

ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА – НОВЫЙ ЭТАП РАЗВИТИЯ МОЛЕКУЛЯРНОЙ МЕДИЦИНЫ

М.А. Пальцев, академик РАН и РАМН, профессор,
Н.Н. Белушкина, доктор биологических наук, профессор

Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва

E-mail: Belushkina@rambler.ru

В последние годы ученые разных стран активно обсуждают концепцию развития трансляционной медицины и рассматривают ее как важное направление развития молекулярной медицины. Трансляционная медицина способствует переносу открытий, сделанных в результате фундаментальных исследований в биомедицине, в медицинскую практику с целью улучшения лечения и диагностики. В основе развития трансляционной медицины лежат принципы персонализированной медицины. В настоящее время трансляционная медицина представляет собой комплексную систему научно-исследовательских, практических и социальных (биоэтических) мероприятий, тесно взаимосвязанных и взаимодействующих друг с другом. Организационные аспекты развития данного направления включают дальнейшее масштабирование научных исследований в данной области и прогрессивных трансляционных технологий, привлечение широкой финансовой поддержки государства и частных инвесторов.

Ключевые слова: трансляционная медицина, персонализированная медицина, молекулярная медицина

TRANSLATIONAL MEDICINE – A NEW STAGE OF MOLECULAR MEDICINE DEVELOPMENT

M.A. Paltsev, N.N. Belushkina

National Research Center «Kurchatov Institute», Moscow, Russia

In recent years, scientists from different countries are actively discussing the concept of translational medicine and consider it as important area of molecular medicine development. Translational medicine promotes the transfer of discoveries made in basic biomedical researches into medical practice with aim to improve the diagnosis and treatment. Development of translational medicine has been based on the principles of personalized (patient-specific) medicine. Nowadays translational medicine is an integrated system of research, practical and social (bioethical) measures which are closely interrelated and intercommunicated. The organizational aspects of development of this issue include the further scaling of research in the field of progressive translational technologies, involvement of the financial support from the public and private investment.

Key words: translational medicine, personalized (patient-specific) medicine, molecular medicine

В конце прошлого века получило развитие новое научное направление в области медико-биологических наук – молекулярная медицина, которая зародилась на стыке молекулярной биологии, генетики, физиологии, патологии и медицины. Прогресс молекулярной медицины связан с развитием геномики, благодаря чему стали возможными картирование, клонирование и характеристика отдельных генов. С точки зрения клинической медицины, это означает возможность обнаружения связи между отдельными генами и заболеваниями человека. Основными задачами молекулярной медицины являются познание молекулярных основ возникновения и механизмов развития заболеваний, разработка адекватных методов диагностики, лечения и профилактики [2–4, 17].

Достижения молекулярной медицины стали основой нового этапа развития медицинской науки, связанного с трансляционными исследованиями, которые положили начало такому направлению, как трансляционная медицина. Основная цель трансляционной медицины – применение достижений фундаментальных медико-биологических наук для поиска эффективных методов диагностики и лечения с точки зрения максимально

эффективного перевода результатов фундаментальных научных исследований в инновации, востребованные на рынке медицинских услуг с учетом потребностей региона и тенденций развития биомедицинской науки в целом [6, 7, 12].

По мнению экспертов Евросоюза (2008 г.), именно трансляционной медицине будет принадлежать ведущая роль в развитии биомедицины на протяжении ближайших десятилетий. Трансляционная медицина – это важная новая область наук, требующая сотрудничества в различных многопрофильных дисциплинах. Данное направление выросло из доказательной медицины. Трансляционную медицину можно рассматривать как процесс, предусматривающий перенос открытий, сделанных в результате фундаментальных исследований в биомедицине, в медицинскую практику с целью улучшения диагностики и лечения.

В настоящее время традиционная классификация научных исследований определяет только 2 категории: фундаментальные и прикладные научные исследования. Фундаментальные исследования, с одной стороны, продолжают длительно (иногда десятилетиями), с другой

— они часто приводят к революционным достижениям в науке, которые открывают принципиально новые возможности для клиники. Другое дело — прикладные исследования, позволяющие получить результат сравнительно быстро. Трансляционные исследования должны сократить сроки между академическими научными исследованиями и отраслевыми разработками, т.е. ускорить перевод фундаментальных исследований в практическое приложение [9].

