

# Μεταγραφική ιατρική

## 1. Εισαγωγή

Η μεταγραφική ιατρική, που αναφέρεται επίσης ως μεταγραφική επιστήμη ή μεταγραφική έρευνα, ορίζεται {1} ως ένας τομέας της βιοϊατρικής έρευνας που αποσκοπεί στη βελτίωση της ανθρώπινης υγείας και μακροζωίας με τον προσδιορισμό της συνάφειας των νέων ανακαλύψεων στις βιολογικές επιστήμες με τις ανθρώπινες ασθένειες. Πρόκειται για έναν ταχέως αναπτυσσόμενο επιστημονικό κλάδο, ο οποίος είναι διεπιστημονικός στη φύση του και συνδέει τις παρατηρήσεις παρακείμενων πεδίων με στόχο τη δημιουργία νέων ή βελτιωμένων προληπτικών μέτρων, διαγνώσεων και θεραπειών ασθενειών. Η διαδικασία της μεταγραφής περιλαμβάνει τη στενή συνεργασία πολλών ενδιαφερομένων μερών, όπως της ακαδημαϊκής κοινότητας, της φαρμακευτικής βιομηχανίας, των ασθενών, των ρυθμιστικών αρχών και του κοινού για την αντιμετώπιση ανεκπλήρωτων ιατρικών αναγκών. Η μεταγραφική ιατρική δεν καλύπτει μόνο την υποκείμενη έρευνα και τους επιστημονικούς κλάδους, αλλά εξετάζει επίσης τις επιχειρησιακές και ρυθμιστικές πτυχές ώστε να εξασφαλίσει τον βέλτιστο σχεδιασμό, έγκυρα και αξιόπιστα αποτελέσματα και να αντιμετωπίσει τις συστημικές δυσχέρειες που επιβραδύνουν τη διάθεση των καινοτομιών στους ασθενείς.

Το πεδίο που αποσκοπεί στη βελτιστοποίηση της αποτελεσματικότητας της διαδικασίας μεταγραφής ορίζεται ως μεταγραφική επιστήμη και εστιάζει στην κατανόηση των επιστημονικών και επιχειρησιακών αρχών που διέπουν κάθε στάδιο της διαδικασίας μεταγραφής (βλ. ενότητα 2.4).

Η μεταγραφική ιατρική περιγράφεται συχνά ως η πρακτική της μεταφοράς της επιστημονικής γνώσης «από την εργαστηριακή έρευνα στην κλινική εφαρμογή» και «από την κλινική εφαρμογή στην εργαστηριακή έρευνα» (B2B-from bench to bedside/from bedside to bench) (βλ. παρακάτω, ενότητα 2.2). Η μεταγραφική

ιατρική βασίζεται στην εξέλιξη της βασικής έρευνας που περιλαμβάνει, για παράδειγμα, τις μελέτες των βιολογικών διεργασιών με κυτταρικές καλλιέργειες ή ζωικά μοντέλα, και χρησιμοποιεί θεμελιωδώς νέες γνώσεις που αποκτώνται με αυτά τα μοντέλα και τις συνδυάζει με κλινικές παρατηρήσεις για την ανάπτυξη νέων θεραπειών ή ιατρικών διαδικασιών.

## **2.1 Βασική έννοια και ιστορία της μεταγραφικής ιατρικής**

Η μεταγραφική ιατρική μετατρέπει τις πολλά υποσχόμενες εργαστηριακές ανακαλύψεις σε κλινικές εφαρμογές και προσπαθεί να απαντήσει σε κλινικά ερωτήματα, ώστε να διευκολύνει την πρόβλεψη, την πρόληψη, τη διάγνωση και τη θεραπεία ασθενειών. Η μεταγραφική έρευνα μεταφέρει τα ευρήματα της ακαδημαϊκής βασικής έρευνας στην εφαρμοσμένη έρευνα, όπου, στην ιδανική περίπτωση, η έρευνα στον ακαδημαϊκό χώρο συνεχίζεται παράλληλα με την ανάπτυξη σε συνεργασία με άλλους ενδιαφερόμενους φορείς με σαφή τελικό στόχο τον ασθενή. Οι τελικοί στόχοι μπορούν να οριστούν ως βελτιωμένα θεραπευτικά σχήματα, νέα θεραπευτικά ή διαγνωστικά μέσα με σαφώς καθορισμένους δείκτες μέτρησης έκβασης, όπως η βελτίωση της ποιότητας ζωής. Με άλλα λόγια, η μεταγραφική ιατρική μετατρέπει τα βασικά επιτεύγματα της έρευνας της ιατρικής βιολογίας σε πράξη με τη χρήση νέων τεχνολογιών και μεθόδων που θα γεφυρώσουν την εργαστηριακή με την κλινική πρακτική.

Η ενεργός συμμετοχή του ασθενούς ως βασικού ενδιαφερομένου στις διαδικασίες της μεταγραφικής ιατρικής διασφαλίζει ότι οι νέες στρατηγικές αντιμετωπίζουν τις ανεκπλήρωτες ανάγκες του πληθυσμού των ασθενών, δημιουργώντας συγκεκριμένες λύσεις σχεδιασμένες ανάλογα, με βάση τα στοιχεία που είναι σημαντικά για τους ασθενείς υπό πραγματικές συνθήκες και αυτά που θα μπορούσαν να τους παρέχουν μια καλύτερη ποιότητα ζωής κ.λπ.

# Ιστορία της μεταγραφικής ιατρικής

Ο όρος «μεταγραφική ιατρική» εισήχθη τη δεκαετία του 1990, αλλά απέκτησε ευρεία χρήση μόλις στις αρχές της δεκαετίας του 2000. Αρχικά, η μεταγραφική ιατρική έρευνα προέκυψε από την έννοια «από την εργαστηριακή έρευνα στην κλινική εφαρμογή» (bench-to-bedside, B2B), ως μια κατηγορία ιατρικής έρευνας που αποσκοπούσε στην εξάλειψη των ορίων μεταξύ της εργαστηριακής έρευνας και της κλινικής έρευνας, που διεξάγονταν ανεξάρτητα η μία από την άλλη. Η μεταγραφική ιατρική εξελίχθηκε σε έναν γενικό επιστημονικό κλάδο που προήλθε από τη διασταύρωση διαφόρων επιστημονικών κλάδων όπως είναι η κλινική φαρμακολογία, η κυτταρική βιολογία, η γενετική, η χημεία, η φυσιολογία κ.λπ. Η εξέλιξη της μεταγραφικής ιατρικής σε αναγνωρισμένο επιστημονικό κλάδο απαιτούσε επίσης την εισαγωγή μη επιστημονικών, προσανατολισμένων στη διαδικασία πτυχών και τη συμβολή των διαφόρων επιστημονικών κλάδων, καταργώντας τα μεταξύ τους όρια και φέρνοντάς τους κοντά σε μια συντονισμένη δράση για τον εξορθολογισμό της μετατροπής των ερευνητικών ανακαλύψεων σε συγκεκριμένες λύσεις για τους ασθενείς.

Το 2003, σε συνεδρίαση στρογγυλής τραπέζης του Ινστιτούτου Ιατρικής για την κλινική έρευνα προσδιορίστηκε<sup>2</sup> η τρέχουσα ορολογία και το μοντέλο της μεταγραφικής έρευνας ως μια ερευνητική διαδικασία δύο φάσεων, η οποία εξελίσσεται από:

- – Από τη βασική επιστήμη στην κλινική επιστήμη
- – Από την κλινική επιστήμη στην επίδραση στη δημόσια υγεία

Η περαιτέρω βελτίωση τα επόμενα χρόνια οδήγησε στο μοντέλο μεταγραφής που διατυπώθηκε ως μοντέλο των **4 T**:

- **T1**: από τη βασική επιστημονική ανακάλυψη (βασική γνώση) σε πιθανή κλινική εφαρμογή (θεωρητική γνώση) σε
- **T2**: τεκμηριωμένες κατευθυντήριες οδηγίες (γνώση δραστηριότητας) στην
- **T3**: κλινική περίθαλψη ή παρέμβαση (εφαρμοσμένη γνώση με

έμφαση στην εφαρμογή) σε

- **T4:** στην υγεία μιας κοινότητας ή ενός πληθυσμού (γνώση δημόσιας υγείας για την αποτελεσματικότητα

Μετά από συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση και ανάλυση<sup>2</sup> το 2017, προτάθηκε μια επιπλέον φάση **T0** που περιλαμβάνει μεταξύ άλλων μελέτες συσχέτισης ολόκληρου του γονιδιώματος που μπορούν να αξιοποιηθούν στο στάδιο της βασικής έρευνας (T1).

Αντί να θεωρεί αυτά τα 4T ως διαφορετικές (απομονωμένες) φάσεις, από επιχειρησιακή άποψη, το πεδίο της μεταγραφικής επιστήμης αντιμετωπίζει τη μεταγραφική ιατρική ως ένα φάσμα ή συνεχές.

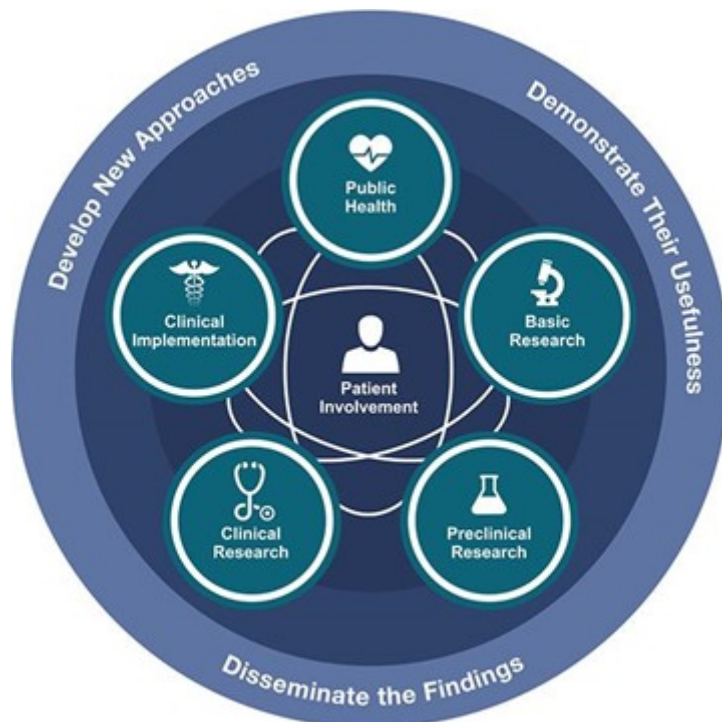
Σύμφωνα με την Εθνική Ακαδημία Προηγμένων Μεταγραφικών Επιστημών του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (NIH NCATS)<sup>4</sup>, κάθε στάδιο της έρευνας αντιπροσωπεύεται κατά μήκος της διαδρομής από τη βιολογική βάση της υγείας και της ασθένειας έως τις παρεμβάσεις που βελτιώνουν την υγεία των ατόμων και του κοινού. Το φάσμα δεν είναι γραμμικό ή μονής κατεύθυνσης. Κάθε στάδιο βασίζεται στα υπόλοιπα και τα διαμορφώνει τα υπόλοιπα. Όλα τα στάδια του φάσματος απαιτούν την ανάπτυξη νέων προσεγγίσεων, την απόδειξη της χρησιμότητάς τους και τη διάδοση των ευρημάτων. Η συμμετοχή των ασθενών είναι ένα κρίσιμο χαρακτηριστικό σε ολόκληρο το φάσμα της μεταγραφικής ιατρικής.

