

## ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: НЕТРАНСЛИРУЕМЫЕ ОБЛАСТИ И СТОП-КОДОНЫ

Д. В. Ребриков<sup>1</sup>✉, В. В. Тарасов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НИИ трансляционной медицины,

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup> Институт фармации и трансляционной медицины,

Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова, Москва

Медицина 4П невозможна без эффективного перевода на медицинские рельсы новейших лабораторных технологий, таких как регенеративные клеточные технологии, высокопроизводительное секвенирование, редактирование генома и др. Трансляционная медицина — новое научное направление, призванное сократить сроки перевода достижений длительных фундаментальных научных исследований в прикладные разработки инновационного продукта. Однако на пути внедрения инноваций в медицину есть ряд естественных барьеров, не позволяющих пройти в практику небезопасным и неэффективным разработкам. Система этих барьеров должна быть динамичной и отвечающей требованиям времени. Так же, как и система подготовки кадров для работы на стыке «наука–медицина».

**Ключевые слова:** трансляционная медицина, инновации, доклинические исследования, клинические исследования

✉ **Для корреспонденции:** Ребриков Денис Владимирович  
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; drebrikov@gmail.com

**Статья получена:** 20.12.2016 **Статья принята в печать:** 24.12.2016

## TRANSLATIONAL MEDICINE: UNTRANSLATED REGIONS AND THE STOP CODONS

Rebrikov DV<sup>1</sup>✉, Tarasov VV<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Research Institute of Translational Medicine,

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Institute of Pharmacy and Translational Medicine,

I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

4P medicine is impossible without an efficient transfer of advanced laboratory techniques (such as regenerative cell technology, high-throughput sequencing, genome editing, etc.) into clinical practice. Translational Medicine - a new scientific field, designed to reduce the time of transfer of long-term achievements of fundamental scientific research in the development of innovative product applications. However, on the path of innovation in medicine, there are a number of natural barriers that do not allow to go to practice unsafe and ineffective products. The system of these barriers must be dynamic and up-to-date. As well as the education system for work at the "science–medicine" junction.

**Keywords:** translational medicine, innovations, preclinical trials, clinical trials

✉ **Correspondence should be addressed:** Denis Rebrikov  
ul. Ostrovityanova, d. 1, Moscow, Russia, 117997; drebrikov@gmail.com

**Received:** 20.12.2016 **Accepted:** 24.12.2016

Нужно бежать со всех ног, чтобы только оставаться на месте, а чтобы куда-то попасть, надо бежать как минимум вдвое быстрее!

Королева из «Алисы в Зазеркалье», Льюис Кэрролл

Посмотрите на темы Нобелевских премий по химии и физиологии за последние 30 лет: с огромным отрывом лидируют тематики по молекулярной и клеточной биологии в их медицинском применении (как известно, Нобелевской премии по биологии не существует). Больше половины статей в журналах Nature и Science — это работы в области молекулярной и клеточной биологии.

После того, как человечество более или менее разобралось с устройством атомов и молекул, оно решило всерьез заняться их второй производной: живыми системами. Сегодня в понимании устройства живых систем происходит научная революция, становятся понятны свя-

зи элементов системы на фундаментальном уровне организации живой материи. И это понимание дает нам новые возможности в области сохранения здоровья человека и продления его жизни.

Современная медицина базируется на принципах 4П: предсказательная, профилактическая, персонализированная, при участии пациента.

Одна из важнейших составляющих медицины 4П — прорывные открытия и достижения последних десятилетий в области генетики, геномики, транскриптомики, протеомики, молекулярной биологии, геномной и белковой инженерии. Развитие медицинских технологий в области

генетики и геномики позволяет с высокой точностью предсказывать проявления тех или иных заболеваний (как наследственных моногенных, так и мультифакторных заболеваний с генетическим вкладом). Удешевление диагностических подходов уже сегодня позволяет запустить программу скрининга населения с целью снижения доли вредоносных вариантов генов в человеческой популяции. Но переход к функционированию медицины 4П невозможен без перевода на медицинские рельсы новейших лабораторных технологий, таких как регенативные клеточные технологии, высокопроизводительное секвенирование, редактирование генома и др.

