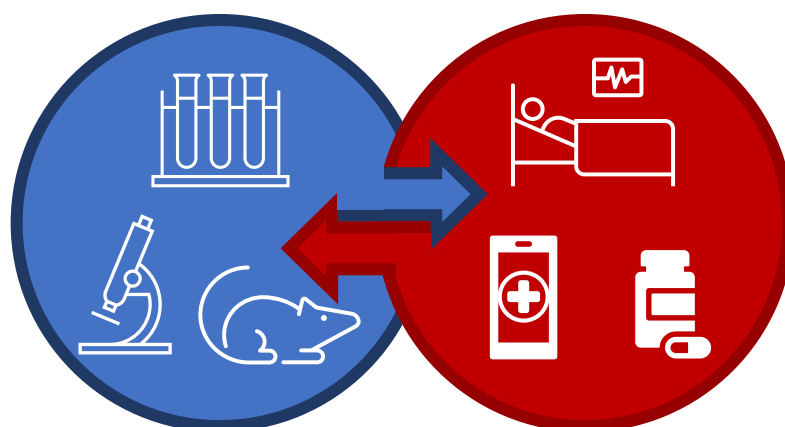




AGENCJA
BADAŃ
MEDYCZNYCH

Plan Rozwoju Medycyny Translacyjnej na lata 2024–2036



TransMED



Spis treści

1. Wstęp	4
2. Medycyna translacyjna	5
2.1 Definicja medycyny translacyjnej	6
2.2 Biomarkery jako narzędzia medycyny translacyjnej	7
2.3 Badania omiczne w medycynie translacyjnej	15
2.4 Analizy dużych wolumenów danych (Big Data Analyses) w medycynie translacyjnej	21
2.5 Rola modelowania i symulacji w badaniach translacyjnych w rozwoju leków	29
3. Ośrodki i zakres badań medycyny translacyjnej w Polsce	34
4. Technologie w badaniach z obszaru medycyny translacyjnej	36
5. Umiędzynarodowienie badań z obszaru medycyny translacyjnej	42
6. Analiza głównych barier w rozwoju badań z zakresu medycyny translacyjnej	48
6.1 Czynniki organizacyjne	52
6.2 Czynniki finansowe	59
6.3 Czynniki prawne	62
6.4 Analiza SWOT	69
7. Cele strategiczne i szczegółowe Planu Rozwoju Medycyny Translacyjnej	72
8. Realizacja i monitorowanie Planu	73
8.1 Działania określające cel strategiczny nr 1	73
8.2 Działania określające cel strategiczny nr 2	75
8.3 Działania określające cel strategiczny nr 3	77
8.4 Monitorowanie realizacji Planu	78
8.5 Założenia finansowe Planu	82
9. Piśmiennictwo	83



Słownik skrótów

Skrót	Nazwa angielska	Nazwa polska
AD	Alzheimer Disease	Choroba Alzheimera
ADME	Absorption, Distribution, Metabolism and Excretion	Wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie
AI	Artificial Intelligence	Sztuczna inteligencja
AMRI	European Alliance of Biomedical Research Infrastructures	Europejskie Przymierze Infrastruktur Badań Biomedycznych
ATMP	Academy of Translational Medicine Professionals	Akademia Specjalistów Medycyny Translacyjnej
ATMP	Advanced Therapy Medicinal Products	Produkty lecznicze terapii zaawansowanej
B2B	Bench-To-Bedside	„Od stołu laboratoryjnego do łóżka chorego”
BEST	Biomarkers, EndpointS, and other Tools	Biomarkery, punkty końcowe i inne narzędzia
BDA	Big Data Analyses	Analizy dużych wolumenów danych
CADD	Computer-aided drug design	Komputerowe wspomaganie projektowania leków
CAGR	Compound Annual Growth Rate	Skumulowana roczna stopa wzrostu
CDC	Centers for Disease Control	Centra kontroli chorób
CDER	Center for Drug Evaluation and Research	Centrum Oceny i Badań Leków
CeZ	e-Health Centre	Centrum e – Zdrowia
CML	Chronic Myeloid Leukemia	Przewlekła białaczka szpikowa
CNV	Copy Number Variation	Zmienność liczby kopii fragmentów genomu
CoU	Contex of Use	Kontekst użycia
CSF	Cerebrospinal fluid	Płyn mózgowo-rdzeniowy
CTCG-HMA	Clinical Trials Coordination Group	Grupa Koordynująca Badania Kliniczne
DARPA	Defense Advanced Research Projects Agency	Agencja Zaawansowanych Projektów Badawczych Obrony
DL	Deep Learning	Głębokie uczenie
EATRIS	European Infrastructure for Translational Medicine	Europejska Infrastruktura Medycyny Translacyjnej
eCRF	electonic Case Report Form	Elektroniczne karty obserwacji klinicznej
EMA	European Medicines Agency	Europejska Agencja Leków
ER	Estrogene Receptor	Receptor estrogenowy
ESFRI	European Strategy Forum on Research Infrastructures	Europejskie Forum Strategii ds. Infrastruktury Badawczej
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment	Europejska Sieć Oceny Technologii Medycznych
EUSTM	European Society for the Translational Medicine	Europejskie Towarzystwo Medycyny Translacyjnej
FDA	Food and Drug Administration	Agencja Żywności i Leków
G2MC	Global Genomic Medicine Collaborative	Organizacja ds. światowej współpracy w zakresie medycyny genomowej



GA4GH	Global Alliance for Genomics and Health	Światowe Przymierze na rzecz Genomiki i Zdrowia
gDNA	genomic DNA	Genomowy DNA
GeT-RM	Genetic Testing Reference Material Coordination Program	Program koordynacji materiałów odniesienia do badań genetycznych w ramach profilaktyki
HIS	Hospital Information System	Szpitalny system informacyjny
HNSCC	Head and Neck Squamous Cell Carcinoma	Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi
IHI	Innovative Health Initiative	Innowacyjna Inicjatywa Zdrowotna
IL-6	Interleukine 6	Interleukina 6
IMI	Innovative Medicines Initiative	Inicjatywa Leków Innowacyjnych
KIS	National Intelligent Specialisations	Krajowe Inteligentne Specjalizacje
mCIA	multiple co-inertia analysis	Analiza wielokrotnej koinercji
miRNA	micro RNA	Mikro RNA
ML	Machine Learning	Uczenie maszynowe
MPS	Microphysiological Systems	Systemy mikrofizjologiczne
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Obrazowanie rezonansem magnetycznym
MS	Mass Spectrometry	Spektrometria mas
NCATS	National Center for Advancing Translational Sciences	Narodowe Centrum do spraw postępu w zakresie Nauk Translacyjnych
NCI EDRN	National Cancer Institute's Early Detection Research Network	Sieć Badawcza Wczesnego Wykrywania Raka Narodowego Instytutu Raka
NGS	Next-Generation Sequencing	Sekwencjonowanie następnej generacji
NIH	National Institutes of Health	Narodowe Instytuty Zdrowia
OTS	Office of Translational Sciences	Urząd Nauk Translacyjnych
PCa	Prostate Carcinoma	Rak gruczołu krokowego
PD	Pharmacodynamics	Farmakodynamika
PEA	Proximity Extension Assay	Rozszerzone analizy proteomiczne z wykorzystaniem przeciwciał
PET	Positron Emission Tomography	Pozytronowa tomografia emisyjna
Pharmaco-EEG	Pharmaco-electroencephalography	Farmakoelektroencefalografia
phMRI	Pharmacological Magnetic Resonance Imaging	Farmakofunkcyjny rezonans magnetyczny
PK	Pharmacokinetics	Farmakokinetyka
PR	Progesterone Receptor	Receptor progesteronowy
PSA	Prostate-Specific Antigen	Antygen specyficzny dla prostaty
RWD	Real World Data	Dane rzeczywiste
QSP	Quantitative Systems Pharmacology	Farmakologia systemów ilościowych
TM	Translational Medicine	Medycyna translacyjna
WES	Whole-Exome Sequencing	Sekwencjonowanie całoksomowe
WGS	Whole-Genome Sequencing	Sekwencjonowanie całogeneomowe

1. Wstęp

Medycyna translacyjna to dziedzina badań biomedycznych, której celem jest przełożenie odkryć naukowych dokonanych w laboratorium na praktyczne zastosowania, które przyniosą korzyści dla zdrowia człowieka. Medycyna translacyjna postrzegana jest jako koncepcja dwukierunkowa, obejmująca przepływ informacji z laboratoriów do klinik oraz w przeciwnym kierunku – z klinik do laboratoriów. Czynniki działające w kierunku „*od stołu laboratoryjnego do łóżka chorego*” mają na celu zwiększenie skuteczności testowania nowych strategii terapeutycznych opracowanych w wyniku badań podstawowych, natomiast czynniki działające w kierunku „*od łóżka chorego do stołu laboratoryjnego*”, mają za zadanie dostarczenie informacji zwrotnych na temat stosowania nowych terapii i strategii ich udoskonalania.

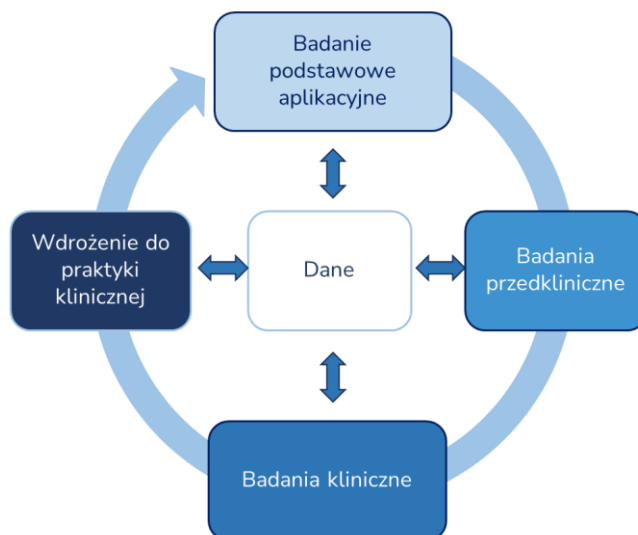
Potrzeba rozwijania dyscypliny jaką jest medycyna translacyjna podyktowana jest społecznie oczekiwaną koniecznością użyteczności odkryć naukowych oraz olbrzymim postępem technologicznym w nauce, który dokonał się w XXI wieku. Z uwagi na szeroki zakres stosowanych technik badawczych w obrębie wielu pod- i specjalności, wielość modeli, nomenklatury specyficznej dla danego obszaru i podjęć klinicznych, często brakuje spójności pomiędzy uzyskiwanymi wynikami, co prowadzi do utrudnionego, wnioskowania. Dlatego zadaniem Planu Rozwoju Medycyny Translacyjnej jest adaptacja odkryć osiągniętych na poziomie badań podstawowych 4 „*ze stołu laboratoryjnego*”, a interwencjami i terapiami „*przy łóżku pacjenta*”. Badania translacyjne mają ukierunkować proces przełożenia odkryć na zastosowania kliniczne i przełożenie odkryć klinicznych na zrozumienie podstawowego mechanizmu działania terapii. **Plan Rozwoju Medycyny Translacyjnej na lata 2024-2036** (dalej określany jako „Plan”) wiąże się przede wszystkim z ukierunkowaniem badań na zindywidualizowaną opiekę zdrowotną opartą o personalizowane modele leczenia pacjenta przez **niwelowanie głównych barier rozwojowych występujących w obszarze naukowym, organizacyjnym, finansowym i prawnym**. Należą do nich brak grantów na badania translacyjne, trudności we współpracy pomiędzy jednostkami badań podstawowych i klinicznych, brak konsensusu w ocenie rezultatów badań oraz brak przepisów umożliwiających posiadanie części praw własności intelektualnej przez faktycznych twórców.