Σύμφωνα με το Πανεπιστήμιο Monash<sup>5</sup>, όπως φαίνεται στις ακόλουθες εικόνες, η κλινική έρευνα και η μεταγραφική ιατρική κατέχουν κεντρική θέση στη σύνδεση των διαφόρων κλάδων σε αυτό το φάσμα ή συνεχές. {2}



**Εικόνα (1):** Το συνεχές της μεταγραφικής ιατρικής  
**Πηγή**

**γραφήματος:** <https://www.monash.edu/medicine/ccs/translational>



Credit: National Center for Advancing Translational Sciences

**Εικόνα (2):** Το συνεχές της μεταγραφικής ιατρικής

## 2.2 Μεταγραφική ιατρική: μια αμφίδρομη έννοια

Η μεταγραφική ιατρική ενθαρρύνει τη μεταφορά πληροφοριών και νέων υποθέσεων της κλινικής έρευνας από το εργαστήριο στην κλινική («από την εργαστηριακή έρευνα στην κλινική εφαρμογή») και, με τον ίδιο τρόπο, θα ενθαρρύνει τη μετάφραση και μεταφορά των παρατηρήσεων από την κλινική πίσω στο εργαστήριο («από την κλινική εφαρμογή στην εργαστηριακή έρευνα»). Αυτό σημαίνει ότι η μεταγραφική ιατρική, ως έννοια, είναι μια αμφίδρομη έννοια που περιλαμβάνει:

- παράγοντες «από την εργαστηριακή έρευνα στην κλινική εφαρμογή» οι οποίοι στοχεύουν στην αύξηση της αποτελεσματικότητας της κλινικής δοκιμής των νέων θεραπευτικών στρατηγικών που αναπτύσσονται μέσω της έρευνας, και
- παράγοντες που σχετίζονται με τη μεταφορά των παρατηρήσεων «από την κλινική εφαρμογή στην εργαστηριακή έρευνα» και παρέχουν ανατροφοδότηση σχετικά με τις εφαρμογές νέων θεραπειών, διαγνωστικών μέσων και προληπτικών μέτρων, όπου οι κλινικές παρατηρήσεις μπορούν να τροφοδοτήσουν την έρευνα για τη δημιουργία νέων υποθέσεων. Μέσω της χρήσης πραγματικών στοιχείων ή δεδομένων, οι εφαρμογές αυτές μπορούν να βελτιωθούν και να δημιουργήσουν νέες λύσεις. Για παράδειγμα, η ανάπτυξη αυτοαντισωμάτων σε ασθενείς που πάσχουν από συγκεκριμένες νόσους θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για νέες μεθόδους στρωματοποίησης των ασθενών και ανάπτυξης νέων ή καλύτερων θεραπειών.<sup>6</sup>

Επί του παρόντος, η πρόοδος στην κατανόηση των βιολογικών συστημάτων και η ανάπτυξη νέων εργαλείων που μπορούν να

εφαρμοστούν τόσο σε εργαστηριακό όσο και σε κλινικό επίπεδο προσφέρουν πρωτοφανείς προοπτικές για την προαγωγή της γνώσης στον τομέα των ανθρώπινων διαταραχών σε αυτό το αμφίδρομο μεταγραφικό πλαίσιο.

Η μεταγραφική ιατρική επιδιώκει να συντονίσει τη χρήση των νέων γνώσεων στην κλινική πρακτική και να ενσωματώσει τις κλινικές παρατηρήσεις και ερωτήσεις σε επιστημονικές υποθέσεις στο εργαστήριο. Διευκολύνει επίσης τον χαρακτηρισμό της εξέλιξης της νόσου και τη δημιουργία νέων υποθέσεων με βάση την άμεση παρατήρηση στον άνθρωπο. Ολοένα και περισσότερο, οι ασθενείς και οι οργανώσεις ασθενών διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στη διασφάλιση της συνεχούς ανατροφοδότησης και επικοινωνίας με την επιστημονική κοινότητα στο πλαίσιο της πολυμερούς προσέγγισης (βλ. ενότητα 2.3), η οποία αποτελεί βασικό παράγοντα επιτυχίας στη διαδικασία της μεταγραφής.

Ο τελικός στόχος της μεταγραφικής ιατρικής είναι να βοηθήσει τους ασθενείς με την ταχύτερη ανάπτυξη νέων διαγνωστικών μέσων, φαρμακευτικών προϊόντων και νέων ιατρικών γνώσεων για τη θεραπεία και την πρόληψη ασθενειών, παρέχοντας πρόσβαση στην περίθαλψη για τους ανθρώπους με εύλογο κόστος.

## 2.3 Πολυμερής προσέγγιση

Το συνεχές της μεταγραφικής ιατρικής βασίζεται στην αποτελεσματική αλληλεπίδραση πολλών επιστημονικών κλάδων, η οποία περιλαμβάνει χημικούς, βιολόγους, επιστήμονες δεδομένων στην έρευνα που διεξάγεται σε ακαδημαϊκά ιδρύματα, κλινικούς ιατρούς και ειδικούς υγειονομικής περίθαλψης από ακαδημαϊκά ιατρικά κέντρα, εμπειρογνώμονες σε θέματα τεχνολογίας από βασικές ερευνητικές εγκαταστάσεις, ρυθμιστικές αρχές όπως ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA), ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) στις ΗΠΑ και οι εθνικές αρμόδιες αρχές σε κάθε κράτος μέλος της ΕΕ, εμπειρογνώμονες φαρμακευτικών προϊόντων και ανάπτυξης προϊόντων από τη φαρμακευτική

βιομηχανία, νομικούς και ηθικούς εμπειρογνώμονες, ασθενείς μεμονωμένοι ή εκπροσωπούμενοι ως ομάδα από οργανώσεις που συνδέονται με την κοινωνία, χρηματοδότες της έρευνας και φορείς χάραξης πολιτικής. Οι κυβερνήσεις μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία ενός ευνοϊκού οικοσυστήματος, παρέχοντας κρίσιμες υποδομές, κίνητρα και αντιμετωπίζοντας τα διατομεακά εμπόδια. Η επιτυχία της μεταγραφικής ιατρικής καθορίζεται τελικά από τον τρόπο με τον οποίο το σύστημα μπορεί να υιοθετήσει την καινοτομία με αποδεκτή σχέση κόστους-οφέλους. Οι εμπειρογνώμονες των οικονομικών της υγείας μπορούν να καθοδηγήσουν αυτή τη διαδικασία, ώστε οι ασφαλιστές υγείας να παρέχουν αποζημίωση για νέες οικονομικά αποδοτικές θεραπείες, διαγνωστικά μέσα και παρεμβάσεις με στόχο την πρακτική εφαρμογή στο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης. Μόλις δρομολογηθούν, οι μελέτες παρακολούθησης μετά την κυκλοφορία (πραγματικά δεδομένα ή στοιχεία) μπορούν να συλλέξουν δεδομένα τα οποία μπορούν να αξιοποιηθούν στο στάδιο της έρευνας («από την κλινική εφαρμογή στην εργαστηριακή έρευνα»).

Λόγω της συμμετοχής διαφορετικών ενδιαφερόμενων μερών και κλάδων, δεν υπάρχει ένας μόνο ορισμός της μεταγραφικής ιατρικής, αλλά οι διαφορετικές απόψεις επηρεάζουν τον τρόπο με τον οποίο περιγράφεται η μεταγραφική ιατρική από μια συγκεκριμένη ομάδα ενδιαφερομένων μερών.

Για όσους ενδιαφέρονται, ο παρακάτω κατάλογος επισημαίνει ορισμένες από τις διαφορετικές πτυχές:

- Ο Barry S. Collier από το Πανεπιστήμιο Rockefeller της Νέας Υόρκης ορίζει τη μεταγραφική ιατρική ως: «Η εφαρμογή της επιστημονικής μεθόδου για την αντιμετώπιση μιας υγειονομικής ανάγκης». Θεωρεί ότι, σε αντίθεση με τη βασική έρευνα, η οποία έχει ως πρωταρχικό στόχο τη δημιουργία νέων γνώσεων, ο πρωταρχικός στόχος της μεταγραφικής επιστήμης είναι η βελτίωση της ανθρώπινης υγείας.\*
- Ο John Hutton από το Ιατρικό Κέντρο του Νοσοκομείου

Παίδων του Σινσινάτι περιέγραψε τη μεταγραφική ιατρική ως εξής: «Η μεταγραφική ιατρική μετατρέπει τις επιστημονικές ανακαλύψεις που προκύπτουν από εργαστηριακές, κλινικές ή πληθυσμιακές μελέτες σε νέα κλινικά εργαλεία και εφαρμογές που βελτιώνουν την ανθρώπινη υγεία, μειώνοντας τη συχνότητα εμφάνισης, τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα των ασθενειών» και βελτιώνουν την ποιότητα ζωής. Ο ορισμός αυτός έχει ληφθεί και προσαρμοστεί από την έκθεση «Transforming Translation – Harnessing Discovery for Patient and Public Benefit» (Έκθεση της ομάδας εργασίας για τη μεταγραφική έρευνα (Translational Research Working Group) του National Cancer Advisory Board, US NIH, 2007).