Однако переход любого открытия из научно-исследовательской лаборатории в клинику требует тщательной проверки эффективности и безопасности изобретения. История медицины знает массу случаев, когда поспешное внедрение новой технологии или фармацевтического препарата приводило к катастрофе (вспомним хотя бы историю с талидомидом; [1], рис. 1). Поэтому на фоне ускорения темпов развития науки система внедрения инноваций в практическое здравоохранение требует особого подхода: специально разрабатываемой и динамично меняющейся области трансляционной медицины.

### Что такое трансляционная медицина?

Трансляционная медицина — новое научное направление, призванное сократить и в идеале ликвидировать существующий разрыв между научными изобретениями и повседневной медицинской практикой [2]. В соответствии с основными принципами трансляционной медицины выделяются три фазы трансляционных исследований (рис. 2) [3].

Первая фаза — это клинические исследования, трансляция научных открытий в клиническую практику в конт-

ролируемых условиях. Определение потребности в изучаемых методах диагностики и лечения, оценка эффективности и безопасности разработок. Вторая фаза — оценка возможности использования разработок в клинической практике с участием пациентов, в реальных социальных условиях. Третья фаза — внедрение результатов клинических исследований в систему здравоохранения.

Успех трансляции фундаментальной разработки в прикладную (клиническую) практику, во многом определяется решением задачи масштабирования научных исследований, использованием высокотехнологичных методов, привлечением финансовой поддержки государства и частных инвесторов, разработкой необходимых законодательных и правовых актов, этических норм с учетом достижений трансляционной медицины.

Создание государственных институтов развития трансляционной медицины пришлось на 2000-е гг., и к настоящему моменту они учреждены в том или ином виде в США, ведущих европейских странах, Китае и России [4]. Ожидается отмечен рост числа научных публикаций в области трансляционной медицины: анализ базы данных Web of Science показал, что в 1993 г. было опубликовано всего 5 «трансляционных» работ, а в 2011 г. — уже 1 500 [4].

### Трудности перевода

На пути из лаборатории к постели больного (bench-to bedside medicine) любой разработке приходится преодолевать барьеры разной степени сложности, для чего требуется создание новых технологий, позволяющих более точно предсказывать эффективность и безопасность новых соединений и препаратов и повышать качество доклинических и клинических исследований. Также требуется создание новых сервисов и программ, обеспечивающих более широкое сотрудничество между государственными,



**Рис. 1.** Талидомид — седативное снотворное лекарственное средство, прием которого беременными женщинами привел к рождению нескольких тысяч детей с врожденными уродствами. На снимке — ребенок, рожденный в 1963 г. (фото: The Age)