2. Medycyna translacyjna

Rozwój technologii w ramach medycyny translacyjnej jest często błędnie rozumiany jako proces ciągły i tunelowy (ang. *pipeline*), jednak w rzeczywistości translacja odkryć naukowych do praktyki klinicznej ma charakter wieloetapowej, wielodomenowej, multidyscyplinarnej sieci rekurencyjnej, w ramach której dochodzi do wtórnego obiegu technologii i danych otrzymywanych podczas badań, rozwoju i wdrożeń.

Wielodyscyplinarna współpraca pomiędzy naukowcami zajmującymi się badaniami podstawowymi, klinicznymi i pracownikami ochrony zdrowia jest podstawą wszelkich działań w zakresie medycyny translacyjnej. W działaniach ujętych w jej ramach można wyróżnić cztery etapy:

- **Badania podstawowe aplikacyjne:** etap obejmuje badania laboratoryjne mające na celu identyfikację podstawowych mechanizmów leżących u podstaw choroby lub schorzenia.
- **Badania przedkliniczne:** etap obejmuje testowanie nowych terapii lub narzędzi diagnostycznych w modelach komórkowych *in vitro* i modelach zwierzęcych w celu oceny ich bezpieczeństwa i skuteczności.
- **Badania kliniczne:** etap obejmuje testowanie nowych terapii lub narzędzi diagnostycznych z udziałem ludzi w celu oceny ich bezpieczeństwa i skuteczności.
- **Wdrożenie:** etap obejmuje włączenie nowych terapii, narzędzi diagnostycznych lub środków zapobiegawczych do praktyki klinicznej.



Ostatecznym celem medycyny translacyjnej jest poprawa wyników leczenia pacjentów poprzez przyspieszenie rozwoju i dostarczanie nowych i skutecznych metod diagnostyki i leczenia, jak również poprzez zapewnienie bardziej spersonalizowanej i precyzyjnej opieki zdrowotnej.

Zadaniem medycyny translacyjnej jest łączenie dyscyplin, zasobów, ekspertyz i technik w celu promowania ulepszeń w profilaktyce, diagnostyce oraz terapii. Przykładowo zastosowanie nowych narzędzi informatycznych do analizy sieciowej np. profili metabolomicznych oraz reklasyfikacja wariantów genetycznych jako chorobotwórcze lub potencjalnie chorobotwórcze w połączeniu z informacjami klinicznymi pozwala na skuteczniejszą stratyfikację ryzyka oraz wyjaśnienie, dlaczego mutacje w tym samym genie nie odzwierciedlają podobnego fenotypu. W ten sposób zintegrowane dane kliniczne mogą pozwolić w praktyce na objęcie pacjentów zindywidualizowaną opieką medyczną w zależności od ustalonego profilu ryzyka.

Medycyna translacyjna jest dziedziną wysoce interdyscyplinarną i obejmuje środowiska naukowo-akademickie, ośrodki kliniczne, przemysł oraz instytucje regulatorowe. Translacja obejmuje przede wszystkim główne aspekty farmakologii klinicznej, badania biomarkerów, badania omiczne oraz badania nakierowane na zrozumienie mechanizmów leżących u podstaw choroby i mechanizmów odpowiedzi na leczenie, które są kluczowymi elementami procesów tej bardzo heterogenicznej gałęzi nauki.

2.1 Definicja medycyny translacyjnej

ABM w ramach niniejszego Planu rozwoju medycyny translacyjnej na lata 2024–2036 przyjęła definicję medycyny translacyjnej (ang. *Translational Science – Translational biomedicine – Translational research*), zgodną z definicją proponowaną przez Europejskie Towarzystwo Medycyny Translacyjnej (ang. *European Society for the Translational Medicine – EUSTM*). Według EUSTM medycyna translacyjna (ang. *Translational Medicine – TM*), jest to interdyscyplinarna gałąź biomedycyny wsparta na 3 filarach, to jest danych pochodzących

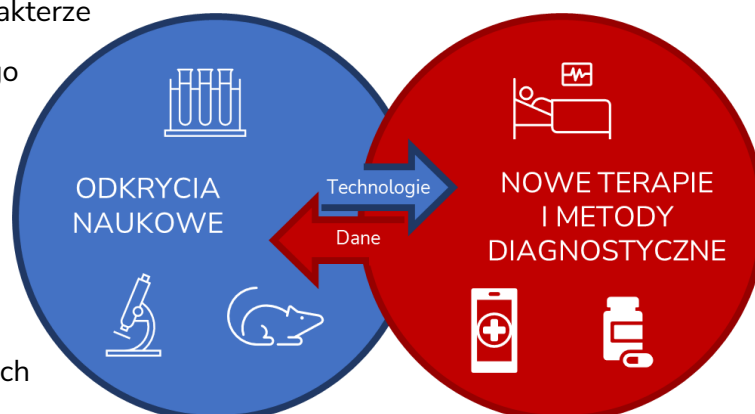
Celem Planu rozwoju medycyny translacyjnej będzie zwinna adaptacja odkryć naukowych do praktyki klinicznej.

z badań podstawowych (z tzw. stołu laboratoryjnego), informacji uzyskiwanych na poziomie osobniczym (kolokwialnie nazywanych poziomem łóżka pacjenta) oraz społeczności reprezentowanej przez

zdrowe populacje i pacjentów, a także przez lekarzy, określana często jako translacja „od stołu laboratoryjnego do łóżka chorego” (ang. *bench-to bedside - B2B*). Celem medycyny translacyjnej jest połączenie dyscyplin, zasobów, wiedzy fachowej i techniki, aby promować

ulepszenia w zakresie zarówno terapii, jak i diagnostyki oraz profilaktyki. Zatem, medycyna translacyjna jest dziedziną wysoce interdyscyplinarną, której podstawowym celem jest łączenie aktywów o różnym charakterze

w celu znacznej poprawy globalnego systemu opieki zdrowotnej. Konsekwencją takiego podejścia jest zaplanowanie badania łączącego komponentę badań podstawowych oraz wytypowanie projektów do dalszych badań, klinicznych i wdrożeniowych.



2.2 Biomarkery jako narzędzia medycyny translacyjnej

Zgodnie z wstępną definicją nadaną przez Grupę Roboczą ds. Definicji Biomarkerów NIH/FDA (ang. *National Institutes of Health – NIH / Food and Drug Administration – FDA*) biomarkery są to „cechy, które są mierzone w sposób obiektywny, a następnie oceniane jako wskaźnik normalnych lub patologicznych procesów biologicznych albo odpowiedzi farmakologicznych na interwencję terapeutyczną”¹. Definicja ta podlegała modyfikacjom i za najlepszą do tej pory (ostatnia aktualizacja 29.11.2021) NIH/FDA uznały: „zdefiniowana cecha, która jest mierzona jako wskaźnik normalnych lub patogennych procesów biologicznych lub odpowiedzi na narażenie lub interwencję, w tym interwencję terapeutyczną”. Cechy molekularne, histologiczne, radiograficzne lub fizjologiczne uznaje się za typy biomarkerów. Biomarkerem nie jest natomiast ocena przeżycia, samopoczucia lub funkcjonowania pacjenta². Definicja ta jest zbliżona do opracowanej przez EMA, to jest „obiektywna i wymierna miara procesu fizjologicznego lub patologicznego lub odpowiedzi na leczenie (z wyłączeniem pomiarów tego, jak dana osoba czuje się lub funkcjonuje)”. Według opracowania FDA / NIH pt. „BEST” (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) istnieje siedem kategorii biomarkerów, skategoryzowanych pod względem ich zastosowania: biomarkery podatności/ryzyka, diagnostyczne, monitorujące, prognostyczne, predykcyjne, farmakodynamiczne/odpowiedzi i bezpieczeństwa³. Historycznie klasyfikacji biomarkerów

¹ BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>

² Ibidem

³ Ibidem

i próby przyporządkowania do poszczególnych grup podjął się w 2003 roku zespół Rolan, który podzielił biomarkery według ich mechanistycznego charakteru, takiego jak genotyp, fenotyp lub docelowe funkcje⁴. Przez pewien czas obowiązywała również definicja Narodowych Instytutów Zdrowia, która dzieliła istniejące spektrum biomarkerów na trzy kategorie: biomarkery bezpośrednie, surogaty, czyli zastępcze punkty końcowe (które są ściśle powiązane z punktami końcowymi) oraz istotne klinicznie punkty końcowe⁵. Stosowanie oceny zmian poziomu biomarkerów zostało określone przez NIH, jako istotny element procesu translacyjnego, który może skutecznie funkcjonować jako „tłumacz” między procesami zachodzącymi w organizmie, a objawami choroby. Zatem już na poziomie definicji wyraźnie zaznaczają się szerokie możliwości zastosowania biomarkerów, w tym w wypełnieniu luki translacyjnej⁶. Wykazano, że włączenie biomarkerów na wczesnych etapach opracowywania leków związane jest większym prawdopodobieństwem uzyskania udanych projektów w stosunku do projektów realizowanych bez wykorzystania biomarkerów.⁷ Obecnie biomarkery można również podzielić na molekularne, komórkowe, fizjologiczne, obrazowe i cyfrowe⁸. W przypadku wykorzystania biomarkerów, w tym w badaniach klinicznych, kluczowe znaczenie ma zdefiniowanie kontekstu użycia (ang. *Context of Use* – CoU)⁹. Zakres CoU może obejmować diagnostykę, monitorowanie bezpieczeństwa, reakcję na PD, a także predykcyjne i prognostyczne zastosowania biomarkerów¹⁰. Biomarker prognostyczny używany jest do wykazania zależności pomiędzy poziomem biomarkera, a odpowiedzią w grupie kontrolnej lub u pacjentów otrzymujący

⁴ Rolan P, Atkinson AJ Jr, Lesko LJ; Scientific Organizing Committee; Conference Report Committee. Use of biomarkers from drug discovery through clinical practice: report of the Ninth European Federation of Pharmaceutical Sciences Conference on Optimizing Drug Development. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Apr;73(4):284-91. doi: 10.1016/s0009-9236(02)17625-9

⁵ Califf RM. Biomarkers, putative surrogates, surrogates, and decision making. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 Jan 1;6(1):6-7. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.982538