- Ο Elias Zerhouni (πρώην διευθυντής του NIH, πρώην διευθύνων σύμβουλος της Sanofi, ένας από τους ιδρυτές και υποστηρικτές της σύγχρονης μεταγραφικής ιατρικής) δήλωσε ότι το σύστημα είναι κατακερματισμένο χωρίς ευθυγράμμιση όλων των εμπλεκόμενων φορέων, με αποτέλεσμα την αλληλεπικάλυψη των προσπάθειών και απουσία εναρμόνισης με το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης και τις ανάγκες των ασθενών. Οι ολοένα και πιο πολύπλοκοι πόροι που απαιτούνται για τη διεξαγωγή σύγχρονης κλινικής και μεταγραφικής έρευνας λείπουν ή είναι διάσπαρτοι και η επένδυση στη μεθοδολογική έρευνα για τη βελτίωση των εργαλείων που χρησιμοποιούν οι κλινικοί επιστήμονες και οι επιστήμονες της μεταγραφικής ιατρικής είναι σημαντική.<sup>7</sup>
- Ο Chris Austin (NCATS) ορίζει τη μεταγραφή ως τη διαδικασία με μετατροπή των παρατηρήσεων που διατυπώνονται στο εργαστήριο, στην κλινική και στην κοινότητα σε παρεμβάσεις που βελτιώνουν την υγεία των ατόμων και των πολιτών, που κυμαίνονται από τις θεραπευτικές και τις διαγνωστικές έως τις ιατρικές πράξεις, και περιλαμβάνει τη συμπεριφορική ιατρική. Πιο συγκεκριμένα, ο τομέας της μεταγραφικής επιστήμης είναι η έρευνα που επικεντρώνεται στην κατανόηση των

επιστημονικών και λειτουργικών αρχών που διέπουν κάθε στάδιο της μεταγραφικής διαδικασίας\*.

- Η EATRIS, (η ευρωπαϊκή υποδομή για τη μεταγραφική ιατρική) έχει ως όραμα να καταστήσει τη μετουσίωση των επιστημονικών ανακαλύψεων σε ιατρικά προϊόντα πιο αποτελεσματική για τη βελτίωση της ανθρώπινης υγείας και της ποιότητας ζωής. Αποστολή της είναι να υποστηρίζει τους ερευνητές στην ανάπτυξη των βιοϊατρικών ανακαλύψεών τους σε νέα μεταγραφικά εργαλεία και παρεμβάσεις για καλύτερα αποτελέσματα σχετικά με την υγεία του κοινωνικού συνόλου. Σε αυτή την ευρωπαϊκή ερευνητική κοινοπραξία, η ικανότητα συνδυάζεται με κεντρική πρόσβαση σε ακαδημαϊκές και κλινικές ερευνητικές εγκαταστάσεις και μοντέλα μεταγραφικής έρευνας με στόχο την αποτελεσματικότερη μετουσίωση των εργαστηριακών ευρημάτων σε λύσεις για τον ασθενή
- Ο Eric Topol (επικεφαλής του Ινστιτούτου Scripps για τη Μεταγραφική Έρευνα) τονίζει τις ατομικές πτυχές του ασθενούς στη διαδικασία της μεταγραφικής ιατρικής (εξατομικευμένη ιατρική), δεδομένου ότι «πρέπει να είμαστε πολύ πιο έξυπνοι και πολύ πιο εκλεπτυσμένοι όσον αφορά τους συναρπαστικούς τρόπους σε βιολογικό επίπεδο για την αντιστοίχιση του ασθενή σε κίνδυνο, δηλαδή τη βιολογία του ατόμου {1}[with] με τη συγκεκριμένη παρέμβαση ή θεραπεία.»<sup>8, 9</sup>
- Η Merck συνέταξε έναν οδηγό μεταγραφικής ιατρικής<sup>10</sup> για την εσωτερική διαδικασία ανάπτυξης φαρμάκων που αναγνωρίζει ότι η μεταγραφική επιστήμη μπορεί να βελτιώσει ανατρεπτικά την κλινική ανάπτυξη και την επιτυχία των προϊόντων, ωστόσο απαιτούνται αλλαγές στη νοοτροπία καθώς και στις δομές διακυβέρνησης.
- Η Novartis<sup>11</sup> διαθέτει ένα ειδικό τμήμα που αναπτύσσει βιοδείκτες και δοκιμασίες ώστε να διερευνά αν μια συγκεκριμένη θεραπεία μεταβάλλει τις ίδιες οδούς της νόσου στους ανθρώπους, όπως συμβαίνει σε προκλινικές μελέτες σε πρότυπους οργανισμούς. Με τη χρήση δεδομένων απεικόνισης, προφίλ γενετικής έκφρασης και άλλων ισχυρών

εργαλείων, είναι σε θέση να διερευνά τις αποκρίσεις στη θεραπεία με πολύ πιο εξελιγμένους τρόπους από ό,τι ήταν δυνατό στο παρελθόν. Με αυτόν τον τρόπο, αφήνει την επιστήμη να της υποδείξει τις καλύτερες ιατρικές εφαρμογές για μια νέα θεραπεία, αντί να δεσμευτεί από νωρίς σε έναν μόνο τομέα νόσων.

- Η παραπάνω άποψη αναγνωρίζεται από την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Φαρμακολογίας και Θεραπευτικής (ASCPT)<sup>12</sup>, η οποία επίσης έχει έναν ευρύ ορισμό της μεταγραφικής ιατρικής. Η μεταγραφική έρευνα στην κλινική φαρμακολογία μπορεί να περιλαμβάνει την αξιολόγηση διαφόρων βιοδεικτών φαρμακολογικής ανταπόκρισης και την αξιολόγηση της σύνδεσης μεταξύ της ανταπόκρισης των βιοδεικτών και των κλινικών καταληκτικών σημείων στους ασθενείς. Και αυτό περιλαμβάνει τον τρόπο με τον οποίο η ανταπόκριση σε μια θεραπευτική παρέμβαση σε μια συγκεκριμένη νόσο μπορεί να μεταφραστεί σε ανταπόκριση σε μια άλλη νόσο, καθώς και τη μετάφραση των σημάτων ασφάλειας σε διαφορετικά είδη ή/και πληθυσμούς ασθενών. Η μεταγραφική έρευνα ενισχύεται από την ποσοτική και μηχανιστική κατανόηση της βιολογίας και της φαρμακολογίας της νόσου που βασίζεται σε μοντέλα. Κατά συνέπεια, οι βασικοί κλάδοι, συμπεριλαμβανομένης της κλινικής φαρμακολογίας, της φαρμακογονιδιωματικής, της φαρμακολογίας συστημάτων, της ιατρικής ακριβείας, καθώς και άλλοι κλάδοι διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στη μεταγραφική έρευνα και στη μεταγραφική ιατρική.
- Το "Science Translational Medicine", ένα κορυφαίο περιοδικό στον τομέα αυτό, δημοσιεύει «πρωτότυπα, επιστημονικά τεκμηριωμένα ερευνητικά άρθρα που έχουν αξιολογηθεί από ομοτίμους και αναφέρουν επιτεύγματα τα οποία έχουν ως στόχο τη βελτίωση της ζωής των ασθενών», αναδεικνύοντας το πολύ ευρύ πεδίο εφαρμογής και το κοινό του.<sup>13</sup>

Για να λειτουργήσει η μεταγραφική ιατρική απαιτείται η συνεργασία όλων αυτών των ενδιαφερομένων που φέρουν

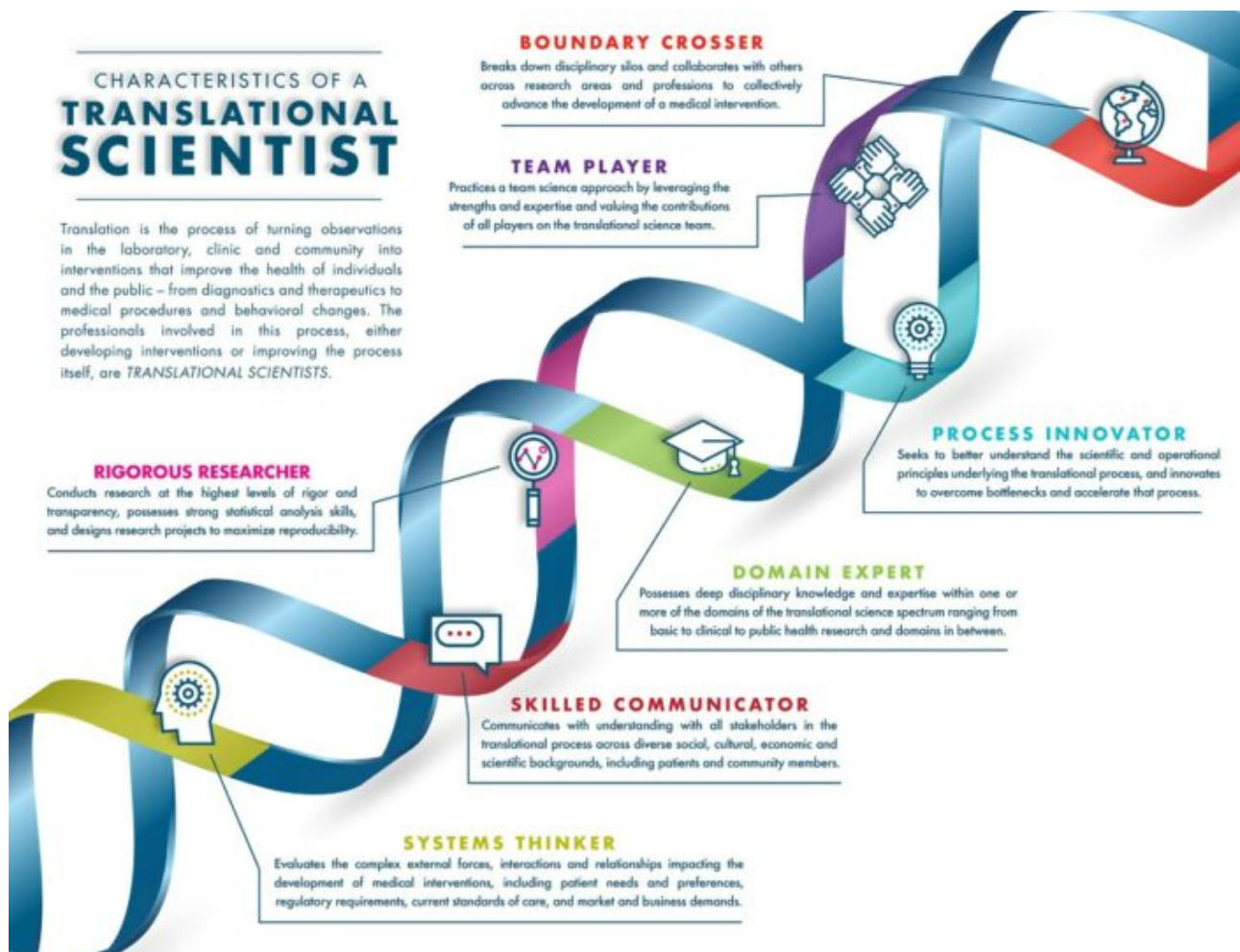
διαφορετικές απόψεις. Αυτό απαιτεί μερικές φορές νέα, μη συμβατικά μοντέλα συνεργασίας που δίνουν έμφαση στην επίτευξη κοινών στόχων με πρωταρχικό στόχο τις ανάγκες των ασθενών. Κάθε φορέας έχει το δικό του ρόλο να διαδραματίσει: ο ακαδημαϊκός φορέας που παράγει γνώση, ο εκπαιδευτής και ο ερευνητής που παράγουν και δοκιμάζουν νέες υποθέσεις, ο καινοτόμος της φαρμακευτικής βιομηχανίας που διεξάγει εφαρμοσμένη έρευνα, επικυρώνει τα αποτελέσματα και αναπτύσσει προϊόντα, ο επιχειρηματίας που αναπτύσσει μια βιώσιμη επιχειρηματική υπόθεση η οποία τεκμηριώνεται από τις ανάγκες που έχουν επισημανθεί και αξιοποιεί την πνευματική ιδιοκτησία, και ο ασθενής ως συν-δημιουργός που ενημερώνει για τις ανάγκες του που έχουν προσδιοριστεί και επιβεβαιώνει τα σχετικά κλινικά καταληκτικά σημεία και τα χαρακτηριστικά των προϊόντων ως πρωταρχικό στόχο. Αυτοί οι φορείς εμπλέκονται στο περίπλοκο παιχνίδι της μεταγραφικής διαδικασίας, όπου η συνεργασία μεταξύ των κλάδων είναι σημαντική.