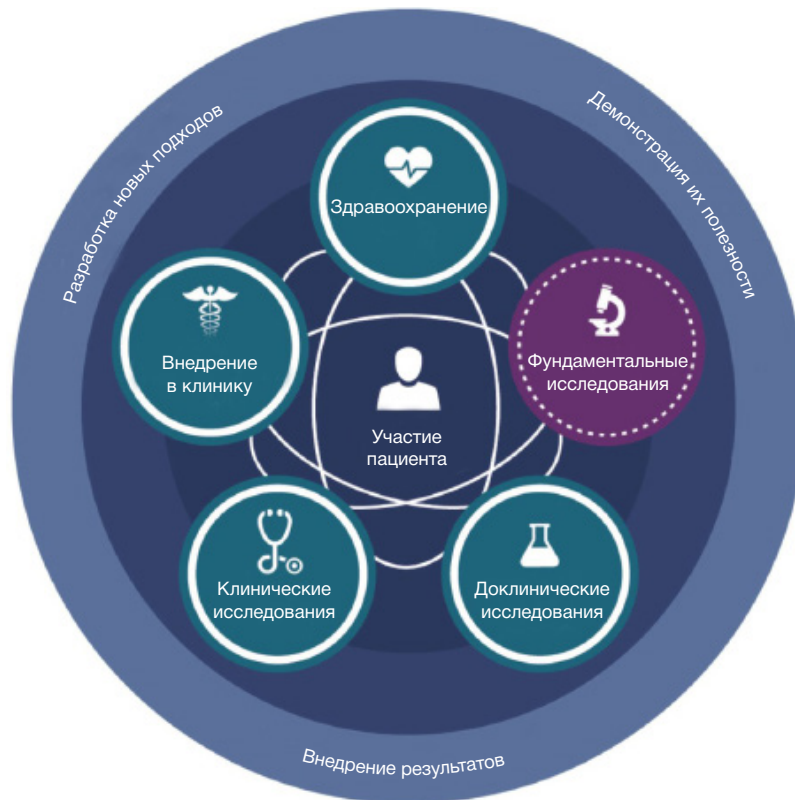


Рис. 2. Система трансляционной медицины, предложенная Национальным центром передовых трансляционных технологий США [3]

коммерческими и некоммерческими организациями и большую доступность и прозрачность новых данных для всех исследователей, работающих в области трансляций изобретений.

По результатам испытаний приходится отказываться от более чем 80 % (в зависимости от области исследований) кандидатов в препараты приходится отказываться по результатам испытаний, и только один из 20 препаратов, достигших этапа клинических испытаний, успешно их проходит [5]. Современные концепции проверки безопасности новых фармацевтических препаратов предусматривают повышение эффективности проведения испытаний на токсичность и снижение использования животных за счет перехода к тестам *in vitro*. Ключевым направлением развития доклинических исследований являются системы анализа на клеточных линиях с использованием роботизированного высокопроизводительного скрининга с автоматизированной оценкой количественных параметров. Создание биологических моделей *in silico* позволяет тестировать эффекты доза–реакция, строить фармакокинетические модели для конкретных условий среды. Подобные компьютерные системы повышают предсказательную способность результатов испытаний при их переходе в стадию клинических испытаний (в сравнении с традиционными токсикологическими стратегиями) [5, 6].

Государственные научные центры и частные фармацевтические компании всегда сотрудничали, так как исследователи заинтересованы в финансировании своей работы, а производители — в создании новых эффективных препаратов за как можно более короткий срок при как можно меньших затратах. Однако в последние годы это сотрудничество приобретает новый характер, связанный с «персонализированным» подходом к разработкам и доступом научных центров к резко возросшему объему цифровых данных о пациентах по всему миру,

в первую очередь в США [7]. Создание и развитие баз данных с различной информацией о большом числе пациентов открывает широкие возможности для повышения качества доклинических и клинических испытаний (рис. 3) и одновременно требует повышения их доступности для исследователей по всему миру для уточнения и контроля качества информации, представленной в базах данных.

На пути внедрения инноваций в медицину некоторые барьеры вполне естественны, так как не позволяют пройти в практику небезопасным и неэффективным разработкам. Но, как следствие, именно эти барьеры и являются главным тормозом в движении разработки к практическому использованию [8, 9]. Целью системы трансляционной медицины является в первую очередь оптимизация алгоритмов внедрения и динамичное изменение законодательной базы. Барьеры должны быть строго определенной высоты: не выше необходимого.

Глобализация привела к тому, что новые разработки распространяются по миру буквально со скоростью света. Перспективная медицинская технология, где бы она ни была создана, неизбежно находит развитие и используется в первую очередь в странах с более гибким или либеральным законодательством. Такие государства получают «фору» от раннего внедрения инновационных подходов даже с учетом рисков, заключенных в нем. Жесткие законодательные ограничения перехода «наука–медицина» в отдельных странах ведут к потере ими соответствующего рынка.

В качестве примера такой конкуренции можно привести ситуацию, когда в течение нескольких лет регуляторы в США и Великобритании запрещали работу исследователей в области редактирования генома человеческих эмбрионов новым методом геномного редактирования CRISPR/Cas9. Однако после выхода в 2015 г. работы китайских авторов по редактированию генома эмбрионов

человека этим методом, уже в феврале 2016 г. группе британских ученых было дано разрешение на генетическую модификацию человеческих эмбрионов с помощью CRISPR/Cas9 и родственных методов «дизайнерских» нуклеаз [10]. Общественное мнение на фоне внедрения технологий в отдельных юрисдикциях быстро меняется и начинает давить на собственное законодательное регулирование.