⁶ van Gool, A. J., Bietrix, F., Caldenhoven, E., Zatloukal, K., Scherer, A., Litton, J. E., Meijer, G., Blomberg, N., Smith, A., Mons, B., Heringa, J., Koot, W. J., Smit, M. J., Hajduch, M., Rijnders, T., & Ussi, A. Bridging the translational innovation gap through good biomarker practice. *Nature reviews. Drug discovery*, 2017;16(9), 587–588. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.72>

⁷ Hartl, D., de Luca, V., Kostikova, A., Laramie, J., Kennedy, S., Ferrero, E., Siegel, R., Fink, M., Ahmed, S., Millholland, J., Schuhmacher, A., Hinder, M., Piali, L., & Roth, A. Translational precision medicine: an industry perspective. *Journal of translational medicine.* 2021;19(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02910-6>

⁸ Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018 Feb;243(3):213-221. doi: 10.1177/1535370217750088

⁹ Bravo-Merodio L, Williams JA, Gkoutos GV, Acharjee A. Omics biomarker identification pipeline for translational medicine. *J Transl Med.* 2019;17:155. doi: 10.1186/s12967-019-1912-5

¹⁰ op. cit. 7

standardową opiekę. Biomarkery prognostyczne bywają również używane do przewidywania agresywności przebiegu choroby, niezależnie od wdrożonego leczenia eksperymentalnego. Natomiast zastosowanie biomarkera predykcyjnego pomaga ocenić odpowiedź na terapię u pacjentów posiadających określony biomarker w stosunku do pacjentów, u których nie udało się wykazać jego obecności¹¹. Zatem zarówno prognostyczne, jak i predykcyjne biomarkery wydają się krytyczne w opracowywaniu nowych terapii – biomarkery prognostyczne wskazują na wynik choroby niezależny od interwencji (ważne m.in. z punktu widzenia identyfikacji pacjentów z grupy wysokiego ryzyka), podczas gdy biomarkery predykcyjne wskazują na odpowiedź na określone leczenie (przewidywanie odpowiedzi)¹².

Opracowanie nowego biomarkera jest złożonym, wieloetapowym procesem, obejmującym odkrycie biomarkera (często w oparciu o dane omiczne), walidację przedanalityczną, ocenę przydatności i możliwości wykorzystania różnych płynów ustrojowych, walidację analityczną i ostatecznie walidację kliniczną oraz ocenę użyteczności¹³. Dokładnie określone i zwalidowane biomarkery są nieocenione w rozwoju nowych metod terapeutycznych. Biomarkery powinny charakteryzować się wysoką czułością i specyficznością.

Poziom istotności danego biomarkera, zależy zasadniczo od trzech kluczowych czynników: statusu walidacji i kwalifikacji biomarkera, CoU oraz siły dowodów naukowych łączyących biomarker z CoU¹⁴. Współpraca między agencjami regulatorowym i przemysłem farmaceutycznym doprowadziła do opracowania ramowych wytycznych dla klinicznej walidacji biomarkerów, zarówno po stronie Agencji Żywności i Leków, jak i Europejskiej Agencji Leków^{15,16}.

¹¹ Perez EA. Biomarkers and Precision Medicine in Oncology Practice and Clinical Trials. 2019 Dec 13. In: Ramirez AG, Trapido EJ, editors. *Advancing the Science of Cancer in Latinos* [Internet]. Cham (CH): Springer; 2020. Chapter 11. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573223/> doi: 10.1007/978-3-030-29286-7_11

¹² Wallington-Beddoe, C.T., Mynott, R.L. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2021;14, 151 <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01162-7>

¹³ Kraus VB. Biomarkers as drug development tools: discovery, validation, qualification and use. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(6):354–362. doi: 10.1038/s41584-018-0005-9.

¹⁴op. cit. 7

¹⁵ <https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/about-biomarkers-and-qualification>

¹⁶ Berman S, Siegel J. Biomarker Qualification at the European Medicines Agency: A Look Under the Hood. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jul;112(1):28-30

W 2011 r. Europejska Agencja Leków udostępniła pierwszą opinię kwalifikacyjną dotyczącą biomarkera klinicznego do konsultacji społecznych, który miał identyfikować pacjentów, których można rekrutować do badań klinicznych nad leczeniem choroby Alzheimera (ang. *Alzheimer Disease* – AD) w stanie poprzedzającym demencję¹⁷. Obecnie, coraz częściej pojawia się pojęcie badań klinicznych opartych na biomarkerach (ang. *biomarker-guided trial designs*)¹⁸, zwłaszcza w odniesieniu do badań koszykowych i parasolowych¹⁹. Stratyfikacja oparta na biomarkerach lub randomizacja warstwowa (stratyfikowana) oznacza, że poziom biomarkera mierzy się u wszystkich pacjentów przed randomizacją, a uzyskane wyniki wykorzystywane są do proporcjonalnego rozłożenia pacjentów w grupie badanej i kontrolnej. Dzięki temu pacjenci nie są wykluczani na podstawie obecności lub braku obecności danego biomarkera, a uzyskane wyniki lepiej odzwierciedlają rzeczywistość. Kolejnym sposobem wykorzystania biomarkerów w badaniu klinicznym jest tzw. wzbogacenie badania (ang. *enrichment*)²⁰, polegające na decyzji o włączeniu / wyłączeniu pacjenta lub przydzieleniu konkretnego protokołu na podstawie przewidywanego efektu poziomu biomarkera na skuteczność lub bezpieczeństwo leczenia. Zatem, wzbogacanie na drodze analizy biomarkera to prospektywne wykorzystanie cechy pacjenta w celu lepszego doboru populacji badanej, w której wykrycie działania leku (jeśli faktycznie występuje) jest bardziej prawdopodobne niż miałyby to miejsce w niewyselekcjonowanej populacji.

Onkologia jest obszarem, w którym sukces translacyjny biomarkerów jest najbardziej widoczny.

Wytyczne FDA w tej materii koncentrują się głównie na wzbogaceniu ukierunkowanym na poprawie wykrywania skuteczności leku, jednak mogą być również zastosowane do oceny bezpieczeństwa²¹. Dowodem na włączanie biomarkerów w translacyjny proces poszukiwania nowych produktów leczniczych, może być wemurafenib, czyli lek pierwszy raz zastosowany

¹⁷ Bakker E, Hendrikse NM, Ehmann F, van der Meer DS, Llinares Garcia J, Vetter T, Starokozhko V, Mol PGM. Biomarker Qualification at the European Medicines Agency: A Review of Biomarker Qualification Procedures From 2008 to 2020. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jul;112(1):69-80. doi: 10.1002/cpt.2554

¹⁸ Antoniou M, Kolamunnage-Dona R, Jorgensen AL. Biomarker-guided non-adaptive trial designs in phase II and phase III: a methodological review. *J Pers Med.* 2017;7(1):1

¹⁹ Park, J. J. H., Siden, E., Zoratti, M. J., Dron, L., Harari, O., Singer, J., Lester, R. T., Thorlund, K., & Mills, E. J. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials*, 2019;20(1), 572. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3664-1>

²⁰ <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enrichment-strategies-clinical-trials-support-approval-human-drugs-and-biological-products>

²¹ Ibidem

w terapii celowanej czerniaka, który hamuje wzrost komórek czerniaka posiadających mutację BRAF V600E²². Podczas badań nad vemurafenibem poszukiwano również biomarkerów, które pomogłyby przewidzieć, którzy pacjenci z dużym prawdopodobieństwem odpowiedzą na lek pozytywnie²³. Warto nadmienić, że obszarem terapeutycznym, w którym translacyjny sukces biomarkerów jest najbardziej widoczny jest właśnie onkologia, gdzie w przebiegu leczenia pacjenta często wykorzystuje się innowacyjne terapie celowane, które wyewoluowały z wiedzy o konkretnych mutacjach genowych w danym nowotworze²⁴. Nowoczesne osiągnięcia w genetyce molekularnej doprowadziły do możliwości precyzyjnego zdefiniowania guza według stadium i typu histologicznego, ale także pozwalają ocenić niejednorodność między guzami zgodnie z ich specyficznym podtypem genetycznym lub immunologicznym. Umożliwiła to onkologom lepsze dopasowanie leczenia dla konkretnego pacjenta i specyficznego podtypu guza za pomocą wysoce ukierunkowanych terapii. Przykładem może być jedna z pierwszych zatwierdzonych do stosowania klinicznego terapii celowanych, opartych na użyciu imatinibu w leczeniu przewlekłej białaczki szpikowej (ang. *Chronic Myeloid Leukemia* – CML). Terapia ta wykazała znaczącą poprawę wskaźnika 5-letnich przeżyć²⁵. Wspomniany Mesylan imatinibu (Gleevec®) jest lekiem specjalnie zaprojektowanym do hamowania kinazy białkowej Bcr-Abl w komórkach z chromosomem Philadelphia w CML. Jest to przykład związku, który specyficznie oddziałuje na nieprawidłowy szlak sygnalizacyjny w komórkach nowotworowych, jednocześnie w dużej mierze oszczędzając komórki o fenotypie nienowotworowym przed uszkodzeniem. Odkrywanie biomarkerów nowotworowych o potencjalnej użyteczności klinicznej takich jak wspomniana wcześniej kinaza białkowa Bcr-Abl w komórkach z chromosomem Philadelphia, najczęściej jest następstwem badań akademickich. Jednak pomimo stale rosnącej liczby potencjalnych biomarkerów nowotworowych, pojawiło się bardzo niewiele wdrożonych metod diagnostycznych opartych na biomarkerach nowotworowych. Rozbieżność między tempem

²² Bollag, G., Tsai, J., Zhang, J., Zhang, C., Ibrahim, P., Nolop, K., & Hirth, P. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nature reviews. Drug discovery*. 2012; 11(11), 873–886. <https://doi.org/10.1038/nrd3847>

²³ Glutsch, V., Amaral, T., Garbe, C., Thoms, K.M., Mohr, P., Haushild, A., Schilling, B. Indirect Comparison of Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma Patients with Elevated Baseline Lactate Dehydrogenase. *Acta Derm Venereol*. 2020;100: adv00174. doi: 10.2340/00015555-3526

²⁴ Liu D. Cancer biomarkers for targeted therapy. *Biomark Res*. 2019 Nov 15;7:25. doi: 10.1186/s40364-019-0178-7