Παραδείγματα οργανισμών που εμπλέκονται στο πεδίο της μεταγραφικής ιατρικής, εφαρμόζουν τη μεταγραφική επιστήμη, διεξάγουν μεταγραφική έρευνα και παρέχουν υποστήριξη είναι το NIH, το Εθνικό Κέντρο για την Προώθηση των Μεταγραφικών Επιστημών (NCATS, ιδρύθηκε το 2012)<sup>14</sup>, η Ευρωπαϊκή Υποδομή Μεταγραφικής Ιατρικής EATRIS (ιδρύθηκε το 2014)<sup>15</sup>, η Ευρωπαϊκή Συμμαχία Υποδομών Βιοϊατρικής Έρευνας AMRI (ιδρύθηκε το 2021)<sup>16</sup> και η Πρωτοβουλία για Καινοτόμα Φάρμακα IMI<sup>17</sup>. Το πρόγραμμα IMI1 υλοποιήθηκε από το 2008 έως το 2013, το IMI2 μέχρι το 2020 και θα συνεχιστεί ως Πρωτοβουλία για την Καινοτόμο Υγεία<sup>18</sup> από το 2021 και μετά. Σε παγκόσμιο επίπεδο, το Translation Together<sup>19</sup> ξεκίνησε ως συνεργασία μεταξύ των NCATS (ΗΠΑ)<sup>20</sup>, EATRIS (Ευρώπη), LifeArc (Ηνωμένο Βασίλειο)<sup>21</sup>, Admare (Καναδάς)<sup>22</sup>, TIA (Αυστραλία)<sup>23</sup>, FIOCRUZ (Βραζιλία)<sup>24</sup> και AMED (Ιαπωνία)<sup>25</sup>.

## 2.4 Μεταγραφική επιστήμη

Μια σημαντική πτυχή της μεταγραφικής διαδικασίας είναι, πέρα από τα επιστημονικά στοιχεία, η ιδιαίτερη προσοχή στα μη επιστημονικά, δηλαδή στα επιχειρησιακά, ρυθμιστικά, οργανωτικά, διατομεακά και διεπιστημονικά στοιχεία της εν λόγω διαδικασίας. Η εφαρμογή αυτών των μη επιστημονικών πτυχών στη μεταγραφική ιατρική επιτρέπει μια πιο αποτελεσματική διαδικασία μεταγραφής των βιοϊατρικών ανακαλύψεων. Τα μέλη της Παγκόσμιας Συμμαχίας Translation Together<sup>17</sup>, εργάζονται στο πεδίο της μεταγραφικής επιστήμης προκειμένου να κατανοήσουν τις επιστημονικές και λειτουργικές αρχές που διέπουν κάθε στάδιο της μεταγραφικής διαδικασίας. Η περαιτέρω ανάπτυξη αυτού του τομέα προωθείται με την κατανόηση των βασικών χαρακτηριστικών των ατόμων που προσπαθούν να αποκαλύψουν αυτές τις αρχές με σκοπό την αύξηση της αποτελεσματικότητας και της αποδοτικότητας της μετάφρασης. Το Translation Together, μια νεοϊδρυθείσα διεθνής συλλογική προσπάθεια για την προώθηση της μεταγραφικής καινοτομίας, δημοσίευσε<sup>26</sup> μια ευρέως αποδεκτή παρουσίαση των θεμελιωδών χαρακτηριστικών ενός μεταγραφικού επιστήμονα. Αυτά περιλαμβάνουν τα εξής:

1. Σχολαστικός ερευνητής
2. Ομαδικό πνεύμα
3. Υπερβαίνει τα συμβατικά όρια
4. Εφαρμόζει καινοτόμες διαδικασίες
5. Εμπειρογνώμονας τομέα
6. Επικοινωνιακός
7. Στοχαστής συστημάτων



**Σχήμα 3:** Επτά θεμελιώδη χαρακτηριστικά ενός μεταγραφικού επιστήμονα

Πηγή: The Fundamental Characteristics of a Translational Scientist | ACS Pharmacology & Translational Science (πρωτότυπο έγγραφο - Ref 25) ή Translational Science Skills | National Center for Advancing Translational Sciences (nih.gov) (ιστότοπος με βίντεο στο YouTube). <https://youtu.be/TnHLo-hCsvg>

Έτσι, το αποτέλεσμα της μεταγραφικής ιατρικής (δηλαδή οι νέες ανακαλύψεις στη βιοϊατρική έρευνα που μετουσιώνονται σε λύσεις για τον ασθενή) εξαρτάται από τη διαχείριση της μεταγραφικής διαδικασίας, λαμβάνοντας υπόψη παράλληλα τα βασικά χαρακτηριστικά για μια επιτυχημένη μεταγραφική διαδικασία από την έναρξη της έρευνας έως την έγκριση κυκλοφορίας, και ιδίως

κατά τη διάρκεια των βασικών σημείων λήψης αποφάσεων σε κρίσιμα στάδια (δηλαδή την απόφαση για περαιτέρω επένδυση στην επικύρωση και στην προκλινική ανάπτυξη για την προετοιμασία των πρώτων κλινικών μελετών στον άνθρωπο με βάση σημαντικά εργαστηριακά ευρήματα σύμφωνα με τους κανονισμούς). Βασικά χαρακτηριστικά για την πλήρη μετάφραση των ερευνητικών ευρημάτων είναι ότι το αποτέλεσμα είναι:

- Εφικτό (τεχνικά εφικτό, ρεαλιστικό, υλοποιήσιμο),
- Χρήσιμο (υπάρχει η ανάγκη, η αγορά, ο τελικός χρήστης),
- Προσαρμόσιμο (παρέχει λύση για το σύνολο του σχετικού πληθυσμού και μπορεί να επιτευχθεί),
- Αξιοποιήσιμο (έχει αντίκτυπο, μέσω της απόδοσης κοινωνικής αξίας της επένδυσης).

### **3. Η ανάγκη για μεταγραφική ιατρική**

Ανεξάρτητα από τον ορισμό της, αυτό που παραμένει σαφές είναι η εξαιρετικά σημαντική ανάγκη για μεταγραφική ιατρική. Παρακάτω παρατίθεται ένας μη εξαντλητικός κατάλογος επιχειρημάτων που εκφράζουν την ανάγκη για μεταγραφική ιατρική και, κατά συνέπεια, για μια (πιο) αποτελεσματική διαδικασία μεταγραφής που θα καταστεί δυνατή μέσω της μεταγραφικής επιστήμης και της έρευνας υψηλής ποιότητας.

Από τη σκοπιά των ασθενών:

- Η ταχεία αύξηση του προσδόκιμου ζωής<sup>27</sup> στους περισσότερους πληθυσμούς του κόσμου έχει οδηγήσει σε αυξημένη επικράτηση χρόνιων νόσων, για τις οποίες οι θεραπείες μπορεί να είναι δαπανηρές και παρατεταμένες.
- Η συνεχιζόμενη αύξηση του επιπολασμού ορισμένων ασθενειών, όπως η νόσος του Αλτσχάιμερ, ο καρκίνος ή οι μεταβολικές νόσοι, έχει ως αποτέλεσμα την προβλεπόμενη αύξηση των δαπανών για την υγειονομική περίθαλψη<sup>28</sup>.
- Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ενέχουν νέους κινδύνους

για την υγεία που πρέπει να κατανοηθούν από επιστημονική μηχανιστική άποψη και να αντιμετωπιστούν από κοινωνική άποψη (π.χ. η χρήση αγροχημικών έχει συσχετιστεί με αυξημένους κινδύνους για τη νόσο του Πάρκινσον)<sup>29</sup>.