Выделяют 3 фазы трансляционных исследований (см. рисунок). Первая фаза представляет собой научно-исследовательский процесс, который изучает потребности медицины в потенциальных методах диагностики и лечения, проводит испытания на безопасность и эффективность разработок, в основном в рандомизированных клинических испытаниях. Эти основные этапы разработки новых лекарственных и диагностических средств оправдали себя с использованием подходов доказательной медицины и теперь включены в принципы трансляционной медицины. Первая фаза, обычно называемая «от лаборатории к постели больного» («Bench to Bedside Translation»), — это трансляция основных научных открытий в систему охраны здоровья людей в контролируемых условиях, т.е. в процессе клинического исследования. Многие фармацевтические компании для I фазы трансляционных исследований организуют специальные структуры, облегчающие взаимодействие между научными сотрудниками и практическими врачами [10, 12].

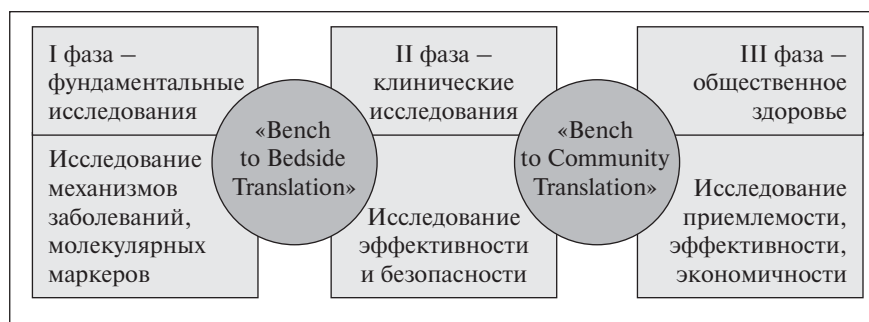
Во II фазе трансляционных исследований рассматривают результаты клинических разработок, оценивают эффективность и безопасность научных подходов, примененных в I фазе трансляционных исследований [16]. Таким образом, оценивается возможность использования новых разработок в клинической практике путем проведения исследований с участием пациентов, в реальных жизненных ситуациях, с учетом разнообразных социальных и демографических факторов. Вторая фаза трансляционных исследований информирует о потребностях, приемлемости, эффективности и экономичности новых разработок в реальных политических условиях и способствует их продвижению в систему здравоохранения («Bench to Community Translation»). Например, в традиционно рандомизированных исследованиях изучается качество медикаментозного воздействия в соответствии

с финансовыми затратами. С помощью трансляционной медицины можно осуществлять потребительские исследования поведенческих реакций пациентов на проводимые мероприятия и предоставлять важную информацию об экономической эффективности [16].

Третья фаза трансляционных исследований способствует внедрению результатов перспективных клинических исследований в систему здравоохранения [14]. В настоящее время трансляционная медицина представляет собой комплексную систему научно-исследовательских, практических и социальных (биоэтических) мероприятий, тесно взаимосвязанных и взаимодействующих друг с другом. Организационные аспекты развития данного направления включают дальнейшее масштабирование научных исследований в данной области и прогрессивных медицинских технологий, привлечение широкой финансовой поддержки государства и частных инвесторов, пересмотр и разработку правовых и этических норм с учетом новых достижений в трансляционной медицине. В научно-исследовательской и прикладной областях приоритетной задачей трансляционной медицины является создание новых медицинских технологий.

Возьмем, например, одно из наиболее распространенных социально значимых заболеваний — ожирение. Избыточная масса тела является причиной плохого состояния здоровья и ежегодной гибели более чем 1 млн человек. Избыточная масса тела и ожирение являются также факторами риска развития ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, ишемического инсульта, онкологических заболеваний и болезней суставов, а также оказывает негативное влияние на психосоциальное здоровье людей и качество их жизни. Кроме того, избыточная масса тела негативно сказывается в экономическом и социальном плане, увеличивая расходы на здравоохранение и снижая продуктивность людей и их доходы. В связи с этим эффективное лечение ожирения и сопутствующих ему заболеваний потребует развития новых многокомпонентных методов лечения, основанных на рандомизированных клинических испытаниях, и прежде всего — эффективных подходов к профилактике этого заболевания.