Отдельным сегментом системы являются этические аспекты применения новейших разработок (особенно в области изменения генома человека) [11]. В рамках работы этических комитетов и уполномоченных государственных органов необходимо фиксировать и уточнять аспекты, оказывающие влияние на клиническую реализацию новейших технологий.

### Структурный разрыв

В России ситуация для развития трансляционных технологий далеко не во всем благоприятна. Так, после принятия федеральных законов «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 № 323-ФЗ и «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации в части противодействия обороту фальсифицированных, контрафактных, недоброкачественных и незарегистрированных лекарственных средств, медицинских изделий и фальсифицированных биологически активных добавок» от 31.12.2014 № 532-ФЗ стало невозможно (или возможно с задержкой в 3–5 лет!) использовать в клинической практике большинство созданных в рамках грантов и государственных заданий инновационных медицинских методик и оборудования.

В законодательной ловушке оказались 1) тесты на редкие заболевания, для диагностики и лечения которых

серийный выпуск и регистрация медицинских изделий нецелесообразны с экономической точки зрения и 2) инновационные технологии в первые годы их практического применения, когда их эффективность, безопасность и клиническая значимость уже доказаны, но серийный выпуск и регистрация как медицинских изделий еще не завершены (обычно этот период составляет около 5 лет). При этом выход таких разработок на рынок может сдерживаться и отсутствием коммерческой заинтересованности фирм-производителей регистрировать в данной юрисдикции изделие как медицинское.

В то же время в большинстве стран мира, таких как США, страны ЕС и Австралия, оборот серийно-выпускаемых коммерческих медицинских изделий и осуществление медицинской лабораторной деятельности регулируются отдельно. При этом допускается выполнение медицинских исследований с использованием незарегистрированных расходных материалов и/или оборудования при соблюдении учреждениями здравоохранения установленных правил и требований.

Лабораториям, соответствующим определенным требованиям и контролируемым уполномоченными органами, в этих странах разрешается использование тестов, разработанных в самой лаборатории (так называемые LDT — Laboratory Developed Tests в США или «in-house»/«home brew» тесты в Европе и Австралии) либо адаптированных для клинического использования оборудования/расходных материалов научного назначения (так называемые IVD-RUO тесты). При этом даже существующие зарубежные аналоги медицинских изделий, применяемые в клинической практике, не всегда доступны для российского рынка из-за ценовых ограничений, политики иностранных фармкомпаний и действующих запретов на государственных уровнях.