²⁵ Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2005 Apr 1;105(7):2640-53. doi: 10.1182/blood-2004-08-3097

odkrywania biomarkerów, a wdrażaniem nowych testów można przypisać kilku wyzwaniom związanym z procesem translacji,²⁶ takim jak oczywista potrzeba stworzenia multidyscyplinarnego zespołu oraz bardziej złożonym, takim jak skalowalność i możliwości standaryzacji i walidacji metod używanych w laboratoriach naukowych. Ponadto proces ten wymaga znormalizowanej procedury operacyjnej, zatwierdzonych standardów, materiałów odniesienia i kalibratorów, oznaczenia granicy wykrywalności, oznaczalności, weryfikacji dokładności i potencjalnych zakłóceń ze strony innych substancji obecnych w próbce pacjenta²⁷. Dobrym przykładem, wskazującym na zasadność poszukiwania nowych biomarkerów w terapii pacjentów onkologicznych jest duża liczba fałszywie dodatnich biopsji i podwyższony wskaźnik nadrozpoznowalności raka gruczołu krokowego (ang. *Prostate Carcinoma* – PCa), uzyskiwane w oparciu o użycie antygenu specyficznego dla prostaty (ang. *Prostate-Specific Antigen* – PSA)²⁸. Wykazano, że nowotwór gruczołu krokowego ma zmienny przebieg kliniczny, a charakterystyka molekularna ujawniła dużą heterogenność w obrębie mutacji, która może leżeć u podstaw nieprzewidywalnego przebiegu klinicznego choroby^{29,30}. Badane algorytmy analizujące połączone multimarkerowe panele 21- i 5-cioaminokwasowych białek, uzyskały czułość i swoistość na wysokim poziomie³¹. Obecnie badane są też inne biomarkery, takie jak PCA3 (*Prostate Cancer Gene 3*), gen fuzyjny TMPRSS2-ERG i mikroRNA (ang. *microRNA*, miRNA) w wykrywaniu i prognozowaniu PCa^{32,33}. Przy okazji omawiania roli biomarkerów w onkologii warto również wyróżnić leczenie wykorzystujące inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. *Immune checkpoint inhibitors*), w tym leczenie z zastosowaniem inhibitorów szlaków PD-1

²⁶ Hristova, V. A., Chan, D. W. Cancer biomarker discovery and translation: proteomics and beyond. Expert review of proteomics. 2019; 16(2), 93–103. <https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1559062>

²⁷ Li D, Chan DW. Proteomic cancer biomarkers from discovery to approval: it's worth the effort. Expert Rev Proteomics. 2014. April;11 (2):135–136

²⁸ Filella X, Foj L. Novel Biomarkers for Prostate Cancer Detection and Prognosis. Adv Exp Med Biol. 2018;1095:15-39. doi: 10.1007/978-3-319-95693-0_2

²⁹ Barbieri CE, Tomlins SA. The prostate cancer genome: perspectives and potential. Urol Oncol. 2014 Jan;32(1):53.e15-22. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.08.025

³⁰ Porzycki P, Ciszkowicz E. Modern biomarkers in prostate cancer diagnosis. Cent European J Urol. 2020;73(3):300-306. doi: 10.5173/cej.2020.0067R

³¹ Neuhaus J, Yang B. Liquid Biopsy Potential Biomarkers in Prostate Cancer. Diagnostics (Basel). 2018 Sep 21;8(4):68. doi: 10.3390/diagnostics8040068

³² Neuhaus J. Special Issue "Diagnostic Biomarkers in Prostate Cancer 2020". Diagnostics (Basel). 2021 Mar 12;11(3):505

³³ Scaravilli M, Koivukoski S, Latonen L. Androgen-Driven Fusion Genes and Chimeric Transcripts in Prostate Cancer. Front Cell Dev Biol. 2021 Feb 9;9:623809



i PD-L1, które zmieniło paradygmat terapii przeciwnowotworowej³⁴. Ekspresja PD-L1 w komórkach nowotworowych pozwala im uniknąć odpowiedzi immunologicznej. Oznaczenie poziomu ekspresji PD-L1 w komórkach nowotworowych oraz ocena obecności mutacji lub jej braku lub rearanżacji ww. biomarkerów determinuje postępowanie terapeutyczne. Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych, takie jak pembrolizumab (anty-PD-1) i atezolizumab (anty-PD-L1) są zatwierdzone do stosowania jako monoterapia lub w skojarzeniu z chemioterapią wielolekową. Obecnie siedem innych inhibitorów anty-PD-1/PD-L1 zostało zatwierdzonych przez FDA³⁵.

Wyzwaniem dla opracowania nowych diagnostyczno-prognostycznych metod jest wciąż obszar kardiologii, w którym podejmowane są próby zastosowania biomarkerów w różnych chorobach tj. nadciśnieniu tętniczym, miażdżycy, niewydolności serca oraz poszukiwane

Wyzwaniem dla opracowania nowych diagnostyczno-prognostycznych metod jest wciąż obszar kardiologii.

są biomarkery powiązane z wczesną diagnostyką odrzucenia przeszczepu³⁶. Jak dotąd poszukiwanie markera oceniającego "niewydolność serca" i koncepcja wykorzystania markerów zastępczych

(np. GDF-15, ST2 i Gal-3) nie powiodła się, dlatego nadal istnieje niezaspokojona potrzeba opracowania wczesnych modeli prognostyczno-diagnostycznych w tym obszarze. W ostatnich latach dokonano również szeregu odkryć w dziedzinie psychiatrii, w tym w badaniach obiektywnych biomarkerów w schizofrenii, koncentrując się głównie na genach, wskaźnikach biochemicznych, obrazowaniu mózgu, cechach elektrofizjologicznych, epigenetycznych i transkrypcyjnych^{37,38}.

³⁴ Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity*. 2018 Mar 20;48(3):434-452

³⁵ <https://www.cancerresearch.org/pd-1-pd-l1-landscape>

³⁶ Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, Zhang ZG, Freedman JH, Zheng Y, Cai L. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin*. 2018 Jul;39(7):1073-1084

³⁷ Lin P, Sun J, Lou X, Li D, Shi Y, Li Z, Ma P, Li P, Chen S, Jin W, Liu S, Chen Q, Gao Q, Zhu L, Xu J, Zhu M, Wang M, Liang K, Zhao L, Xu H, Dong K, Li Q, Cheng X, Chen J, Guo X. Consensus on potential biomarkers developed for use in clinical tests for schizophrenia. *Gen Psychiatr*. 2022 Feb 23;35(1):e100685. doi: 10.1136/gpsych-2021-100685

³⁸ Kim S, Okazaki S, Otsuka I, Shinko Y, Horai T, Shimmyo N, Hirata T, Yamaki N, Tanifuji T, Boku S, Sora I, Hishimoto A. Searching for biomarkers in schizophrenia and psychosis: Case-control study using capillary electrophoresis and liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry and systematic review for biofluid metabolites. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2022 Mar;42(1):42-51. doi: 10.1002/npr2.12223

FDA i EMA zatwierdziła ponadto panel 7 biomarkerów, które mogą być wykorzystane do wykrywania nefrotoksyczności w badaniach leków³⁹. Inne sukcesy obejmują między innymi biomarkery kliniczne wykorzystywane do postępowania klinicznego u pacjentów po przeszczepach. Ciągłe pojawiają się nowe biomarkery, w tym biomarkery obrazowe lub wykorzystujące inne niż krew materiały biologiczne, takie jak płynna biopsja (obejmująca wykorzystanie metod pomiaru krążących wolnych komórek nowotworowych, ctDNA, miRNA, egzosomów). Wprowadzenie biomarkerów izolowanych z płynu mózgowo-rdzeniowego oraz biomarkerów obrazowych do diagnostyki choroby Alzheimera umożliwiło wczesną detekcję patologicznych zmian u osób w stadium przedklinicznym i pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, rekrutację pacjentów we wczesnych stadiach choroby do prób klinicznych, a także zrewolucjonizowało definicję tej choroby, którą w oparciu o biomarkery obecnie określa się jako biologiczne kontinuum⁴⁰.

Biomarkery są zatem niezbędne, aby umożliwić identyfikację nowych celów terapeutycznych, stratyfikację pacjentów zgodnie z prawdopodobną skutecznością terapii, monitorowanie odpowiedzi na zastosowaną terapię w celu zapewnienia indywidualnie dostosowanego i ukierunkowanego leczenia. Jednak zanim zostaną bezpośrednio wykorzystane w praktyce klinicznej, konieczne jest, aby zostały odpowiednio zweryfikowane. Coraz częściej obserwuje się stosowanie strategii multimarkerowych w celu poprawy wczesnego wykrywania, diagnozowania, prognozowania i monitorowania różnych chorób człowieka. Jednakże proces opracowywania i wykorzystywania biomarkerów jest powiązany z różnymi trudnościami, takimi jak konieczność pozyskania dużych nakładów na rozwój, trudności walidacyjne w odniesieniu do wymogów organów regulatorowych oraz fakt, że tylko poszczególne podgrupy pacjentów mogą odnieść potencjalne korzyści. Zakres i złożoność wymaganych działań zwiększających dostępność biomarkerów wskazują na potrzebę wydajniejszego wykorzystania istniejącej infrastruktury oraz na konieczność współpracy międzysektorowej. Pomimo podejmowanych w UE działań mających doprowadzić do szerszego wykorzystania

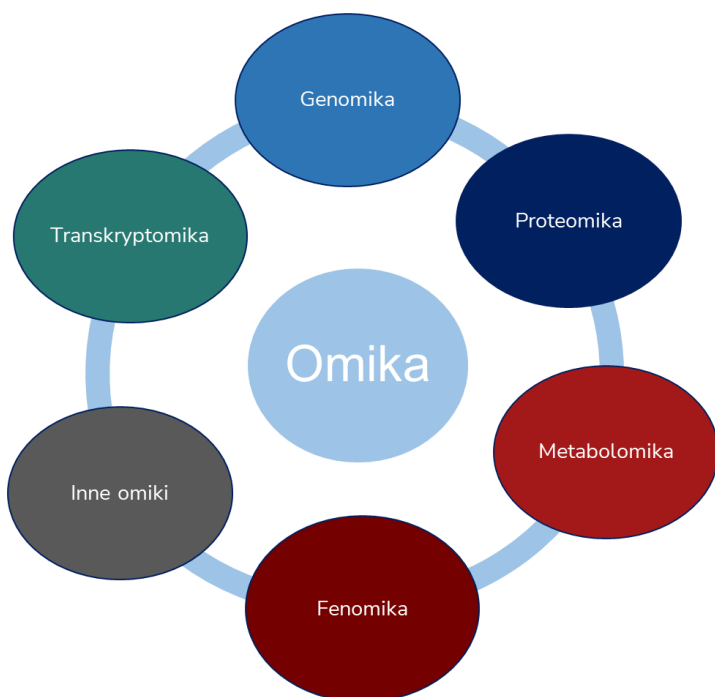
³⁹ Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Ther Drug Monit.* 2019 Apr;41(2):213-226

⁴⁰ Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M. O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., Feldman, H. H. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet. Neurology*, 2021;20(6), 484–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)

infrastruktury takich jak BBMRI-ERIC i ELIXIR to ich niezależność działania prowadziła do pokrycia zapotrzebowania jedynie na wybrane obszary związane z rozwojem biomarkerów. Aby strukturalnie rozwiązać powyższe problemy konieczna jest długoterminowa wizja przedstawiona w niniejszym dokumencie. Wymagane jest nie tylko polepszenie dostępu do istniejącej infrastruktury, ale też zaangażowanie wszystkich interesariuszy, opracowanie standardów, zapewnienie i egzekwowanie określonej jakości zasobów oraz przede wszystkim promowanie idei dzielenia się wiedzą.