- Οι ασθενείς είναι καλύτερα ενημερωμένοι σχετικά με τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την πρόγνωση της νόσου τους, και, επομένως, προβλέπουν τα προληπτικά μέτρα, τις θεραπείες και τις παρεμβάσεις που είναι προσαρμοσμένες στο ατομικό τους προφίλ και τις ανάγκες τους για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. (Ανεπίσημα στοιχεία).
- Οι ασθενείς οργανώνονται όλο και περισσότερο σε ομοσπονδίες, φιланθρωπικά ιδρύματα και οργανώσεις ασθενών, συμβάλλοντας στον εκδημοκρατισμό της υγειονομικής περίθαλψης που απαιτεί οικονομικά αποδοτικές λύσεις μέσω της καινοτομίας. (Ανεπίσημα στοιχεία).

Από τεχνολογική άποψη:

- Οι βασικές εξελίξεις στη γονιδιωματική έχουν οδηγήσει σε νέες δυνατότητα στην εξατομικευμένη ιατρική, ένα σημαντικό ζήτημα της μεταγραφικής ιατρικής. Οι βελτιωμένες διαδικασίες και η ανταλλαγή γνώσεων έχουν ως αποτέλεσμα τις βελτιωμένες διαγνώσεις, γεγονός που έχει αυξήσει τις απαιτήσεις για θεραπείες για τις πρόσφατα αναγνωρισμένες, συχνά σπάνιες, ασθένειες. Οι τεχνολογικές εξελίξεις (όπως η επεξεργασία γονιδίων, η τεχνητή νοημοσύνη, η ανάλυση μαζικών δεδομένων) έχουν δημιουργήσει νέα ερευνητικά πεδία που προσφέρουν νέες δυνατότητες και λύσεις για τη μεταγραφική ιατρική<sup>30</sup>.
- Η αυξημένη διαθεσιμότητα και πρόσβαση σε δεδομένα, π.χ. ηλεκτρονικά αρχεία υγείας, αναδεικνύουν νέες δυνατότητες για τη μεταγραφική έρευνα, ωστόσο απαιτείται η κατάλληλη οργάνωση ώστε να καταστεί δυνατή η διεπιστημονική και πολυεπιστημονική συνεργασία υψηλής ποιότητας (δηλαδή αναπαραγώγιμη)<sup>31</sup>.
- Ο ταχύτερος ρυθμός των τεχνολογικών εξελίξεων με τη

χρήση καινοτόμων και εναλλακτικών μοντέλων μελέτης της ιατρικής απαιτεί διάλογο μεταξύ των ρυθμιστικών φορέων και των ακαδημαϊκών ερευνητών<sup>32</sup>.

- Το διαρκώς μεταβαλλόμενο τοπίο, με τις μεγάλες φαρμακευτικές εταιρείες από τη μία πλευρά που αποφεύγουν ολοένα και περισσότερο τον κίνδυνο και έναν ακμάζοντα τομέα βιοτεχνολογίας με (ακαδημαϊκούς) τεχνοβλαστούς (spin-outs) από την άλλη πλευρά, προκαλεί μια μετατόπιση της ιδιοκτησίας της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων που βασίζεται σε ένα αποτελεσματικό οικοσύστημα μεταγραφικής ιατρικής με σκοπό να προσφέρει καινοτόμες λύσεις στον ασθενή<sup>33</sup>.
- Οι αναδυόμενες έννοιες, όπως η επαναχρησιμοποίηση και επανατοποθέτηση των υφιστάμενων (γενόσημων) φαρμάκων και των υπό έρευνα φαρμάκων, απαιτούν νέα μοντέλα συνεργασίας, ρυθμίσεις που ανταποκρίνονται στις ανάγκες κάθε εργασίας και μοντέλα τιμολόγησης με βάση την αξία.

## **4. Προκλήσεις και δυνατότητες για τη μεταγραφική ιατρική**

Λόγω του πολύπλοκου πεδίου της, στο οποίο εμπλέκονται πολλοί φορείς, υπάρχουν πολλές προκλήσεις στον τομέα της μεταγραφικής ιατρικής που πρέπει τελικά να διευκολύνουν την επιτυχή εφαρμογή μοντέλων δημόσιας υγείας για την πρόληψη ή τη θεραπεία ασθενειών με ρεαλιστικές ρυθμίσεις κατανομής πόρων. Αυτό είναι εφικτό με τον προσδιορισμό των μέσων για τη δημιουργία ενός υποστηρικτικού περιβάλλοντος (οικοσυστήματος) για τη μεταγραφική ιατρική και την ανάπτυξη νέων μεθόδων διάγνωσης, πρόγνωσης και θεραπείας για επείγουσες και ανεκπλήρωτες ανάγκες σε παγκόσμιο επίπεδο.

Η γνώση πολλών θεμελιωδών πτυχών της βιολογίας της υγείας και της ασθένειας εξακολουθεί να είναι ανεπαρκής για την αυτόματη και αξιόπιστη μετουσίωση των σημερινών ευρημάτων σε νέες και

αποτελεσματικότερες διαγνώσεις, εργαλεία πρόληψης και θεραπείες. Οι στόχοι της μεταγραφικής ιατρικής μπορούν να επιτευχθούν μόνο με συνεχείς επενδύσεις και επιτεύγματα στο πλαίσιο της βασικής βιοϊατρικής έρευνας σε συνδυασμό με την αποτελεσματική μεταγραφική επιστήμη όπου η διάδοση των νέων γνώσεων στην κλινική και στη μεταγραφική ιατρική μπορεί να έχει επωφελή αποτελέσματα για την κλινική πρακτική.

Μία από τις προκλήσεις της μεταγραφικής ιατρικής είναι οι συνεχείς μεταβολές του τοπίου με αλλαγές στην κυριότητα κρίσιμων τμημάτων της διαδικασίας ανάπτυξης φαρμάκων και με την είσοδο διαφορετικών φορέων στον χώρο. Η φαρμακευτική βιομηχανία, μέσω συγχωνεύσεων και εξαγορών, δημιουργεί ισχυρές διόδους ανάπτυξης και αποτελεί ουσιαστική δύναμη στην ανάπτυξη φαρμάκων, αλλά εστιάζει όλο και περισσότερο στις μεταγενέστερες φάσεις της αλυσίδας καινοτομίας, αποφεύγοντας τα υψηλά (-ότερα) ποσοστά φθοράς στο πιο επικίνδυνο πρώιμο τμήμα της διαδικασίας. Ιστορικά, ο φαρμακευτικός κλάδος διέθετε το πλήρες φάσμα της πολυεπιστημονικής έρευνας, της τεχνογνωσίας και των πόρων για τη δημιουργία διόδων ανεξάρτητων από τους ανταγωνιστές, ωστόσο αυτό συχνά είχε ως αποτέλεσμα την αλληλεπικάλυψη των προσπάθειών. Σήμερα, η ουσιαστική καινοτομία προέρχεται από νεοφυείς βιοτεχνολογικές επιχειρήσεις και ακαδημαϊκούς τεχνοβλαστούς, όπου οι ερευνητές ενθαρρύνονται ολοένα και περισσότερο να γίνουν επιχειρηματίες και να εισέλθουν στον χώρο του τομέα της μεταγραφικής ιατρικής για να καλύψουν τα πρώτα στάδια της ανάπτυξης φαρμάκων. Αυτοί οι διάφοροι φορείς της αλυσίδας καινοτομίας πρέπει να αναπτύξουν νέες/πρόσθετες δεξιότητες, να βασίζονται στην πρόσβαση σε εξωτερικούς πόρους, στην τεχνογνωσία, και εξαρτώνται από νέα «πραγματικά συνεργατικά» οργανωτικά μοντέλα.

Από τεχνολογική, επιστημονική και επιχειρησιακή άποψη, σύμφωνα με τη NCATS<sup>3,4</sup>, οι ερευνητές σε εθνικό και παγκόσμιο επίπεδο αντιμετωπίζουν κοινά εμπόδια στη μεταγραφική έρευνα που μπορεί να καθυστερήσουν την ανάπτυξη νέων παρεμβάσεων για τους

ασθενείς που έχουν ανάγκη. Αυτά τα εμπόδια στη μεταγραφική έρευνα πρέπει να εξεταστούν σε επίπεδο συστήματος προκειμένου να επιταχυνθεί η ανάπτυξη θεραπειών και η κατάρτιση προληπτικών στρατηγικών. Η πρόβλεψη των βιολογικών επιδράσεων των φαρμάκων, των χημικών ουσιών και των παρεμβάσεων ενέχει αβεβαιότητα. Περίπου το 80% των υπό έρευνα φαρμάκων αποτυγχάνουν στις κλινικές δοκιμές επειδή κρίνονται μη ασφαλή ή αναποτελεσματικά. Περισσότερο από το 30% των πολλά υποσχόμενων ενώσεων έχουν αποτύχει σε κλινικές δοκιμές επειδή βρέθηκαν επιβλαβείς για την ανθρώπινη υγεία (δηλαδή έχουν υψηλή τοξικότητα), παρά τις πολλά υποσχόμενες και δαπανηρές προκλινικές μελέτες σε ζωικά και κυτταρικά μοντέλα. Επειδή αυτά τα μοντέλα συχνά δεν αντιπροσωπεύουν επαρκώς την ανθρώπινη φυσιολογία, συχνά δεν αντικατοπτρίζουν με ακρίβεια τον τρόπο με τον οποίο οι ασθενείς θα ανταποκριθούν σε ένα υπό έρευνα φάρμακο.

Ένας σημαντικός τομέας της μεταγραφικής ιατρικής είναι η ανάπτυξη πρότυπων συστημάτων για δοκιμές φαρμάκων και τοξικότητας που θα αποτυπώνουν καλύτερα την ανθρώπινη φυσιολογία. Με τα εν λόγω επιτεύγματα είναι εφικτή η σημαντική εξοικονόμηση χρόνου και δαπανών, αποτρέποντας την έκθεση των ασθενών σε δυνητικά επιβλαβή ή αναποτελεσματικά υπό έρευνα φάρμακα σε κλινικές δοκιμές. Επιπλέον, τα μοντέλα αυτά μπορούν να παρέχουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τη βασική βιολογία της νόσου και να χρησιμεύσουν ως βελτιωμένες πλατφόρμες δοκιμών για την πρόβλεψη της τοξικότητας ή άλλων φυσιολογικών διεργασιών καθώς και για την αξιολόγηση περιβαλλοντικών χημικών ουσιών.