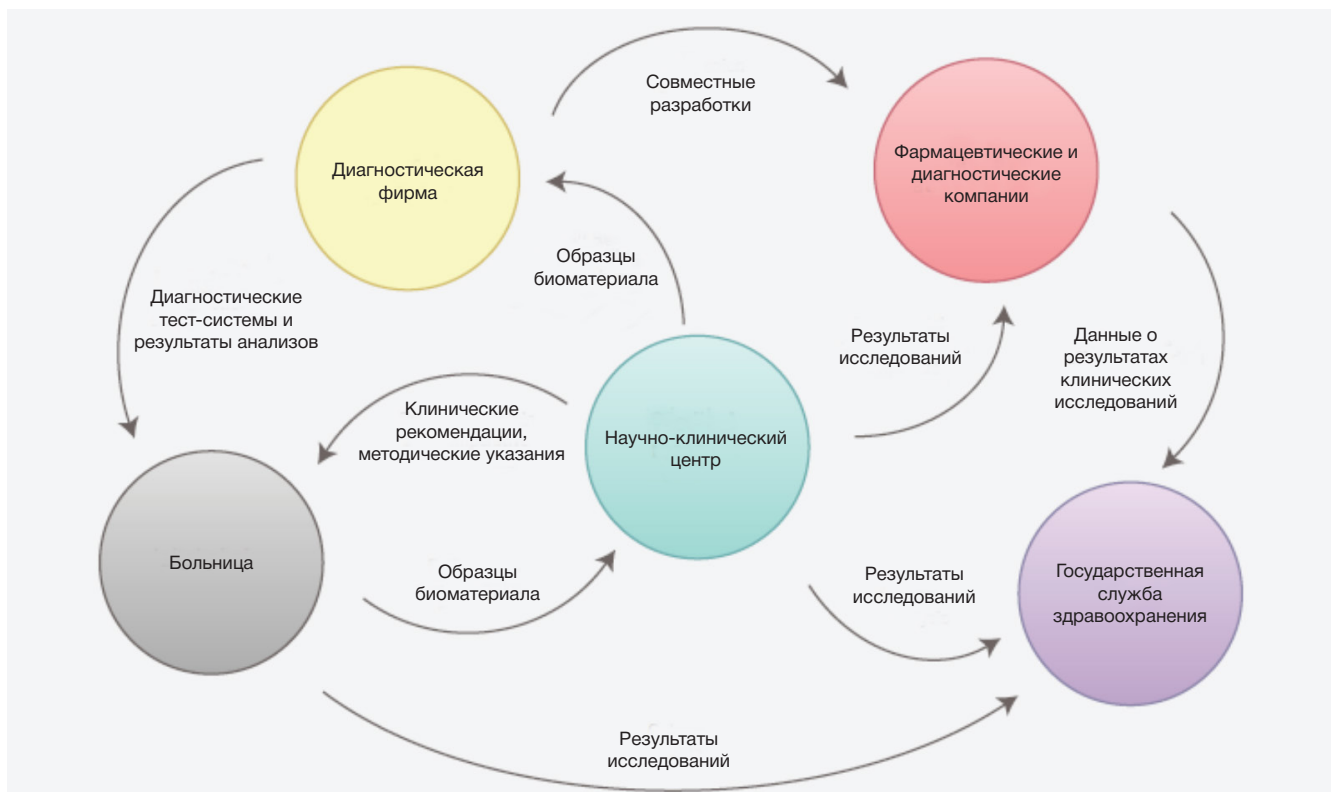


Рис. 3. Возможности сотрудничества государственных научных центров и частных фармацевтических компаний значительно расширяются в контексте создания исследователями баз данных с различной информацией о большом числе пациентов [7]

## Трансляционные оффшоры

По трудности перехода «наука–медицина» отличаться могут не только законодательства разных стран, но и административные секторы внутри одной юрисдикции. Так, принятие федерального закона «О международном медицинском кластере и внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации» от 29.06.2015 № 160-ФЗ создало парадоксальную ситуацию, когда ни одно российское учреждение здравоохранения, включая учреждения федерального и национального уровней, не имеет права заниматься медицинской деятельностью с использованием незарегистрированных в установленном порядке инновационных технологий и оборудования, тогда как коммерческие компании с иностранным участием (из-за различий в национальном и зарубежном) фактически имеют эту возможность на территории Российской Федерации.

Возможно, такие «оффшоры» (как, например, «Сколково») станут пионерами внедрения медицинских инноваций и дадут возможность остальным учреждениям здравоохранения перенимать апробированные и зарегистрированные технологии. Но в ситуации «одним всё, другим ничего» есть риск разбалансировки системы и невозможности создать по настоящему эффективное «трансляционное пространство».

## Медицинское образование

Ускорение предполагает и смену концепции преподавания в области медицины. В качестве примера можно привести Международную школу персонализированной и трансляционной медицины (МШПГПТМ), созданную в Первом Московском государственном медицинском университете имени И. М. Сеченова для решения задач ускоренного внедрения фундаментальных достижений в поиск эффективных и безопасных методов профилактики, диагностики и лечения на основе персонализированного подхода и учета индивидуальных особенностей пациента. Одним из направлений деятельности Школы является реализация новой модели медицинского и фармацевтического образования. В условиях инновационной трансформации здравоохранения и перехода к персонализированной и трансляционной медицине особая роль принадлежит фармацевтической отрасли, призванной обеспечить ускоренное внедрение полного цикла обращения лекарственного средства от поиска и разработки до применения и продвижения. Для решения этих задач в структуре МШПГПТМ в 2016 году создан Институт фармации и трансляционной медицины. Целью деятельности Института является формирование эффективной научно-образовательной среды, способной создавать инновационные биомедицинские продукты и проводить полный комплекс исследований на всех этапах их жизненного цикла с глубокой интеграцией научно-практических достижений в образовательный процесс для подготовки высококвалифицированных специалистов и исследовательских кадров мирового уровня для фармацевтической отрасли. В области научных исследований Институт реализует принцип «полного цикла» разработки биомедицинских продуктов, от развития фундаментальной идеи, проведения прикладных и трансляционных исследований до внедрения в практику и постмаркетинговых исследований. Для этого проводятся исследования по разработке научных, научно-методических основ и базовых

принципов создания эффективных и безопасных биомедицинских продуктов.