2.3 Badania omiczne w medycynie translacyjnej

Od ponad dekady doskonalone są nowoczesne techniki stosowane do sekwencjonowania DNA i RNA o znacznie większej wydajności i niższych kosztach niż tradycyjne sekwencjonowanie metodą Sangera. Sekwencjonowanie następnej generacji (ang. *Next-Generation Sequencing* – NGS) pozwala na otrzymanie sekwencji całych genomów (ang. *Whole-Genome Sequencing* – WGS), lub sekwencji kodujących genów (ang. *Whole-Exome Sequencing* – WES) czy też transkryptomów – RNA-seq (ang. *RNA sequencing*) umożliwiając szybką i dokładną analizę zmienności genetycznej i ekspresji genów w różnych tkankach lub u różnych organizmów.



Medycyna precyzyjna często wykorzystuje wyniki NGS do zindywidualizowania terapii, skutecznie zmieniając perspektywę leczenia. Zidentyfikowane warianty genetyczne, otrzymane w badaniach całego genomu, pozwoliły na przykład scharakteryzować powiązania

genomowe z nadciśnieniem tętniczym^{41,42,43}. W obszarze chorób onkologicznych, w którym badania kliniczne ewoluują przechodząc od skoncentrowanych na analizach fenotypów nowotworów do badań ukierunkowanych na geny różnicujące typy nowotworów, indywidualne podejście terapeutyczne możliwe jest dzięki zastosowaniu bardzo dokładnych metod analizy, które stanowią wspólną grupę nazwaną analizami „omicznymi”. Obszar chorób onkologicznych nie jest oczywiście jedynym, w którym omiki są wykorzystywane. Analizy te, w sposób kompleksowy (holistyczny) opisują: genom (sekwencje genów), epigenom (czynniki regulujące strukturę chromatyny oraz funkcje genomu, modulujące funkcję genów), transkryptom (ekspresję genów), proteom (syntezę białek i szlaki sygnałowe), metabolom (stężenie i przepływy metabolitów komórkowych) oraz mikrobiom (całkowitą populację mikroorganizmów żyjących w organizmie człowieka) pojedynczego osobnika. Coraz powszechniejsze stają się również badania cytomów – systemów wewnątrzkomórkowych analizowanych na bazie pojedynczych komórek, czy dotyczące przepływu i produkcji kwasów tłuszczowych (lipidomika). Obecnie technologie omiczne wykorzystywane są do uchwycenia zarówno statycznych jak i czasowych zmian np. chromosomowych, transkryptomicznych, czy też alternatywnego splicingu oraz dynamiki przestrzenno-czasowej białek i modyfikacji potranslacyjnych⁴⁴ wykraczając daleko poza standardowe badania genomu, transkryptomu czy proteomu. Każda z opisanych typów analiz połączonych w jedną rodzinę badań omicznych rzadko stosowana jest pojedynczo, najczęściej uzupełniają się wzajemnie dając unikatowy i niezwykle cenny obraz biologiczny pojedynczego osobnika, co określa się mianem multiomiki. Omiki (jako analizy omiczne) stały się integralną częścią badań translacyjnych i są odpowiedzialne za dostarczanie kluczowych informacji na temat mechanizmu i przebiegu wielu chorób człowieka. W większości przypadków badania omiczne stosowane

W przypadku złożonych jednostek chorobowych dane dotyczące dużych zestawów genów mogą być kluczowe w podejmowaniu decyzji terapeutycznych.

⁴¹ Xiao L, Zan G, Liu C, Xu X, Li L, Chen X, Zhang Z, Yang X. Associations Between Blood Pressure and Accelerated DNA Methylation Aging. *J Am Heart Assoc.* 2022 Feb;11(3):e022257

⁴² Soler-Botija C, Gálvez-Montón C, Bayés-Genís A. Epigenetic Biomarkers in Cardiovascular Diseases. *Front Genet.* 2019 Oct 9;10:950

⁴³ Adua E. Decoding the mechanism of hypertension through multiomics profiling. *J Hum Hypertens.* 2023 Apr;37(4):253-264. doi: 10.1038/s41371-022-00769-8. Epub 2022 Nov 3. PMID: 36329155

⁴⁴ Dai X, Shen L. Advances and Trends in Omics Technology Development. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jul 1;9:911861. doi: 10.3389/fmed.2022.911861

są w pośredniej fazie rozwoju terapii / produktu, w której identyfikowane są mechanizmy na poziomie molekularnym. Szczególnie jednak w przypadku złożonych jednostek chorobowych dane dotyczące dużych zestawów genów mogą być kluczowe w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Za przykład może posłużyć diagnostyka i propozycje terapii na podstawie multiomicznej analizy płynu mózgowo-rdzeniowego (ang. *Cerebrospinal Fluid* – CSF) pacjentów z chorobą Alzheimera. W przeprowadzonej analizie wykorzystana została kombinacja genomiki, proteomiki i metabolomiki do analizy CSF pacjentów z AD i osób zdrowych. Na tej podstawie został zidentyfikowany panel biomarkerów, które mogły odróżnić obie grupy z dużą dokładnością. Biomarkery te obejmowały białka zaangażowane w odpowiedź immunologiczną, a także metabolity związane z metabolizmem energetycznym i stresem oksydacyjnym. Zidentyfikowane biomarkery posłużyły do opracowania testu diagnostycznego dla AD, który pozwala odróżnić to schorzenie od innych chorób neurodegeneracyjnych o podobnych objawach. Badacze zaproponowali również kilka potencjalnych celów terapeutycznych dla AD⁴⁵.

Rozwój technik omicznych, umożliwił także inne podejście do opracowywania nowych leków. W rzeczywistości spośród około 5 700 znanych chorób człowieka, dostępne i skuteczne leczenie jest tylko dla około 500 z nich⁴⁶. Szeroko prowadzone badania multiomiczne oraz wielopłaszczyznowe analizy publicznie dostępnych dużych wolumenów danych (ang. *Big Data Analyses*; BDA), wspierające medycynę translacyjną, są zatem szansą na opracowanie metod leczenia większej liczby pacjentów. Multiomika wykorzystywana jest obecnie szeroko w badaniach lekowych w tym, nad zastosowaniem już istniejących leków w nowych obszarach terapeutycznych.

W toku prowadzonych badań wyłoniły się również dodatkowe omiki jak: fenomika (zmiany obserwowane w organizmie, powodujące zmiany fenotypu w trakcie życia organizmu), ekspozomika (określanie wszystkich czynników środowiskowych i związanych ze stylem życia, na jakie narażony jest człowiek), cellomika (ilościowa analiza komórek

⁴⁵ Clark, C., Dayon, L., Masoodi, M., Bowman, G., L., Popp, J. (2021). An integrative multi-omics approach reveals new central nervous system pathway alterations in Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy* 13, 71
<https://doi.org/10.1186/s13195-021-00814-7>

⁴⁶ Pulley JM, Rhoads JP, Jerome RN, Challa AP, Erreger KB, Joly MM, Lavieri RR, Perry KE, Zaleski NM, Shirey-Rice JK, Aronoff DM. Using What We Already Have: Uncovering New Drug Repurposing Strategies in Existing Omics Data. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2020 Jan 6;60:333-352. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023537

z wykorzystaniem metod bioobrazowania i informatyki), interaktomika (która zajmuje się badaniem zarówno interakcji, jak i konsekwencji tych interakcji między białkami i innymi cząsteczkami w komórce), kinomika (pomiar sygnatury fosforylacji białek), czy też pregomika (badania nad zmianami przeznaczenia leków w zdrowiu matki i dziecka), znacznie rozszerzając definicje badań omicznych^{47,48,49}. Badania omiczne prowadzone na dużych populacjach chorych wywodzących się z różnych grup etnicznych, nie uwzględniają indywidualnych cech jednostki, w tym wrażliwości genetycznej. Dlatego też, pomimo opracowania wytycznych dotyczących praktyki klinicznej dla wielu powszechnych schorzeń, w oparciu o prawidłowe algorytmy obliczeniowe, część pacjentów nie odnosi korzyści z leczenia. Ten problem jest powoli niwelowany poprzez rozwój medycyny precyzyjnej, której jednym z głównych narzędzi są badania omiczne nakierowane na jednostki, z określonym schorzeniem. Przykładem może być zastosowanie badań multiomicznych w klasyfikacji typów stwardnienia rozsianego, na podstawie którego wyznaczono również specyficzne warianty genów odpowiedzialne za brak reakcji na terapię interferonową lub jej toksyczny skutek⁵⁰.

Medycyna translacyjna jest obszarem badań holistycznych złożonych procesów biologicznych. W tym celu konieczne jest przyjęcie podejścia integracyjnego, które łączy dane multiomiczne w celu podkreślenia wzajemnych powiązań biomolekuł i ich funkcji. Istnieje szeroka gama narzędzi i metod dostępnych w domenach publicznych do integracji zestawów danych multiomicznych. Obecnie takie repozytoria tworzone są głównie na bazie danych pochodzących z badań nad nowotworami, z uwagi na ogromne zaangażowanie omiki w tym obszarze medycyny⁵¹. Jednakże wraz z coraz powszechniejszym wykorzystaniem omik w badaniach biologicznych oraz farmakologii, powstają kolejne repozytoria, a szeroki dostęp zarówno do technik omicznych, jak i danych pochodzących z tych analiz, będzie mieć również ogromny wpływ na rozwój medycyny translacyjnej. Łącząc różne dane, takie jak zmienność

⁴⁷Kang M, Ko E, Mersha TB. A roadmap for multi-omics data integration using deep learning. *Brief Bioinform.* 2022 Jan 17;23(1):bbab454. doi:10.1093/bib/bbab454

⁴⁸Hu X, Zhang B, Koeken VACM, Gupta MK, Li Y. Multi-Omics Approaches in Immunological Research. *Front Immunol.* 2021 Jun 11;12:668045. doi:10.3389/fimmu.2021.668045

⁴⁹La Cognata V, Morello G, Cavallaro S. Omics Data and Their Integrative Analysis to Support Stratified Medicine in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021 May 1;22(9):4820. doi: 10.3390/ijms22094820

⁵⁰Lorefice, L., Pitzalis, M., Murgia, F., Fenu, G., Atzori, L., & Cocco, E. (2023). Omics approaches to understanding the efficacy and safety of disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Frontiers in genetics*, 14, 1076421. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1076421>

⁵¹Singer J, Irmisch A, Ruscheweyh HJ, Singer F, Toussaint NC, Levesque MP, Stekhoven DJ, Beerenwinkel N. Bioinformatics for precision oncology. *Brief Bioinform.* 2019 May 21;20(3):778-788. doi: 10.1093/bib/bbx143

liczby kopii fragmentów genomu (ang. *Copy Number Variation* – CNV), warianty genetyczne, dane dotyczące metylacji DNA, transkryptomikę (ekspresję mRNA i ekspresję miRNA) oraz proteomikę zidentyfikowano różne podtypy molekularne raka piersi. Analiza integracyjna pozwoliła stworzyć obszerny katalog genetycznych i epigenetycznych czynników wpływających na podtypy raka piersi. Analiza danych z badań ChIP-Seq i RNA-Seq komórek pochodzących z płaskonabłonkowego raka głowy i szyi (ang. *Head and Neck Squamous Cell Carcinoma* – HNSCC) wykazała, występowanie specyficznych dla nowotworu znaczników histonów, H3K4me3 i H3K27ac, które związane są ze zmianami transkrypcyjnymi w genach sterujących rozwojem nowotworu, takich jak receptor czynnika wzrostu (EGFR), FGFR1 i FOXA1⁵².