В соответствии с принципами трансляционной медицины значительное внимание при борьбе с ожирением уделяется различным аспектам, включая разработку стратегии и программу профилактики ожирения, в том числе призыв к конкретным действиям всех заинтересованных сторон: различных государственных отраслей; частного сектора; лиц и учреждений, занимающихся производством, рекламой и торговлей пищевыми продуктами; профессиональных организаций; организаций потребителей, международных и неправительственных организаций и их объединений. Не меньшее внимание должно уделяться мониторингу исследований в этой области. Таким



Фазы трансляционных исследований (пояснение в тексте)

образом, трансляционная медицина должна ликвидировать разрыв между фундаментальной наукой и клинической практикой за счет эффективного обмена информацией между научными лабораториями и клиникой [13].

Целью трансляционной медицины (как и молекулярной) является распознавание всех первичных и вторичных медиаторов заболевания, позволяющих разрабатывать определенные диагностические протоколы. Повышению информативности этих анализов способствует современное развитие технологической и инструментальной базы, позволяющее проводить эффективную и экономичную диагностику в достаточно короткие сроки. Например, во Франции в практике генетиков и акушеров используется экспертная система «Сезам» (SESAM-Systeme Expert Specialisee aux Analyses Medicales) для оценки доклинических признаков патологии и определения предрасположенности человека к различным заболеваниям. В Великобритании началось осуществление масштабного проекта по созданию «Биобанка», содержащего генетическую информацию о британцах, принадлежащих к различным этническим группам, с целью доклинической диагностики и изучения предрасположенности к развитию социальнозначимых заболеваний [1].

В крупнейших университетах США, Германии и Нидерландов доклиническая диагностика опухолевых и нейродегенеративных заболеваний осуществляется уже сегодня, и для этого успешно применяются протоколы молекулярной визуализации с использованием моноклональных антител (molecular imaging – позитронно-эмиссионная томография, позволяющая идентифицировать гибель нейронов). Например, уже имеются убедительные данные, показывающие, что при раннем лечении болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона или рассеянного склероза удастся избежать прогрессирования заболевания. Как известно, при указанной патологии происходит гибель нейронов и глиальных клеток. До 90-х годов прошлого века бытовало представление об отсутствии способности нейронов к регенерации после рождения. Однако в 90-х годах с введением новой техники во многих лабораториях убедительно была доказана возможность образования новых нейронов в головном мозге (обновление нейронов происходит в дискретных зонах мозга, и большинство нейронов действительно не обновляются). В 1998 г. был впервые продемонстрирован нейрогенез в гиппокампе и показано существование эндогенных нейральных стволовых клеток, которые способны генерировать все основные типы клеток центральной нервной системы: нейроны, астроциты и олигодендроциты. Это и послужило толчком к разработке подходов к превентивной терапии неврологических заболеваний.

Тяжелее обстоит дело с заболеваниями, при которых эффективных методов лечения и превентивной терапии еще нет. Так, пока не совсем понятно, как можно предотвратить развитие сахарного диабета. Однако при целиакии, например, специальный режим питания приводит к задержке развития заболевания. В этом, по сути, и заключается ценность трансляционной медицины на базе пре-

вентивной диагностики, дающей врачу возможность начать поиск эффективных методов лечения, поскольку до появления самой болезни есть еще несколько лет [8, 11].

Особенность персонализированной диагностики при трансляционной медицине состоит в том, что она включает в себя анализ многих факторов, касающихся каждого больного, в том числе:

- симптомы и клинические признаки;
- результаты исследований наследственной патологии;
- биопсихосоциальные факторы, в том числе поведенческие особенности пациента;
- результаты исследования тканевой патологии;
- данные, полученные стандартными методами дифференциальной диагностики болезней, отражающие состояние физиологических жидкостей и метаболических процессов в организме.

