierunku rozwoju idei medycyny translacyjnej, jest wprowadzanie zintegrowanych programów nauczania, w ramach których medycy poznają problematykę danego systemu czy układu, poczynając od biochemii a kończąc na metodach chirurgicznego lecze-



Ryc. 2. Złożoność i wieloetapowość procesu pomiędzy odkryciem nowego mechanizmu a efektami społecznymi i klinicznymi nowego sposobu leczenia.

nia, a nie jak uprzednio, całkowitego rozdziału na przedmioty kliniczne i przedkliniczne.

MEDYCYNA TRANSLACYJNA W SŁUŻBIE PRZEMYSŁU FARMACEUTYCZNEGO I BIOMEDYCZNEGO

W ostatnich latach, wszystkie większe firmy farmaceutyczne wprowadziły medycynę translacyjną, jako integralną część warsztatu odkrywania leków, równoległe do klasycznych sche-

matów poszukiwania i rozwoju nowych leków. Jednym z największych problemów przemysłu farmaceutycznego jest fakt, iż nowe leki, pomimo skuteczności w badaniach podstawowych czy nawet modelach zwierzęcych, nie wykazują korzyści klinicznych na dalszych etapach łańcucha wprowadzania leku na rynek (Ryc. 2). Łańcuch ten jest niezwykle złożony i długi, zarówno w skali czasowej, jak i przestrzennej (Tabela 1). Niestety 70% leków, które wpro-

Tabela 1. Schematyczne podsumowanie faz badań translacyjnych. Kluczowe jest skoordynowanie badań podstawowych i klinicznych, a nie prowadzenie ich równoległe.

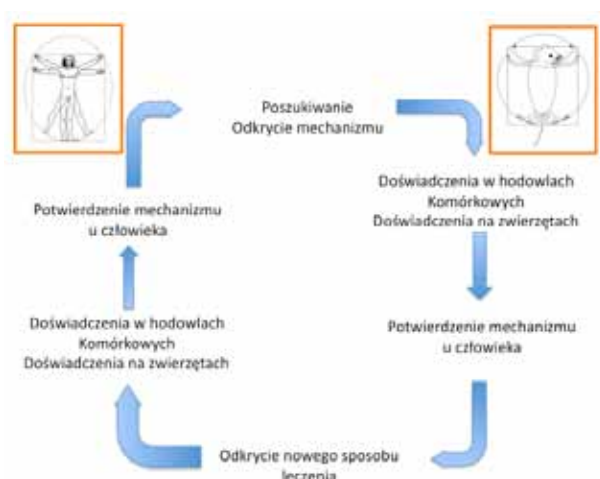
	Badania podstawowe	Badania kliniczne
Faza 1	Badania podstawowe identyfikujące nowe biomarkery lub cele terapeutyczne; rozwój nowych metod modyfikacji zjawisk biologicznych; określenie ich celowości, skuteczności e modelach komórkowych i zwierzęcych	Zastosowanie odkryć podstawowych w tworzeniu hipotez klinicznych; Badanie bezpieczeństwa i wstępne określenie skuteczności;
Faza 2	Dalsze sprecyzowanie celów terapeutycznych na podstawie wyników obserwacji fazy 1. Badania w modelach hodowli tkankowych człowieka(np badania molekularne izolowanych naczyń krwionośnych)	Identyfikacja biomarkerów klinicznych w określeniu bezpieczeństwa i skuteczności; Określenie czy obserwacje z fazy 1 wykazują skuteczność gdy są zastosowane w praktyce klinicznej (aplikacja nowych technologii w środowisku klinicznym „ <i>patient driven environment</i> “ Dostarczanie informacji o potrzebach terapeutycznych i skuteczności do tworzenia wytycznych leczenia i diagnostyki chorób
Faza 3	Wykorzystanie wytycznych leczenia i prewencji w stabilnych systemach ochrony zdrowia np. Przez agendy rządowe finansujące leczenie lub przemysł faemaceutyczny.	

wadza się do pierwszej fazy badań klinicznych nie kończy ewaluacji w kolejnych fazach badań. Dlatego misja medycyny translacyjnej, w rozumieniu przemysłu farmaceutycznego, jest inna niż w rozumieniu Akademii – jest nią poprawa przewidywalności potencjalnej skuteczności leku, podczas jego przechodzenia przez kolejne etapy rozwoju nowego leku. Medycyna translacyjna w rozumieniu przemysłu jest istotnym narzędziem, które ma dostarczyć cennych biomarkerów, które posłużą do monitorowania skuteczności leczenia w badaniach na zwierzętach, a następnie u człowieka. Te biomarkery, zidentyfikowane i potwierdzone przez centra medycyny translacyjnej, są wykorzystywane na każdym etapie odkrywania nowego leku. Służą początkowo potwierdzeniu czy wyznaczony cel terapeutyczny ma wartość, a ingerencja

w jego biologię lub fizjologię jest celowa. Na kolejnych etapach określania interakcji między celem terapeutycznym a lekiem, biomarkery mają definiować te interakcje fizykochemicznie. Dalej służą do określania aktywności farmakodynamicznej, aż wreszcie w etapach monitorowania wpływu leku w modelach zwierzęcych i u człowieka. Ostatnio identyfikowane biomarkery (najczęściej biomarkery genetyczne) mają służyć identyfikacji podgrup chorych, które będą (lub nie będą) na lek odpowiadać.