Proteomika umożliwia bezpośredni pomiar poziomu białka, ułatwiając w ten sposób translację do kliniki, w której biomarkery białkowe są najczęściej stosowane. Wielkoskalowe badania proteomiczne białek osocza, które systematycznie zmieniają się wraz z wiekiem i mogą przyczyniać się do przyspieszonego pogorszenia stanu zdrowia, są obiecującym obszarem badań. Krążące białka są również idealnymi biomarkerami do diagnozowania, prognozowania i śledzenia skuteczności leczenia. Najnowsze osiągnięcia technologiczne takie jak spektrometria mas (ang. *Mass Spectrometry* – MS), czy też platformy do badania białek jak SomaScan czy też technologia *Proximity Extension Assay* (PEA), pozwoliły na ocenę tysięcy białek w osoczu lub innych próbkach biologicznych, które potencjalnie mogą być biomarkerami klinicznymi. Platforma SomaScan została wykorzystana m.in. do stworzenia molekularnego testu diagnostycznego, który odróżnia stwardnienie rozsiane od innych zapalnych i niezapalnych chorób ośrodkowego układu nerwowego, czy też testu molekularnego odróżniającego nawracająco – remisyjne stwardnienie rozsiane od progresywnego (badanie SPINCOMS)^{53,54}.

⁵² Subramanian I, Verma S, Kumar S, Jere A, Anamika K. Multi-omics Data Integration, Interpretation, and Its Application. *Bioinform Biol Insights*. 2020 Jan 31;14:1177932219899051. doi: 10.1177/1177932219899051

⁵³ Moaddel R, Ubaida-Mohien C, Tanaka T, Lyashkov A, Basisty N, Schilling B, Semba RD, Franceschi C, Gorospe M, Ferrucci L. Proteomics in aging research: A roadmap to clinical, translational research. *Aging Cell*. 2021 Apr;20(4):e13325. doi: 10.1111/ace1.13325

⁵⁴ Amer B, Baidoo EEK. Omics-Driven Biotechnology for Industrial Applications. *Front Bioeng Biotechnol*. 2021 Feb 23;9:613307. doi: 10.3389/fbioe.2021.613307

Możliwość zintegrowania danych o białkach z informacjami genetycznymi stanowi ważne narzędzie przy wyborze nowych celów terapeutycznych w oparciu o białka powiązane z chorobą.

Technologia PEA stosowana była głównie do badań przesiewowych białek we krwi, natomiast obecnie jest również stosowana do innych zróżnicowanych próbek oraz do próbek o minimalnej objętości, na przykład pojedynczych komórek, egzosomów,

wysuszonych plam krwi czy biopsji cienkoigłowych⁵⁵. Możliwość zintegrowania danych dotyczących białek z informacjami genetycznymi stanowi ważne narzędzie przy wyborze nowych celów terapeutycznych w oparciu o białka powiązane z chorobą⁵⁶.

Istnieje jednak kilka potencjalnych błędów, które mogą wystąpić podczas analiz danych omicznych. Dla danych NGS potrzebny jest materiał referencyjny, którego właściwości są wystarczająco jednorodne i dobrze opisane, aby można je było wykorzystać do kalibracji sekwencjonowania. *Centers for Disease Control and Prevention (CDCP)* i *Genetic Testing Reference Material Coordination Program (GeT-RM)* angażuje się w tworzenie odnawialnych i publicznie dostępnych scharakteryzowanych materiałów referencyjnych genomowego DNA (gDNA), które można wykorzystać do klinicznych testów NGS. Zjawisko związane z zastosowaniem nieprawidłowych analiz / algorytmów (*over-fitting*) i różnice technologiczne wykonywanych badań mogą również mieć negatywny wpływ na uzyskanie prawidłowych wyników. Oprócz materiałów referencyjnych, grupa robocza CDC Nex-StoCT II opublikowała wytyczne dotyczące praktyki laboratoryjnej. Ponieważ jednak sprzęt i oprogramowanie są często aktualizowane, a analiza NGS często obejmuje złożone, wieloetapowe procesy, potrzebne są dalsze wytyczne dotyczące kryteriów kontroli jakości, zwłaszcza w przypadku udostępniania danych między różnymi laboratoriami.

Standardy te pomogą różnym laboratoriom w walidacji procedur, ocenie jakości sekwencjonowania, ocenie wydajności nowych platform oraz porównywaniu lub udostępnianiu wyników między nimi. Alternatywą w celu ujednoczenia procesu analitycznego jest tworzenie zcentralizowanych ośrodków referencyjnych dla takich analiz,

⁵⁵ <https://olink.com/our-platform/our-pea-technology/>

⁵⁶ Wik L, Nordberg N, Broberg J, Björkesten J, Assarsson E, Henriksson S, Grundberg I, Pettersson E, Westerberg C, Liljeroth E, Falck A, Lundberg M. Proximity Extension Assay in Combination with Next-Generation Sequencing for High-throughput Proteome-wide Analysis. *Mol Cell Proteomics*. 2021;20:100168. doi: 10.1016/j.mcpro.2021.100168

wykonywanych usługowo lub na bazie współpracy, a także stworzenie listy/katalogu takich analiz. Analizy danych omicznych wymagają dużych wolumenów danych, aby osiągnąć wystarczającą moc statystyczną. Mała próba może prowadzić do niskiej mocy statystycznej, zwiększonej zmienności i zwiększonego ryzyka uzyskania wyników fałszywie pozytywnych. Dlatego niezwykle ważne jest, aby zbiory danych omicznych były uwspólniane. Zwrócenie uwagi na staranne zaprojektowanie eksperymentu, odpowiednie metody statystyczne i rygorystyczna walidacja danych w ramach platform będą niezbędne do zminimalizowania błędów w analizie danych omicznych oraz zapewnienia dokładności i powtarzalności wyników.

2.4 Analizy dużych wolumenów danych (Big Data Analyses) w medycynie translacyjnej

Translacyjne zbiory danych obejmują m.in. dane omiczne, obrazowe i kliniczne, co czyni je dużymi i heterogenicznymi. Multiomiczna charakterystyka choroby stawia nowe wyzwania przed modelowaniem przebiegu chorób⁵⁷, jednak duże zbiory danych medycznych mają perspektywę generowania nowych informacji, które są niezbędne nie tylko z perspektywy pacjenta, ale i całej opieki zdrowotnej. W miarę jak translacyjne dane medyczne stają się coraz bogatsze i bardziej złożone, rośnie ich potencjał informacyjny. W 2022 r. globalny rynek analiz dużych wolumenów danych dotyczących opieki zdrowotnej osiągnął wartość 36,8 mld USD. Duże wolumeny danych (Big Data) można opisać za pomocą **pięciu pojęć: ilości, prędkości, różnorodności, wiarygodności i wartości (ang. 5V: volume, velocity, variety, veracity, value)**. Ilość odnosi się do ogromnego zakresu złożonych i heterogenicznych danych (zbiory danych są zbyt duże, aby można je było przechowywać i analizować przy użyciu tradycyjnej technologii baz danych). **Prędkość** odnosi się do tempa generowania nowych danych⁵⁸.

Zarówno integracja, analiza i interpretacja dużych wolumenów danych stanowią poważne wyzwanie dla naukowców.

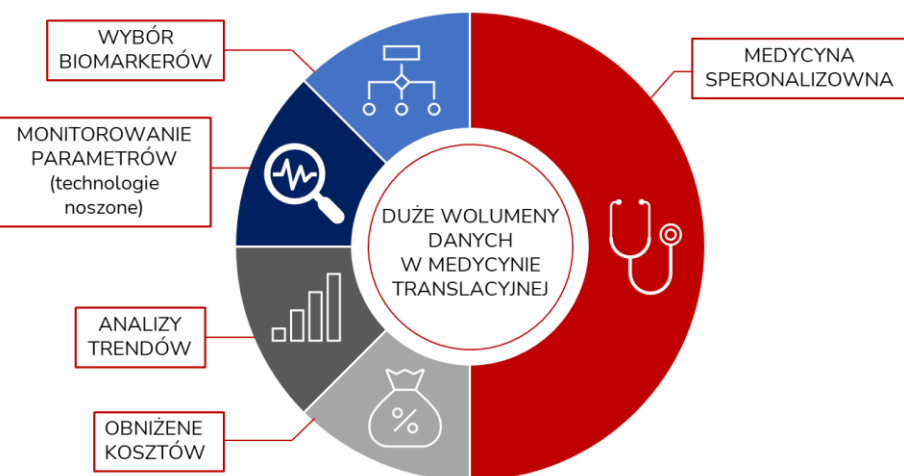
Obecnie, zaawansowane rozwiązania technologiczne są w stanie generować dane zdrowotne i medyczne na poziomie indywidualnym zarówno w czasie rzeczywistym,

⁵⁷ Fosse V, Oldoni E, Gerardi C, Banzi R, Fratelli M, Bietrix F, Ussi A, Andreu AL, McCormack E, The Permit Group (2022) Evaluating Translational Methods for Personalized Medicine-A Scoping Review. J Pers Med. 12(7):1177

⁵⁸ Johnson KB, Wei WQ, Weeraratne D, Frisse ME, Misulis K, Rhee K, Zhao J, Snowdon JL (2021) Precision Medicine, AI, and the Future of Personalized Health Care. Clin Transl Sci.;14(1):86-93. doi: 10.1111/cts.12884

jak i rzeczywistym środowisku (np. pomiar tętna u pacjenta poprzez smartwatcha). Dlatego pokłada się w nich nadzieję na poprawę praktyki medycznej, zgodnie z paradygmatem medycyny spersonalizowanej opartej na rzeczywistych dowodach. **Różnorodność** odnosi się

do różnych typów ustrukturyzowanych, częściowo ustrukturyzowanych i nieustrukturyzowanych danych, często występujących jednocześnie. **Wiarygodność** odnosi się do pewności, dokładności, przydatności i wartości predykcyjnej danych.