Одним из направлений трансляционной медицины можно считать выявление специфических биомаркеров и биопроцессов, которые позволяют выбирать оптимальное лечение для конкретных пациентов, т.е. трансляционная медицина является инструментом реализации персонализированной медицины на всех этапах оказания медицинской помощи. Анализ персональных биомаркеров заболевания основывается на базах данных [18]. С помощью таких баз можно разработать схемы лечения различных заболеваний – определить лекарства, воздействующие сразу на несколько элементов в системе молекулярных механизмов исследуемой патологии. Полученные результаты можно использовать для разработки наиболее эффективной индивидуальной стратегии лечения, которая будет базироваться на анализе экспериментальных данных, относящихся к данной патологии. Иными словами, на основе экспериментальных данных предполагают возможные мишени для лекарства; если для этих мишеней лекарства уже известны, они используются для последующего анализа. С помощью данных программ можно находить сочетания лекарств, обеспечивающих наиболее эффективное влияние на молекулярные мишени заболевания, а также анализировать побочные эффекты лекарственных средств. Разработка баз данных с исчерпывающей информацией о возможных биомаркерах всех известных патологических состояний позволит со временем корректировать диагностику для каждого конкретного пациента на основе знаний о его собственных заболеваниях и процессах, связанных со старением [5, 8, 15].

Приоритетными задачами развития трансляционной медицины являются: разработка инновационных методов молекулярной диагностики, создание новых медицинских устройств и искусственных органов (бионика), тканевая инженерия, геновая и клеточная терапия. Трансляционная медицина как новое направление биомедицинской науки получает все более широкое распространение в мире: образуются институты, появляются журналы (American Journal of Translational Research, Journal of Translational Medicine, Science Translational Medicine), формируются гранты и различные программы по этому направлению.

Развитие трансляционной медицины подразумевает создание научных центров с определенной инфраструктурой, способствующей эффективному использованию достижений науки и успешному их внедрению в практику. Для достижения этих целей необходимо управлять потоками знаний и технологиями и координировать усилия университетов, научно-исследовательских институтов, лечебных учреждений, бизнес- и фармкомпаний.

Особое место в развитии центров трансляционной медицины занимают структуры, обеспечивающие расширение наукоемких технологий, — такие, как центр экспериментальных и трансгенных животных, центр трансфера медицинских технологий, биобанки. Благодаря скоординированной структуре, центры трансляционной медицины станут не только производителями и заказчиками новых медицинских и фармацевтических технологий, но и сформируют новые высокие требования к уровню научного и технического образования. Будут поддержаны современные стандарты в подготовке научных сотрудников, фармацевтов и врачей высокой квалификации.

Первым институтом в области трансляционной медицины стал Институт трансляционной медицины и терапии (ITMAT) в США, организованный в начале 2005 г. (<http://www.itmat.upenn.edu/welcome.shtml>). Основная его деятельность сосредоточена на клинических и трансляционных исследованиях. В настоящее время это большая организация, включающая различные медицинские учреждения, число которых постоянно увеличивается. С момента основания ITMAT расширился и сегодня включает более 800 членов, имеет более чем 100 тыс. программ, финансируемых из фондов National Institutes of Health (США) в области научных, доклинических и клинических исследований.

Значительно выросло число институтов по трансляционной медицине. Практически при каждом крупном университете США имеется институт трансляционной медицины. В Калифорнии (Сан-Франциско) на исследования в области трансляционной медицины выделено 1,5 млрд долларов. Аналогичные институты образованы в Европе. В 2010 г. в Хельсинском университете стартовала грантовая программа «TRANSMED» (http://www.helsinki.fi/transmed/research/key_research_areas.html), финансирующая исследования в области трансляционной медицины. В центре внимания этой программы — исследования в области геномных технологий, молекулярной медицины, молекулярной биологии опухолей и др.