Podsumowując, rozumienie medycyny translacyjnej jest nieco inne w odniesieniu do przemysłu biomedycznego i farmaceutycznego, choć opiera się na podobnych zasadach łączenia i skutecznego zastosowania odkryć naukowych w leczeniu chorych.

PODSUMOWANIE



Ryc. 3. „Błędne koło“ medycyny translacyjnej: od łóżka chorego – do laboratorium... i z powrotem.

Ważne jest zrozumienie, iż dla stworzenia skutecznej medycyny translacyjnej, konieczne jest w najbliższych latach ściśle współdziałanie badaczy podstawowych mechanizmów komórkowych, badaczy klinicznych i klinicystów, we współpracy z przemysłem farmaceutycznym oraz pomocy organizacji rządowych i społecznych. Świadomość wspólnego działania pozwoli na usunięcie konfliktów, jakie rozwijają się na każdej niemal z wymienionych granic i pełne wykorzystanie potencjału medycyny molekularnej w klinice, poprzez odbycie podróży „z laboratorium – do łóżka chorego... i z powrotem“ (Ryc. 3). Jeśli w tej podróży napotkamy trudności, to pamiętajmy „Nie istnieje droga na skróty do miejsca, do którego dojść warto“ (Beverly Sills).

TRANSLATIONAL MEDICINE – A PATH FROM BENCH TO BED AND BACK...

Summary

Recent years have brought a very fast development of molecular techniques, which enable us to understand the mechanisms of major biological processes. However at the same time when we indulge ourselves in advanced models of physiology and pathophysiology, we tend to forget about the ultimate goal of biomedicine – our patients and their benefits. Current essay, discusses a need and possible ways to re-establish links between biomedical research and clinical medicine. The need for this is emphasized by the fact that during recent years in

spite of increasing funding of biomedical research the number of new drug registrations is falling. The reasons for this are complex but often include insufficient communication between scientists and clinicians but also pitfalls of the models currently used for testing of new drug safety and efficacy. Moreover closer cooperation between academia and industry is warranted. These gaps are filled by translational medicine – which although only recently established will be a critical step in translating science to the clinic.

PROPONOWANA LITERATURA

- COZZI J., FRAICHARD A., THIAM K., 2008. *Use of genetically modified rat models for translational medicine*. Drug Discov. Today 13, 488-494.
- FEUERSTEIN G. Z., CHAVEZ J., 2009. *Translational medicine for stroke drug discovery: the pharmaceutical industry perspective*. Stroke 40 (Suppl. 3), S121-S125.
- FITZGERALD G. A., 2007. *Clinical pharmacology or translational medicine and therapeutics: reinvent or rebrand and expand?* Clin. Pharmacol. Ther. 81, 19-20.
- GARFIELD S. A., MALOZOWSKI S., CHIN M. H., NARAYAN K. M., GLASGOW R. E. i współaut., 2003. *Considerations for diabetes translational research in real-world settings*. Diabetes Care 26, 2670-2674.
- HISS R., 2004. *Fundamental issues in translational research. Translational research – two phases of a continuum. From clinical trials to community: the science of translating diabetes and obesity research*. Natcher Conference Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA, 11-14.
- HO R. J., CHIEN J. Y., 2008. *Drug delivery trends in clinical trials and translational medicine: Updated analysis of ClinicalTrials.gov database*. J. Pharm. Sci. 98, 1928-1934.
- KEUN H. C., 2007. *Biomarker discovery for drug development and translational medicine using metabonomics*. Ernst Schering Res. Found. Workshop 4, 79-98.
- LITTMAN B. H., DI MARIO L., PLEBANI M., MARINCOLA F. M., 2007. *What's next in translational medicine?* Clin. Sci. (Lond.) 112, 217-227.
- MANKOFF S. P., BRANDER C., FERRONE S., MARINCOLA F. M., 2004. *Lost in translation: obstacles to translational medicine*. J. Transl. Med. 2, 14.
- SCHNAPP L. M., VAUGHT M., PARK D. R. i współaut., 2009. *Implementation and impact of a translational research training program in pulmonary and critical care medicine*. Chest 135, 688-694.