Институтом осуществляется подготовка специалистов, способных выполнять трансляционные исследования всех уровней. Впервые в фармацевтическом образовательном пространстве России Институтом фармации и трансляционной медицины в сотрудничестве с ключевыми партнерами стартовала инновационная образовательная программа «Фармация», направленная на подготовку специалистов и исследовательских кадров нового поколения для работы в различных областях биофарминдустрии. Обучающиеся получают углубленные знания в области молекулярной и клеточной биологии, медицинской генетики, биоинформатики, фармацевтической разработки лекарственных препаратов, на практике осваивают принципы надлежащих практик (лабораторная, производственная, клиническая и т. д.), регуляторные вопросы в создании и продвижении биомедицинской продукции. Студенты получают теоретические знания и практические навыки от лучших ученых и специалистов-практиков из фармацевтической отрасли. Обязательным компонентом освоения образовательной программы является участие в международных конференциях, симпозиумах, стажировках в ведущих университетах мира, международных и российских фармацевтических компаниях, предусмотрены меры грантовой поддержки. Важной составляющей обучения является выполнение всеми студентами программы дипломной работы в лабораториях Института и организаций-партнеров, в рамках которой будущий специалист должен на практике освоить полученные знания и навыки и получить дополнительные компетенции в рамках выбранного им направления деятельности. Институт формирует партнерские отношения и обеспечивает совместную реализацию проектов с частными и государственными организациями. Развивает систему коммерциализации инновационных продуктов, новых оригинальных авторских программ и услуг, отвечающих современным научным вызовам, разработанных в партнерстве с ведущими российскими и зарубежными фармацевтическими компаниями и другими высокотехнологичными и исследовательскими организациями. Партнерами Института в научной, образовательной и других видах деятельности являются: Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН, МБЦ «Генериум», Институт проблем химической физики РАН, ФГУП «Московский эндокринный завод», АО «Рафарма», ООО «Ригла», АО «Р-Фарм», Университет «ИТМО» и другие.

Другим примером интеграции медицинских инноваций и сферы образования служит созданный в 2014 году на базе Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова Научно-исследовательский институт трансляционной медицины (НИИТМ). Инновационная деятельность НИИТМ была положена в основу организованного в 2015 году Московского кластера медицинских технологий «Южный», объединившего Технопарк «Слава», 2 ВУЗа, 8 НИИ, 4 клиники и более 30 инновационных биотехнологических компаний. На сегодняшний день в рамках Кластера реализуется более 20 проектов по разработке медицинских изделий, создан центр прототипирования, реализовано взаимодействие с Фондом содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере. В Медтехкластере «Южный» отстроена вся цепочка запуска инновационной разработки: от студенческой идеи, через программу «Умник» и центр прототипирования к внедрению в серийное

производство на базе малых и средних предприятий Технопарка «Слава» и партнёров Кластера.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с изложенным и в целях создания условий для получения российскими гражданами необходимой медицинской помощи на самом современном уровне развития науки и техники, а также предотвращения отставания

России от мирового уровня в области инновационной медицины, полагаем необходимым внести поправки в законодательство, в частности, в ст. 38 Федерального закона № 323-ФЗ от 21.11.2011 в части снятия ограничений на применение медицинскими учреждениями медицинских изделий, не имеющих государственной регистрации, при условии установления особых требований к системе внутреннего контроля в организации, схожих с общемировыми системами LDT и IVD-RUO (в частности, на уровне локального этического комитета и ученого совета).