Η «μεταγενέστερη διαδικασία» προς τον ασθενή απαιτεί μια αυστηρή προσέγγιση αναφορικά με την απομείωση του κινδύνου για τη θεραπευτική ανάπτυξη μέσω της χρήσης των κατάλληλων τεχνολογιών και της τεχνογνωσίας. Η συμπερίληψη της σκοπιάς του ασθενούς σε πρώιμο στάδιο της διαδικασίας συμβάλλει στον καθορισμό των απαιτήσεων του τελικού προϊόντος για την αντιμετώπιση των συγκεκριμένων ανεκπλήρωτων ιατρικών αναγκών

ως κατευθυντήρια αρχή καθ' όλη τη διάρκεια της μεταγραφικής διαδικασίας.

## 4.1 Ποιότητα και αναπαραγωγιμότητα

Η αναπαραγωγιμότητα των ερευνητικών αποτελεσμάτων αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο της επιστήμης. Η διαδικασία της μεταγραφικής έρευνας περιλαμβάνει τη διεξαγωγή πειραμάτων για τη δοκιμή ή/και τη δημιουργία μιας υπόθεσης. Τα αποτελέσματα αυτών των πειραμάτων συλλέγονται, αναλύονται και στη συνέχεια κοινοποιούνται στην ευρύτερη ερευνητική κοινότητα μέσω δημοσιεύσεων. Η επιστήμη εξελίσσεται καθώς οι υποθέσεις δημιουργούνται, δοκιμάζονται, βελτιώνονται και επικυρώνονται περαιτέρω, με βάση τα υπάρχοντα ευρήματα. Η επιστημονική πρόοδος απαιτεί οι μελέτες να είναι αυστηρές και τα ευρήματα αναπαραγώγιμα. Ωστόσο, σε πρόσφατη έρευνα του περιοδικού Nature, περίπου το 90% των ερωτηθέντων συμφώνησε ότι υπάρχει «μικρή» ή «σημαντική» κρίση αναπαραγωγιμότητας<sup>35</sup>. Η αναπαραγωγιμότητα αναδείχθηκε πρόσφατα σε μείζον θέμα συζήτησης για πολλούς επιστημονικούς τομείς: βιοϊατρικές επιστήμες, ανθρωπιστικές και κοινωνικές επιστήμες, επιστήμες της πληροφορικής, επιστήμες της ψυχολογίας, και επομένως αποτελεί σημαντικό ζήτημα και για τη μεταγραφική έρευνα. Τον Δεκέμβριο του 2020, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή δημοσίευσε μια έκθεση εμβέλειας<sup>36</sup> για να ενισχύσει την κατανόηση για την έλλειψη αναπαραγωγιμότητας στην Ευρώπη και να συμβάλει στον σχεδιασμό μιας κατάλληλης αντιμετώπισης στο πλαίσιο της έρευνας και της καινοτομίας της ΕΕ. Λίγο αργότερα, τον Φεβρουάριο του 2021, το Φόρουμ ERIC διοργάνωσε διήμερο διεπιστημονικό εργαστήριο για να αποδείξει ότι η αναπαραγωγιμότητα επηρεάζει πολλά ερευνητικά πεδία και απαιτεί προσπάθειες πολλών ενδιαφερομένων μερών, δηλαδή των χρηματοδοτών, των περιοδικών και των ίδιων των ερευνητών για την αντιμετώπιση της κρίσης της αναπαραγωγιμότητας<sup>38</sup>.

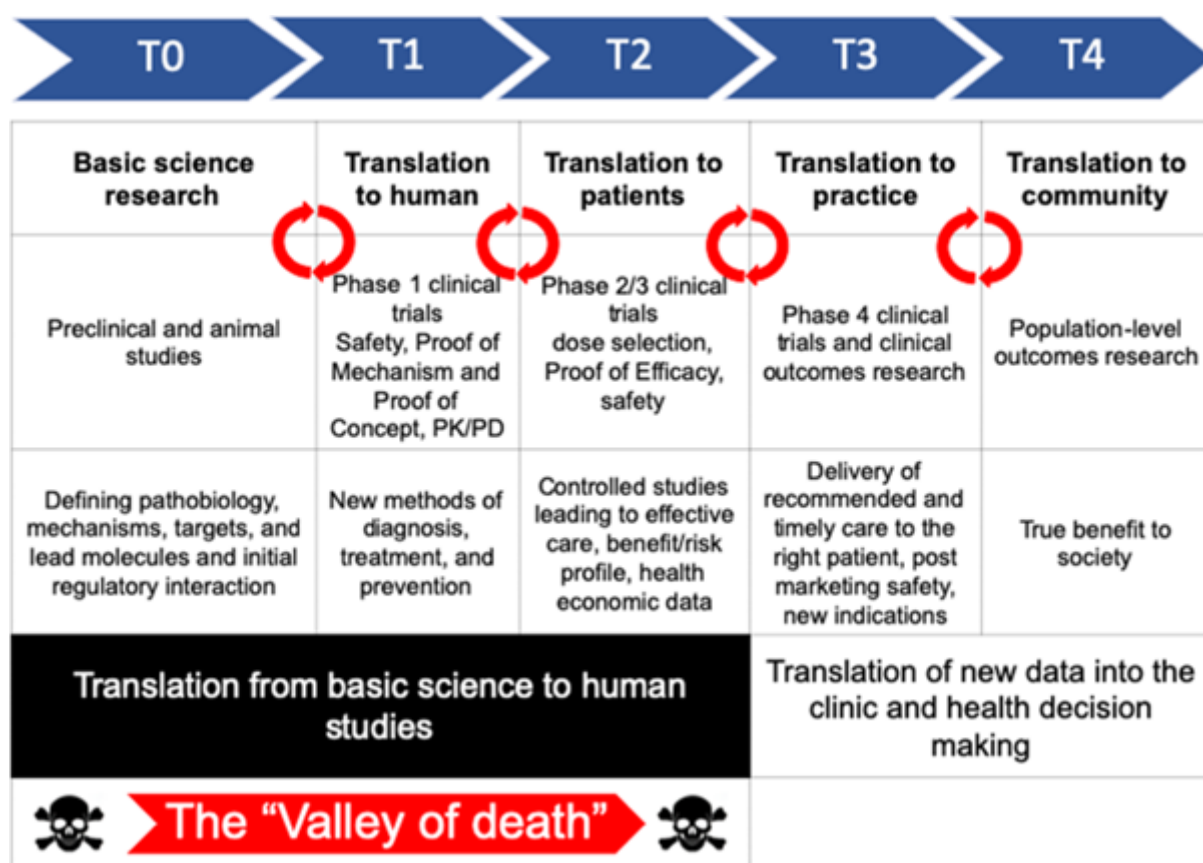
Δεν υπάρχει μία και μόνη αιτία και λύση για την αναπαραγωγιμότητα. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ο κακός πειραματικός σχεδιασμός, η ακατάλληλη ανάλυση και οι αμφισβητήσιμες ερευνητικές πρακτικές μπορούν να οδηγήσουν σε μη αναπαραγώγιμα αποτελέσματα. Πολιτιστικοί παράγοντες, όπως το ιδιαίτερα ανταγωνιστικό ερευνητικό περιβάλλον και η υψηλή αξία που προσδίδεται στην καινοτομία και στη δημοσίευση σε περιοδικά υψηλού κύρους, μπορεί επίσης να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο.

Τόσο η ακαδημαϊκή κοινότητα όσο και η φαρμακευτική βιομηχανία συμφωνούν ότι στον τομέα της μεταγραφικής ιατρικής υπάρχει κρίση όσον αφορά τη δυνατότητα μετουσίωσης της προκλινικής επιστήμης σε ανθρώπινες εφαρμογές και ότι τα περισσότερα ερευνητικά ευρήματα είναι μη αναπαραγώγιμα ή ψευδή<sup>39, 40</sup>. Ωστόσο, τα επιστημονικά περιοδικά, οι εταιρείες, ο φαρμακευτικός κλάδος, οι ρυθμιστικές αρχές και οι κοινοπραξίες ακαδημαϊκής έρευνας χρησιμοποιούν ολοένα και περισσότερο μεθόδους για να καταστήσουν τη μεταγραφική έρευνα περισσότερο αναπαραγώγιμη στο πλαίσιο αποδοχής της υπεύθυνης επιστήμης που βελτιώνει τη συνολική ακεραιότητα, αξιοπιστία και ποιότητα της έρευνας.

## 4.2 Η κοιλάδα του θανάτου

Σε ένα λεπτομερές έγγραφο<sup>41</sup>, ο A. Seyhan αναφέρει ότι τα υψηλά ποσοστά φθοράς στην ανάπτυξη φαρμάκων οφείλονται μόνο εν μέρει σε θέματα αναπαραγωγιμότητας και ότι η δυνατότητα μετατροπής των προκλινικών ευρημάτων σε εφαρμογές στον άνθρωπο εξαρτάται από πολλές σύνθετες πτυχές. Οι ανεπαρκείς υποθέσεις κατά την έναρξη των ερευνητικών προγραμμάτων, οι μη αναπαραγώγιμες αναλύσεις δεδομένων, τα ασαφή προκλινικά μοντέλα, τα στατιστικά σφάλματα, η επίδραση των οργανωτικών δομών, η έλλειψη κινήτρων στο ακαδημαϊκό περιβάλλον, οι μηχανισμοί κρατικής χρηματοδότησης που εξετάζουν διαφορετικά στοιχεία

μέτρησης από τον (μακροπρόθεσμο) αντίκτυπο στους ασθενείς, η κλινική σημασία της βασικής έρευνας, η ανεπαρκής διαφάνεια και η έλλειψη ανταλλαγής δεδομένων στην έρευνα συμβάλλουν σε αυτό που αναφέρεται ως «η κοιλάδα του θανάτου».