К сожалению, в настоящее время в России развитие медицинской науки в области создания инновационных лекарств, лечебных и диагностических технологий сдерживает ряд системных проблем, связанных в первую очередь с низким уровнем инноваций и технологий, используемых при разработке и производстве лекарств. Усугубляется ситуация острой нехваткой специалистов, способных производить и продвигать на рынок отечественные разработки инновационных препаратов и технологий. Нельзя сбрасывать со счетов и отсутствие в России крупных фармацевтических компаний, способных осуществлять разработку новых лекарственных препаратов. Кроме того, довольно низок уровень поддержки экспортных способностей предприятий — производителей препаратов, что демонстрирует низкий инвестиционный вклад в развитие медицинских и фармацевтических технологий.

Отсутствие поддержки инноваций нанесло серьезный урон в связи с исчезновением отраслевых научно-исследовательских институтов, разрабатывающих фармацевтические субстанции. Вместо этого отечественные фармпредприятия выпускают главным образом лекарственные средства на основе субстанций, импортируемых из Китая и Индии. В связи с этим следует обратить внимание на отсутствие в России сети сертифицированных центров доклинических испытаний новых лекарственных средств.

Для решения этих проблем нужны революционные меры по реорганизации биомедицинской науки, в том числе путем развития трансляционной медицины, что позволит разработать и оценить эффективность новых методов диагностики, медицинских технологий и инновационных лекарственных препаратов, выявить препятствия к их внедрению, а также способствовать безотлагательному продвижению данных разработок до внедрения в клиническую практику с целью повышения качества лечения и, соответственно, качества жизни.

Для решения этих проблем нужны революционные меры по реорганизации биомедицинской науки, в том числе путем развития трансляционной медицины, что позволит разработать и оценить эффективность новых методов диагностики, медицинских технологий и инновационных лекарственных препаратов, выявить препятствия к их внедрению, а также способствовать безотлагательному продвижению данных разработок до внедрения в клиническую практику с целью повышения качества лечения и, соответственно, качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. — СПб., 2000.
2. Введение в молекулярную медицину. Под ред. Пальцева М.А. — М., 2004. — 496 с.
3. Пальцев М.А. Молекулярная медицина и прогресс фундаментальных наук // Вестник РАН. — 2002; 1: 13–21.
4. Пальцев М.А. Молекулярная медицина: достижения и перспективы // Молекулярная медицина. — 2004; 4: 3–8.
5. Пальцев М.А. Персонализированная медицина. Наука в России. — 2011; 1: 12–7.
6. Салмина А.Б. Инновации в медицинском образовании // Красноярский медицинский вестник. — 2009; 2: 6.
7. Birmingham K. What is translational research? // Nature Medicine. — 2002; 8: 647–50.
8. Collins F. The Language of Life: DNA and the Revolution in Personalized Medicine. — Published By: HarperCollins. 2010.
9. Feldman A. Does Academic Culture Support Translational Research? CTS: Clinical and Translational Science. — 2008; 1 (2): 87–8.
10. Goldblatt E., Lee W. From bench to bedside: the growing use of translational research in cancer medicine // Am. J. Transl. Res. — 2010; 2 (1): 1–18.
11. Jain K. Applications of biochips: from diagnostics to personalized medicine. Curr Opin Drug Discov Devel. — 2004; 7 (3): 285–9.
12. Lean M., Mann J., Hoek J. et al. Translational Research: from evidence-based medicine to sustainable solutions for public health problems // British Medical Journal. — 2008; 337: a863.
13. Narayan K., Benjamin E., Gregg E. et al. England Diabetes Translation Research: Where Are We and Where Do We Want To Be? // Annals of Int. Medicine. — 2004; 140 (11): 958–63.
14. Nebeker J., Barach P., Samore M. Clarifying adverse drug events: a Я Clinician’s guide to terminology, documentation, and reporting // Ann. Intern. Med. — 2004; 140: 795–801.
15. Paltsev M. Personalized medicine // Science in Russia. — 2011; 1: 12–7.
16. Petticrew M., Roberts H. Evidence, hierarchies, and typologies: horses for courses // J. Epidemiol. Commun. Health. — 2003; 57: 527–9.
17. Strasser B. Perspectives: Molecular Medicine. Science. — 1999; 286 (5444): 1488–90.
18. Woolf S. The Meaning of Translational Research and Why It Matters // JAMA. — 2008; 299: 211–3.