## Литература

1. Kowalski TW, Sanseverino MT, Schuler-Faccini L, Vianna FS. Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015 Sep; 103 (9): 794–803. DOI: 10.1002/bdra.23376.
2. Шляхто Е. В. Трансляционные исследования как модель развития современной медицинской науки. *Трансляционная медицина*. 2014; (1): 5–18.
3. National Center for Advancing Translational Sciences [Интернет]. Bethesda, MD, USA: NCATS; [дата обновления: 22 декабря 2016 г.; дата обращения: декабрь 2016 г.]. *Translational Science Spectrum*; [2 стр.]. Доступно по ссылке: <https://ncats.nih.gov/translation/spectrum>.
4. Yao Q, Lyu PH, Ma FC, Yao L, Zhang SJ. Global infometric perspective studies of translational medicine. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013; 13: 77. DOI: 10.1186/1472-6947-13-77.
5. Roviда C, Asakura S, Daneshian M, Hofman-Huether H, Leist M, Meunier L, et al. Toxicity Testing in the 21st Century Beyond Environmental Chemicals. *ALTEX*. 2015; 32 (3): 171–81. DOI: 10.14573/altex.1506201.
6. Krewski D, Acosta D Jr., Andersen M, Anderson H, Bailar JC, Boekelheide K, et al. Toxicity Testing in the 21st century: A Vision and A Strategy. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2010 Feb; 13 (0): 51–138. DOI: 10.1080/10937404.2010.483176.
7. New Saviour. 2011. Доступно по ссылке: <http://www.samedanltd.com/magazine/13/issue/156/article/2997>.
8. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research — «Blue Highways» on the NIH roadmap. *JAMA*. 2007; 297 (4): 403–6.
9. Trochim W, Kane C, Graham MJ, Pincus HA. Evaluating translational research: a process marker model. *Clin Transl Sci*. 2011; 4 (3): 153–62.
10. Knapton S. British scientists granted permission to genetically modify human embryos. *The Daily Telegraph*. 2016 Feb 1.
11. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, Church G, et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*. 2015 Apr 3; 348 (6230): 36–3. doi: 10.1126/science.aab1028.

## References

1. Kowalski TW, Sanseverino MT, Schuler-Faccini L, Vianna FS. Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2015 Sep; 103 (9): 794–803. DOI: 10.1002/bdra.23376.
2. Shlyakhto EV. [Translational research as a model of progress in current medical science]. *Translational Medicine*. 2014; (1): 5–18. Russian.
3. National Center for Advancing Translational Sciences [Internet]. Bethesda, MD, USA: NCATS; [updated 2016 Dec 22; cited 2016 Dec.]. *Translational Science Spectrum*; [about 2 screens]. Available from: <https://ncats.nih.gov/translation/spectrum>.
4. Yao Q, Lyu PH, Ma FC, Yao L, Zhang SJ. Global infometric perspective studies of translational medicine. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2013; 13: 77. DOI: 10.1186/1472-6947-13-77.
5. Roviда C, Asakura S, Daneshian M, Hofman-Huether H, Leist M, Meunier L, et al. Toxicity Testing in the 21st Century Beyond Environmental Chemicals. *ALTEX*. 2015; 32 (3): 171–81. DOI: 10.14573/altex.1506201.
6. Krewski D, Acosta D Jr., Andersen M, Anderson H, Bailar JC, Boekelheide K, et al. Toxicity Testing in the 21st century: A Vision and A Strategy. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2010 Feb; 13 (0): 51–138. DOI: 10.1080/10937404.2010.483176.
7. New Saviour. 2011. Available from: <http://www.samedanltd.com/magazine/13/issue/156/article/2997>.
8. Westfall JM, Mold J, Fagnan L. Practice-based research — «Blue Highways» on the NIH roadmap. *JAMA*. 2007; 297 (4): 403–6.
9. Trochim W, Kane C, Graham MJ, Pincus HA. Evaluating translational research: a process marker model. *Clin Transl Sci*. 2011; 4 (3): 153–62.
10. Knapton S. British scientists granted permission to genetically modify human embryos. *The Daily Telegraph*. 2016 Feb 1.
11. Baltimore D, Berg P, Botchan M, Carroll D, Charo RA, Church G, et al. A prudent path forward for genomic engineering and germline gene modification. *Science*. 2015 Apr 3; 348 (6230): 36–3. doi: 10.1126/science.aab1028.