**Σχήμα (4):** Οι διάφορες φάσεις της μεταγραφικής διαδικασίας και η κοιλάδα του θανάτου

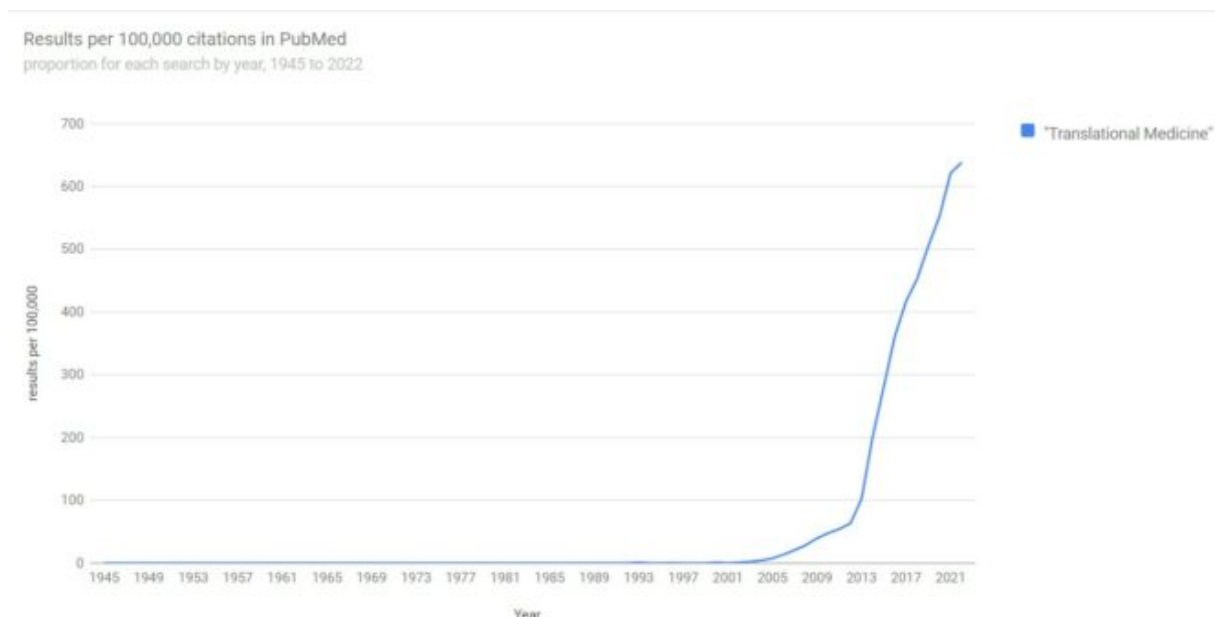
**Πηγή:** αναφ. εγγράφου 31

Οι στόχοι της βασικής έρευνας ή της θεμελιώδους επιστήμης αποσκοπούν στην προώθηση της γνώσης η οποία κοινοποιείται στις επιστημονικές δημοσιεύσεις. Από την άλλη πλευρά, οι στόχοι της εφαρμοσμένης έρευνας, ή της ανάπτυξης, επικεντρώνονται στην παραγωγή προϊόντων με συγκεκριμένη χρηστική αξία, όπου οι εφευρέσεις προστατεύονται με αιτήσεις διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας ως μέσο για τη δημιουργία πνευματικής ιδιοκτησίας, σε ένα

ανταγωνιστικό περιβάλλον. Ιστορικά, αυτοί οι δύο τομείς της βασικής και της εφαρμοσμένης έρευνας δεν ήταν καλά ευθυγραμμισμένοι για τη διευκόλυνση της μετάβασης από τη φάση της έρευνας στη φάση της ανάπτυξης. Ο κύριος λόγος για την αποσύνδεση αυτή είναι η έλλειψη φυσικών ιδιοκτητών σε αυτή τη μεταβατική φάση, η οποία συχνά περιλαμβάνει δαπανηρή ανάπτυξη μεθόδων, αναβάθμιση και επικύρωση των ερευνητικών αποτελεσμάτων προσβλέποντας στην απομείωση του κινδύνου για όλα τα στοιχεία με στόχο την πλήρη ανάπτυξη υποσχόμενων νέων ερευνητικών ευρημάτων. Αυτό επιδεινώνεται από τα συχνά περιορισμένα οικονομικά και κοινωνικά κίνητρα για την προώθηση της μετουσίωσης των ερευνητικών πορισμάτων.

## 4.3 Νέες εξελίξεις (η μεταγραφική ιατρική σήμερα)

Παρά τις προκλήσεις που οφείλονται στην εγγενή πολυπλοκότητά της, η μεταγραφική ιατρική, συμπεριλαμβανομένης της μεταγραφικής έρευνας και της μεταγραφικής επιστήμης, καθίσταται ένας αναγνωρισμένος και πιο εδραιωμένος κλάδος.



**Σχήμα (5):** Αριθμός επιστημονικών δημοσιεύσεων που περιλαμβάνουν τον όρο «μεταγραφική ιατρική».

**Πηγή:**

[https://esperr.github.io/pubmed-by-year/?q1="Translational Medicine"](https://esperr.github.io/pubmed-by-year/?q1=)

Ο αριθμός των επιστημονικών δημοσιεύσεων στο PubMed που αναφέρονται στη «μεταγραφική ιατρική» έχει σχεδόν δεκαπλασιαστεί<sup>42</sup> μεταξύ 2010 και 2020, ενδεικτικό της ευρύτερης αναγνώρισης και του ενδιαφέροντος της επιστημονικής κοινότητας. Οι κυβερνήσεις και τα ερευνητικά συμβούλια αναγνωρίζουν επίσης τον κλάδο της μεταγραφικής επιστήμης και πρέπει να οργανώσουν διαφορετικά τα οικοσυστήματα όπου οι διάφοροι φορείς μπορούν να συνεργαστούν με πιο αποτελεσματικό τρόπο. Το ολλανδικό ερευνητικό συμβούλιο δημοσίευσε γνωμοδοτική έκθεση σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο η επιστήμη μπορεί να συμβάλει στην αύξηση της αποδοτικότητας στην ανάπτυξη φαρμάκων μέσω της καινοτομίας. Η έκθεση αυτή περιγράφει τη σημασία

1. της επίτευξης πιο ασθενοκεντρικών ερευνητικών αποτελεσμάτων (π.χ. μέσω της συμπερίληψης των αποτελεσμάτων που αναφέρουν οι ασθενείς στις κλινικές μελέτες),
2. της εφαρμογής της εξατομικευμένης ιατρικής,
3. της δημιουργίας πραγματικών προγνωστικών μοντέλων και της
4. προώθησης της ισότιμης πρόσβασης σε φάρμακα στην αγορά.

Σε ευρωπαϊκή κλίμακα, οι συμβατικοί επιστημονικοί κλάδοι μετατρέπονται σε έναν πολυεπιστημονικό κλάδο και καταβάλλουν προσπάθειες που είναι προσανατολισμένες στην αποστολή<sup>44</sup>, ώστε να αποφευχθεί η απομονωμένη έρευνα. Το τοπίο της φαρμακευτικής βιομηχανίας αναδιαμορφώνεται συνεχώς και είναι πιο ανοικτό σε

προανταγωνιστικές προσεγγίσεις με νέα μοντέλα συνεργασίας (π.χ. μέσω της Πρωτοβουλίας για τα Καινοτόμα Φάρμακα)<sup>15</sup>.

Οι τεχνολογικές εξελίξεις προσφέρουν νέες δυνατότητες στη μεταγραφική ιατρική, οι οποίες αξιοποιούνται περαιτέρω με την πρόσβαση σε ανοικτά δεδομένα, τα μοντέλα ανταλλαγής δεδομένων και τη δημιουργία ολοκληρωμένων βάσεων δεδομένων, όπως ο άτλας του ανθρώπινου εγκεφάλου<sup>45</sup> και ο άτλας των ανθρώπινων πρωτεϊνών<sup>46</sup>. Οι προηγμένες ερευνητικές υποδομές είναι κοινόχρηστες και οργανώνονται ολοένα και περισσότερο και τα ταχεία τεχνολογικά επιτεύγματα, όπως η γονιδιακή επεξεργασία με CRISPR-Cas9, η μείωση του κόστους δημιουργίας του γονιδιωματικού προφίλ και οι πολλά υποσχόμενες μέθοδοι που βασίζονται στην τεχνητή νοημοσύνη θα συνεχίσουν να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη της μεταγραφικής ιατρικής. Τέλος, τα ιδρύματα ασθενών, τα φιλανθρωπικά ιδρύματα ασθενών και οι οργανώσεις ασθενών οργανώνονται καλύτερα, αποκτούν ισχυρότερη φωνή, διαδραματίζοντας έτσι κρίσιμο ρόλο στη συλλογή υψηλής ποιότητας δεδομένων υπό πραγματικές συνθήκες τα οποία μπορούν να αξιοποιηθούν στο στάδιο της μεταγραφικής έρευνας.

## **5. Επιτεύγματα της μεταγραφικής ιατρικής**

Η προαναφερόμενη ολοκληρωμένη προσέγγιση συνέβαλε στη μετουσίωση των αξιοσημείωτων επιστημονικών καινοτομιών που έλαβαν χώρα τα τελευταία χρόνια σε οφέλη για την υγεία του γενικού πληθυσμού. Αυτό επιτεύχθηκε με:

- Τη χρήση των επιτευγμάτων στη φυσική και στην επιστήμη των υλικών που προσφέρουν νέες προσεγγίσεις για τη μελέτη ή τη διάγνωση ιατρικών παθήσεων (πχ. όργανα σε τσιπ, δοκιμασίες μικρορευστονικής).
- Τη συμβολή στην επιτάχυνση της ενσωμάτωσης νέων καταληκτικών σημείων στις κλινικές δοκιμές,

συντομεύοντας έτσι τη διάρκεια των (πρώιμων) κλινικών δοκιμών (π.χ. προσαρμοστικά σχέδια δοκιμών, απεικονιστικές ενδείξεις που υποστηρίζονται από μεθόδους τεχνητής νοημοσύνης για πιο ευαίσθητη, έγκαιρη ανίχνευση).

- Τη διευκόλυνση της μεταφοράς των υπό έρευνα φαρμάκων στην κλινική, οδηγώντας έτσι σε ταχύτερη επικύρωση των νέων προϊόντων και μειώνοντας το κόστος που συνδέεται με τις μη κλινικές δοκιμές (π.χ. μελέτες μικροδοσολογίας με ελάχιστες ποσότητες της υπό δοκιμής ουσίας που υποστηρίζονται από μεθόδους ανίχνευσης υψηλής ευαισθησίας, όπως είναι οι μέθοδοι φασματομετρίας μάζας).
- Την ενσωμάτωση πολλαπλών αναλυτικών πλατφορμών η οποία διευκόλυνε τον τομέα της (περισσότερο) εξατομικευμένης ιατρικής μέσω της χρήσης γονιδιωματικής, πρωτεωμικής και μεταβολομικής, ιδίως στον τομέα των σπάνιων ασθενειών, της παιδιατρικής και της γηριατρικής.
- Την αναζήτηση νέων τρόπων διεξαγωγής κλινικών δοκιμών. Καταρτίζονται καινοτόμα σχέδια δοκιμών που περιλαμβάνουν ασθενείς και επιτρέπουν σε πολλές εταιρείες να συνεργαστούν σε ολοκληρωμένες ερευνητικές πλατφόρμες<sup>4 7</sup>.