Wartość odnosi się do możliwości konwersji wyników analiz danych na spostrzeżenia biznesowe. Objętość, różnorodność, prędkość i wiarygodność danych przyczyniają się do rosnącej złożoności zarządzania danymi i obciążeń roboczych, tworząc tym samym większe zapotrzebowanie na zaawansowaną analitykę⁵⁹. Zatem kluczowe wydaje się zapewnienie, aby możliwość interpretacji danych podążała za ich generowaniem. Definicja dużych wolumenów danych nie podnosi jednak najważniejszego aspektu związanego z wykorzystaniem tych danych – bezpieczeństwa. Krytycznym aspektem związanym z badaniami na dużych wolumenach danych jest dbanie o bezpieczeństwo i podmiotowość dostawcy danych, a więc pacjenta.

Jest to problem wielowymiarowy, dotyczący zarówno wytycznych regulatorowych, technik anonimizacji i pseudonimizacji oraz budowania społecznego poczucia bezpieczeństwa wykorzystania danych. Dodatkowym problemem w obszarze big data jest umożliwienie ekspertom wydajnego korzystania z protokołów przetwarzania dużych wolumenów danych. Uczenie maszynowe (ang. *Machine Learning* – ML), głębokie uczenie (ang. *Deep Learning* – DL) i bardziej ogólnie techniki sztucznej inteligencji (ang. *Artificial Intelligence* – AI) wydają się być naturalnym wyborem w zakresie wspomaganie analizy i interpretacji. Termin sztuczna inteligencja odnosi się do uzyskiwania danych wyjściowych generowanych przez

⁵⁹ Ibidem

naśladowanie (mimikę) ludzkiego rozumowania, bez informacji o sposobie rozwiązania problemu. Uczenie maszynowe jest podzbiorem sztucznej inteligencji składającym się z zestawu algorytmów, które analizują dane, uczą się na ich podstawie, celem uzyskania zdolności do typowania i podejmowania decyzji. Metody te poprawiły zarządzanie wiedzą zarówno w odniesieniu do badanego leku, jak i populacji chorych / pacjentów, umożliwiając w ten sposób optymalizację prac badawczo-rozwojowych w trzech kluczowych, wzajemnie zależnych filarach strategicznych, które składają się na medycynę translacyjną: odpowiedni cel, pacjent i dawka. Te filary stanowią fundamenty generowania translacyjnych hipotez, a uzyskane na ich podstawie z badań przedklinicznych i klinicznych dane są niezbędne, aby móc zmaksymalizować prawdopodobieństwo sukcesu rejestracyjnego produktu, a przede wszystkim sukcesu terapeutycznego osiąganego przez stosowanie produktu leczniczego we właściwej dawce oraz w kontekście odpowiednich, spersonalizowanych strategii medycznych⁶⁰.

Z danych literaturowych wynika, że badania translacyjne prowadzone z wykorzystaniem sztucznej inteligencji pomogą rozwiązać najtrudniejsze wyzwania stojące przed medycyną precyzyjną, ułatwiając spersonalizowaną diagnostykę oraz prognozowanie rozwoju i przebiegu choroby w oparciu o determinanty niegenomowe i genomowe, informacje dotyczące objawów, historii klinicznej, stylu życia⁶¹, czy obciążeń rodzinnych. Zatem, wydaje się celowe, a wręcz konieczne, aby wspierać algorytmy uczenia maszynowego z wykorzystaniem dużych wolumenów danych, dzięki czemu nie tylko możliwe stanie się precyzyjnie identyfikowanie, którzy pacjenci odniosą największe korzyści z dostępnych terapii (zalecenia terapeutyczne oparte na dopracowanych komputerowo fenotypach), ale również możliwe będzie lepsze zarządzanie zdrowiem populacji, przyspieszenie identyfikacji celów dla leków i zwiększenie zdolności diagnostycznych klinicysty⁶². Jednak wykorzystanie możliwości, jaką dają duże ilości różnorodnych danych, wiąże się z ogromnymi wyzwaniami. Należą do nich m.in.: wiedza na temat tego jakie dane są potencjalnie dostępne oraz jakie istnieją modele dostępu do tych danych (pozyskiwanie i odpowiedzialne udostępnianie

⁶⁰ Terranova N, Venkatakrishnan K, Benincosa LJ (2021) Application of Machine Learning in Translational Medicine: Current Status and Future Opportunities. AAPS J. 2021 May 18;23(4):74

⁶¹ opt. cit. 58

⁶² Weintraub WS, Fahed AC, Rumsfeld JS (2018) Translational Medicine in the Era of Big Data and Machine Learning. Circ Res. 123(11):1202-1204

danych). Krytyczne jest również budowanie i utrzymywanie zaufania publicznego do wykorzystania danych medycznych do analiz oraz opracowywanie jednolitych standardów diagnozowania chorób⁶³. Zastosowanie dużych wolumenów danych w medycynie translacyjnej oczywiście ograniczone jest lukami informacyjnymi. Braki danych w zbiorach, szczególnie te o charakterze nielosowym mogą rzutować na prawidłowe wnioskowanie. Kolejnym wyzwaniem jest powiązanie wielu źródeł danych dotyczących tych samych osób. Ograniczony dostęp do pełnej dokumentacji medycznej wynika z rozproszenia danych. W Polsce część danych raportowana jest do Centrum e-Zdrowia (CeZ) lub do rejestrów medycznych, część znajduje się w szpitalnych systemach informacyjnych (ang. *Hospital Information System* – HIS), kolejna część w elektronicznych kartach obserwacji klinicznej (ang. *electronic Case Report Form* – eCRF) jeśli pacjent jest uczestnikiem badania klinicznego, a jeszcze inna część w wyrobach medycznych. Zatem, nawet pacjent nie ma dostępu do kompletu informacji o swoim stanie zdrowia, zgromadzonych w jednym miejscu. Ponadto, dane dotyczące zdrowia są bardzo złożone ze względu na obecność wielu standardów danych i szacuje się, że 80% informacji jest nieustrukturyzowanych⁶⁴. Dodatkowo, wiele diagnoz i decyzji klinicznych, takich jak interpretacje histopatologiczne, jest z natury subiektywnych i opiera się na doświadczeniu interpretatorów lub dostępności znormalizowanej nomenklatury diagnostycznej i taksonomii. Takie subiektywne czynniki mogą powodować błędy interpretacyjne i rozbieżności diagnostyczne. Niedawno wykazano, że badania oparte na uczeniu maszynowym w domenie biomedycznej wypadają mniej wiarygodnie w porównaniu z badaniami wykonywanymi w innych obszarach właśnie z powodu braku lub niekompletności danych oraz istnienia danych o niskiej jakości jak np. obrazów o niskiej rozdzielczości w przypadku danych histopatologicznych⁶⁵.

⁶³ Hemingway H, Asselbergs FW, Danesh J, Dobson R, Maniadakis N, Maggioni A, van Thiel GJM, Cronin M, Brobert G, Vardas P, Anker SD, Grobbee DE, Denaxas S; Innovative Medicines Initiative 2nd programme, Big Data for Better Outcomes, BigData@Heart Consortium of 20 academic and industry partners including ESC (2018) Big data from electronic health records for early and late translational cardiovascular research: challenges and potential. *Eur Heart J.* 39(16):1481-1495

⁶⁴ McPadden J, Durant TJ, Bunch DR, Coppi A, Price N, Rodgerson K, Torre CJ Jr, Byron W, Hsiao AL, Krumholz HM, Schulz WL (2019) Health Care and Precision Medicine Research: Analysis of a Scalable Data Science Platform. *J Med Internet Res.* 21(4):e13043

⁶⁵ Jiang P, Sinha S, Aldape K, Hannenhalli S, Sahinalp C, Ruppin E. Big data in basic and translational cancer research. *Nat Rev Cancer.* 2022 Nov;22(11):625-639

W przypadku medycyny translacyjnej dochodzą dodatkowo dane z pochodzące z badań podstawowych i przedklinicznych. W grudniu 2020 r. odbyły się warsztaty z udziałem EMA, Europejskiej Sieci Oceny Technologii Medycznych (ang. *European Network for Health Technology Assessment – EUnetHTA*) oraz Grupy Koordynującej Badania Kliniczne (ang. *The Clinical Trials Coordination Group – CTCG-HMA*), których efektem było zidentyfikowanie pięciu głównych luk w metodach translacyjnych, wśród których w dalszym ciągu znajduje się współpraca na szczeblu badań przedklinicznych i klinicznych⁶⁶, co w sposób oczywisty rzutuje na całokształt informacji pozyskiwanych w ramach analiz opartych na danych pozyskiwanych w ramach tych badań. Tworzenie centralnego repozytorium zawierającego surowe dane w ich natywnym formacie do późniejszego wyszukiwania, pobierania i analizy byłoby w przypadku projektów translacyjnych dużym ułatwieniem. **Agencja Badań Medycznych ogłosiła w 2023 roku konkurs na Sieć Centrów Medycyny Cyfrowej, których zadaniem jest konsolidacja danych z różnych źródeł, takich jak m.in. HIS, eCRF, urzędnia diagnostyczne, w tym sekwenatory.** Wydaje się zatem zasadne, aby kolejnym krokiem było dołączenie do repozytorium danych informacji pochodzących z badań podstawowych i przedklinicznych. Korzyści z ustanowienia ram zarządzania danymi i eksploracji danych na poziomie organizacyjnym są bardzo istotne, ponieważ redukują czas i wysiłek potrzebny do zebrania danych z różnych obszarów, ich integracji i wstępnego przetworzenia. Standardy zarządzania danymi i spójne interfejsy API doprowadzają do powstania algorytmów predykcyjnych, które można zastosować w różnych systemach bioinformatycznych. Coraz częściej zwraca się uwagę na fakt, że problemu nie stanowi sama integracja i analiza danych, a zrozumienie trendów, związków przyczynowych (a nie następstw), a następnie przekształcanie tych spostrzeżeń w przydatne dla pacjenta i decydentów informacje⁶⁷. ABM zamierza kontynuować działania związane z rozwojem sieci RCMC

Jednym z najważniejszych translacyjnych zastosowań analiz na dużych wolumenach danych jest medycyna spersonalizowana w onkologii. Jednym z głównych celów translacyjnych badań w tym obszarze było opracowanie testów genetycznych, pomagających przewidywać ryzyko wystąpienia choroby, z których niektóre zostały już zatwierdzone i wprowadzone

⁶⁶ op. cit. 57

⁶⁷ Jordan L (2015) The problem with Big Data in Translational Medicine. A review of where we've been and the possibilities ahead. *Appl Transl Genom.* 6:3-6

na rynek do użytku klinicznego. Powodzenie wykorzystania takich testów zależy od ich wysokiej wartości predykcyjnej ujemnej. Niektóre z wytypowanych na drodze analiz dużych wolumenów danych obejmują pacjentów z rakiem piersi z dodatnim receptorem estrogenowym (ang. *Estrogene Receptor* – ER) lub progesteronowym (ang. *Progesterone Receptor* – PR). Testy te są szczególnie przydatne, ponieważ sama adjuwantowa terapia hormonalna może przynieść wystarczające korzyści kliniczne pacjentkom z ER/PR-dodatnim i HER2-ujemnym z wczesnym stadium raka piersi. W ten sposób pacjenci podzieleni na grupy niskiego ryzyka mogą uniknąć niepotrzebnej dodatkowej chemioterapii^{68,69}. Dostępne i rozwijane biomarkery szczegółowo opisano w rozdziale 2.2. Istnieje jednak kilka wyzwań związanych z translacją danych multiomicznych na biomarkery nadające się do zastosowania klinicznego. Po pierwsze, łączenie danych skutkuje dużą liczbą współzmiennych, które w połączeniu z dużą heterogenicznością różnych typów danych mogą sprawiać znaczną trudność w analizach integracyjnych. Opracowano wiele technik redukcyjnych, takich jak analiza wielokrotnej koinercji (ang. *Multiple Coinertia Analysis* – mCIA) i analiza wieloczynnikowa, które mają na celu wskazanie danych możliwych do pominięcia w analizie, bez znaczącej utraty informacji⁷⁰. Po drugie, potrzebne są lepsze standardy generowania i raportowania danych, aby ułatwić ich integrację i zmniejszyć błąd (przykładowo wspomniane już standardy jakościowe danych, czy standardy interpretacji diagnostycznych). Nawet procedury pozyskiwania i przygotowywania próbek przeznaczonych do sekwencjonowania muszą być dobrze uregulowane⁷¹. W Polsce najlepsze rekomendacje zawarto w Standardach dla Biobanków Polskich 2.0, jednak niewielki odsetek biobanków posiada certyfikację potwierdzającą spełnienie założeń jakościowych zawartych w tym dokumencie.