Με την ενίσχυση της αποτελεσματικότητας της βιοϊατρικής ανακάλυψης και εφαρμογής, αντί της απόπειρας τροποποίησης των υφιστάμενων διαδικασιών εντός των διάφορων κλάδων, η μεταγραφική ιατρική έχει αναδειχθεί σε μια ενοποιητική έννοια στο ολόένα και πιο περίπλοκο, εξειδικευμένο και κατακερματισμένο τομέα της βιοϊατρικής έρευνας. Αναδύθηκε με βάση τη σύνθεση πληροφοριών που αποκτήθηκαν από πολλαπλές ερευνητικές πηγές. Χάρη σε αυτή την προσέγγιση, η ανθρώπινη βιολογία και οι ασθένειες γίνονται καλύτερα κατανοητές, ενώ οι θεραπείες, τα διαγνωστικά μέσα και τα προληπτικά μέτρα προσδιορίζονται και δοκιμάζονται ταχύτερα, με αποτέλεσμα βελτιωμένη θεραπεία και καλύτερα αποτελέσματα για τους ασθενείς.

Ωστόσο, παραμένει η ανάγκη για την ανάπτυξη ενός σαφέστερου οράματος για τη μεταγραφική και την κλινική έρευνα, ώστε να διασφαλιστεί ότι οι εν λόγω κλάδοι θα παραμείνουν μια σημαντική κινητήρια δύναμη δημιουργικότητας.

*Πρόσθετες περιπτώσεις χρήσης που πρέπει να εξεταστούν για το ενημερωτικό δελτίο:*

- Covid-19

Η πανδημία του Covid-19 παρουσιάστηκε ως μια περίπτωση όπου η μεταγραφική διαδικασία συμπιέζεται και αμφισβητείται στον μέγιστο βαθμό από τον παράλληλο («σε κίνδυνο») σχεδιασμό των δραστηριοτήτων προκλινικής, κλινικής ανάπτυξης και παραγωγής. Αν και αυτό είναι μη ρεαλιστικό από την άποψη των οικονομικών κινδύνων, σίγουρα θα προσφέρει νέες γνώσεις και καθοδήγηση για τη «βέλτιστη πρακτικής» αναφορικά με την ανάπτυξη αντιιικών θεραπειών και προληπτικών εμβολίων. Παράδειγμα: ταχεία ανάπτυξη νέων εμβολίων mRNA και αντιιικών θεραπευτικών παρασκευασμάτων. Σύμφωνα με τον Eric Topol, επικεφαλής του Ινστιτούτου Scripps για τη Μεταγραφική Έρευνα, αυτό θα μείνει στην ιστορία ως ένα από τα μεγαλύτερα επιτεύγματα της επιστήμης και της ιατρικής έρευνας, ίσως το πιο εντυπωσιακό. Κατάρτισε ένα χρονοδιάγραμμα για το 2020 με ορισμένα βασικά ορόσημα για να δείξει πώς αρκετά χρόνια εργασιών συμπιέστηκαν σε μήνες.

**Πίνακας:** Χρονοδιάγραμμα ανάπτυξης του πρώτου εμβολίου Covid-19 mRNA

**Πηγή:**

<https://twitter.com/erictopol/status/1332771238771630080?s=21>

| Date          | Milestone                                                        |
|---------------|------------------------------------------------------------------|
| Dec 1         | Covid-19 illness documented (unpublicized Nov 17 <sup>th</sup> ) |
| Jan 10        | SARS-CoV-2 virus sequenced                                       |
| Jan 15        | NIH designs mRNA vaccine in collaboration with Moderna           |
| Mar 16        | Moderna Phase 1/2 trial begins                                   |
| May 2         | Pfizer/BioNTech Phase 1/2 trial begins                           |
| July 14       | Moderna Phase 1/2 trial published in NEJM                        |
| July 27, 28   | Moderna and Pfizer/BioNTech Phase 3 trial begins                 |
| Aug 12        | Pfizer/BioNTech Phase 1/2 published in Nature                    |
| October 22,27 | Enrollment in both Phase 3 trials complete; >74,000 participants |
| Nov 9         | Pfizer/BioNTech announces interim analysis efficacy > 90%        |
| Nov 16        | Moderna announces interim analysis efficacy 94.5%                |
| Nov 18        | Pfizer/BioNTech announces 95% efficacy as final result           |
| Nov 20        | 1 <sup>st</sup> EUA submitted by Pfizer/BioNTech                 |
| Nov 27        | Distribution of vaccine by UAL charter flights throughout US     |
| Dec 10        | FDA External review of Pfizer/BioNTech EUA                       |
| Dec 11        | Phase 1a Vaccination begins for health care professionals*       |

\*Provisional on positive external review

- CAR-T – Kymriah.  
Tisagenlecleucel - Wikipedia
- Oncology – personalised medicine:  
Pembrolizumab - Wikipedia
- Drug repurposing of axitinib  
Repurposing drugs in the spotlight | Centre for Cancer Biomarkers CCBIO | UiB  
Axitinib effectively inhibits BCR-ABL1(T315I) with a distinct binding conformation - PubMed (nih.gov)

## 6. Συνημμένα

- The Fundamental Characteristics of a Translational

Scientist:

<https://pubs-acsc.org.vu-nl.idm.oclc.org/doi/10.1021/acscptsci.9b00022>

## Υποσημειώσεις

<sup>1</sup> translational medicine | Britannica

<sup>2</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408839/pdf/S2059866116000108a.pdf>

<sup>3</sup> National Institute of Health (USA)

<sup>4</sup> <https://ncats.nih.gov/translation/spectrum>

<sup>5</sup> Clinical Research and Translational Medicine - Central Clinical School (monash.edu)

<sup>6</sup> Autoantibodies: Early diagnosis & patient stratification (selectscience.net)

<sup>7</sup> Elias Zerhouni. Nat Biotechnol 29, 188 (2011)

<sup>8</sup> a) [http://stsiweb.org/index.php/translational\\_research/](http://stsiweb.org/index.php/translational_research/); b) <http://stsiweb.org/index.php/about/leadership/founders/>; c) <https://www.mobihealthnews.com/content/dr-eric-topol-talks-ai-potential-personalize-medicine-curb-mistakes-bring-back-human-touch>

<sup>9</sup> <https://doi-org/10.1111/j.1752-8062.2009.00160.x>

<sup>10</sup>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644616000192>

<sup>11</sup> <https://www.novartis.com/our-science/translational-medicine>

<sup>12</sup> <https://www.ascpt.org/Resources/Knowledge-Center/What-is-Translational-Medicine>

<sup>13</sup> Mission and scope | Science | AAAS (oclc.org)

<sup>14</sup> [https://en.wikipedia.org/wiki/National\\_Center\\_for\\_Advancing\\_Translational\\_Sciences](https://en.wikipedia.org/wiki/National_Center_for_Advancing_Translational_Sciences)

<sup>15</sup> <https://eatris.eu/>

<sup>16</sup> Homepage: EU-AMRI

<sup>17</sup> Homepage | IMI Innovative Medicines Initiative (europa.eu)

<sup>18</sup> Innovative Health Initiative | IMI Innovative Medicines Initiative (europa.eu)

<sup>19</sup> Translation Together – Global alliance for Translational Medicine

<sup>20</sup> National Center for Advancing Translational Sciences | (nih.gov)

<sup>21</sup> Home - LifeArc

<sup>22</sup> adMare BioInnovations

<sup>23</sup> Έρευνα | Therapeutic Innovation Australia Ltd

<sup>24</sup> Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz): Ciência e tecnologia em saúde para a população brasileira

<sup>25</sup> Japan Agency for Medical Research and Development

(amed.go.jp)

<sup>26</sup> <https://doi.org/10.1021/acsptsci.9b00022>

<sup>27</sup> Life Expectancy - Our World in Data

<sup>28</sup> <https://ourworldindata.org/health-meta>

<sup>29</sup> Dorsey, E.R. and Bloem, B.R. JAMA Neurol. 2018;75(1):9-10. doi:10.1001/jamaneurol.2017.3299

<sup>30</sup> De Maria Marchiano et al. Translational Research in the era of precision medicine: where are we and where will we go *J Pers Med* 2021, 11(3):216

<sup>31</sup> Big data from electronic health records for early and late translational cardiovascular research: challenges and potential (nih.gov)

<sup>32</sup> Welcome to STARS! - Stars (csa-stars.eu)

<sup>33</sup> Romasanta et al. Innovation in pharmaceutical R&D: mapping the research landscape *Scientometrics* 2020, 125, 1801-1832

<sup>34</sup> <https://ncats.nih.gov/translation/issues>

<sup>35</sup> <http://www.nature.com/news/1-500-scientistslift-the-lid-on-reproducibility-1.19970>

<sup>36</sup> <https://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/6bc538ad-344f-11eb-b27b-01aa75ed71a1>

<sup>37</sup> The ERIC Forum Implementation Project is a Horizon2020 project which brings together the ERIC community to strengthen its coordination and enhance its collaborations. ERIC: The European Research Infrastructure Consortium (ERIC) is a

specific legal form that facilitates the establishment and operation of Research Infrastructures with European interest.

38

<https://eatris.eu/news/eric-forum-publishes-recommendations-to-increase-reproducibility-in-academic-research/>

<sup>39</sup> Ioannidis JP. Why Most clinical research is not useful. PLoS Med. 2016;13:e1002049.

<sup>40</sup> Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. PLoS Med. 2005;2:696–701.

41

<https://transmedcomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41231-019-0050-7>

<sup>42</sup> [https://esperr.github.io/pubmed-by-year/?q1="Translational Medicine"](https://esperr.github.io/pubmed-by-year/?q1=)

<sup>43</sup> <https://www.knaw.nl/en>

<sup>44</sup> Missions in Horizon Europe | European Commission (europa.eu)

<sup>45</sup> <https://portal.brain-map.org/>

<sup>46</sup> <https://www.proteinatlas.org/>

<sup>47</sup> EU-PEARL - Innovative Patient Centric Clinical Trial Platforms