⁶⁸ Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* (London, England), 365(9472), 1687–1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0)

⁶⁹ You, Y. N., Rustin, R. B., & Sullivan, J. D. (2015). Oncotype DX(®) colon cancer assay for prediction of recurrence risk in patients with stage II and III colon cancer: A review of the evidence. *Surgical oncology*, 24(2), 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2015.02.001>

⁷⁰ op. cit. 65

⁷¹ Ibidem



Analiza dużych wolumenów danych i sztuczna inteligencja stają się coraz bardziej wszechobecne w całym systemie opieki zdrowotnej, obejmując zarówno usługodawcę, decydentów, pacjentów i producentów produktów. Należy zwrócić jednak uwagę na zapewnienie odpowiedniego podejścia pacjentów do wykorzystania danych medycznych, celem uzyskania informacji jak najdokładniej odzwierciedlających stan

Analizy dużych wolumenów danych powinny uwzględniać wiele wymiarów i wariantów danych o dużej wiarygodności i najlepszej jakości.

faktyczny, ponieważ modele uczące się mogą skrócić ścieżkę wytwarzania leku jedynie w oparciu o dane rzeczywiste (ang. *Real World Data* – RWD) i uwzględniając procesy chorobowe jako część wszystkich procesów toczących się w organizmie. Należy mieć zatem na uwadze fakt, że obecne zbiory dużych wolumenów danych stanowią jedynie wycinek przyszłej wielkości danych. Duże i heterogeniczne zbiory danych charakterystyczne dla opieki zdrowotnej nie są możliwe do przechowywania w konwencjonalnych bazach danych⁷². Ponadto dane medyczne są zbyt złożone dla tradycyjnych technologii przetwarzania danych⁷³. Problem zatem jest widoczny już na etapie zbierania danych i chodzi tu zarówno o konieczność dysponowania zasobami (m.in. finansowymi) do przechowywania dużych danych, jak i o różne formaty tych danych oraz różne źródła i miejsca ich powstawania, co pośrednio jest również następstwem braku jednolitych standardów generowania niektórych danych oraz brakiem zunifikowanych systemów scalających informacje z różnych źródeł. Na tym etapie brak standardów może wpływać na finalną jakość, a zatem wiarygodność danych⁷⁴. Analityka dużych wolumenów danych to rodzaj zaawansowanej analityki wspieranej przez wysokowydajne systemy analityczne, co wpływa na konieczność posiadania personelu z odpowiednimi kwalifikacjami w tym obszarze. Główne wyzwania związane z wykorzystaniem analiz dużych wolumenów danych to ustrukturyzowanie danych, zapewnienie bezpieczeństwa i standaryzacji danych, ich przechowywanie i przesyłanie, posiadanie przez personel umiejętności z obszaru analiz i data management oraz problemy związane z analityką w czasie rzeczywistym (ang. *Real-Time Analytics*; jednostki ochrony

⁷² op. cit. 58

⁷³ <https://itrexgroup.com/blog/big-data-in-healthcare-examples-problems-benefits/>

⁷⁴ op. cit. 65

zdrowia powinny umieć wykorzystywać duże wolumeny danych w czasie rzeczywistym)^{75,76}. Wszystko to sprawia, że w większości dane są przechowywane, a nie analizowane i używane do kreowania zmian w ochronie zdrowia⁷⁷. Docelowo do wspierania rozwoju medycyny translacyjnej niezbędne będzie wsparcie platform i systemów informatycznych pozwalających na kompilowanie danych przedklinicznych i klinicznych, służących do wydajniejszych analiz potencjalnych kandydatów na leki oraz umożliwiających wydajniejsze modelowanie procesów diagnostycznych i terapeutycznych ze szczególnym uwzględnieniem rozwiązań wykorzystujących AI. Promowanie działań w tym zakresie zostało przewidziano m.in. na drodze utworzenia i rozwoju Sieci Centrów Medycyny Cyfrowej.

Firma Deloitte przeprowadziła badanie oceniające w jaki sposób różne organizacje na całym świecie wykorzystują/planują wykorzystanie sztucznej inteligencji. Badanie to wykazało, że koszty sztucznej inteligencji nadal stanowią jedną z najważniejszych przeszkód. Poza kosztami wskazano kilka innych ograniczeń takich jak implementacja samego rozwiązania i ryzyka z nią związane. Ponadto wyniki ankiety przeprowadzonej w 2020 r. wśród lekarzy amerykańskich wskazują, że 69% lekarzy jest zaniepokojonych tym, kto ponosi odpowiedzialność, gdy rozwiązania oparte na sztucznej inteligencji popełniają błąd⁷⁸. Należy zatem wziąć pod uwagę konieczność budowania zaufania zarówno po stronie pracowników medycznych, jak i pacjentów. Poza kosztami wdrożenia i brakiem zaufania, należy wymienić problemy związane z agregacją i czyszczeniem danych oraz ich bezpieczeństwem. Problem dodatkowo stanowią jeszcze niewdrożone regulacje europejskie, takie jak: The Data Act⁷⁹, The AI Act⁸⁰, których brak prowadzi do różnych interpretacji prawnych w obszarze udostępniania danych.

⁷⁵ Bainbridge, M. (2019). Big Data Challenges for Clinical and Precision Medicine. In: Househ, M., Kushniruk, A., Borycki, E. (eds) Big Data, Big Challenges: A Healthcare Perspective. Lecture Notes in Bioengineering. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-06109-8_2

⁷⁶ Ismail, A., Shehab, A., El-Henawy, I.M. (2019). Healthcare Analysis in Smart Big Data Analytics: Reviews, Challenges and Recommendations. In: Hassanien, A., Elhoseny, M., Ahmed, S., Singh, A. (eds) Security in Smart Cities: Models, Applications, and Challenges. Lecture Notes in Intelligent Transportation and Infrastructure. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-01560-2_2

⁷⁷ Batko, K., Ślęzak, A (2022) The use of Big Data Analytics in healthcare. J Big Data 9, 3. <https://doi.org/10.1186/s40537-021-00553-4>

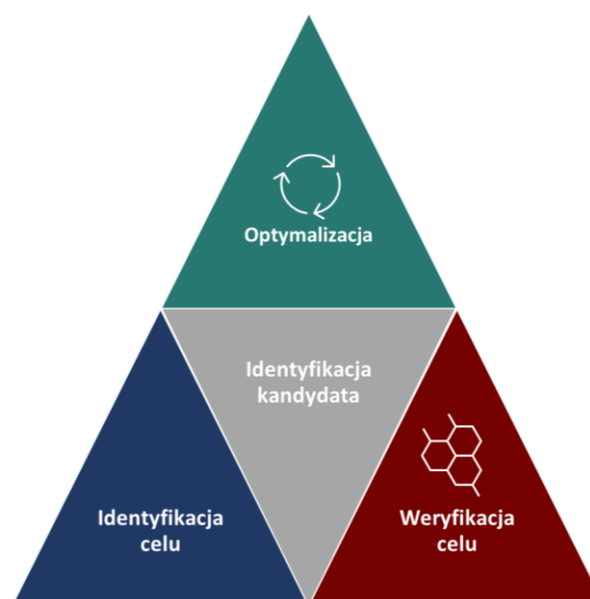
⁷⁸ <https://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/health-care/artificial-intelligence-in-health-care.html>

⁷⁹ <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/data-act-factsheet>

⁸⁰ <https://artificialintelligenceact.eu/>

2.5 Rola modelowania i symulacji w badaniach translacyjnych w rozwoju leków

Zastosowanie modelowania i symulacji zaczyna się już od wczesnych etapów badań podstawowych, na etapie których dochodzi do pierwszej weryfikacji potencjalnej użyteczności substancji będącej kandydatem na lek. Biblioteki związków są analizowane, celem wyboru najbardziej rokujących substancji do dalszych przesiewowych badań biologicznych, wykonywanych przy użyciu różnych technik i modeli do oceny mocy, powinowactwa i selektywności.



Na przykład zaprojektowanie aktywnej struktury molekularnej, która będzie pasować do konkretnego receptora o określonej aktywności biologicznej jest połączeniem wiedzy chemicznej i modeli *in silico*, które w połączeniu umożliwiają optymalizację struktury chemicznej badanej substancji prowadząc tym samym do uzyskania pożądanych właściwości fizykochemicznych. Modelowanie i symulacja to istotne narzędzia *in silico* do prognozowania i formułowania hipotez na podstawie dostępnych już danych⁸¹. W przeszłości technikę tę stosowano głównie do przewidywania zachowania farmakokinetycznego leku. Niedawno w takich modelach zastosowano również oceny farmakodynamiczne, a nawet punkty końcowe skuteczności i bezpieczeństwa. Przykłady to od klasycznego modelowania PK/PD, przez modelowanie biomarkerów bezpieczeństwa lub różne modele chorób *in silico*, aż po jeszcze bardziej złożone modele obejmujące biomarkery PK oraz PD i te odnoszące się do danej choroby⁸². Informacje uzyskane z badań alternatywnych prowadzonych na hodowlach komórkowych klasycznych, dwuwymiarowych (2D) i sferoidach (metody trójwymiarowe – 3D), a następnie na modelu zwierzęcym wydają się być tak samo

⁸¹ Shaker B, Ahmad S, Lee J, Jung C, Na D. *In silico* methods and tools for drug discovery. *Comput Biol Med.* 2021 Oct;137:104851

⁸² Chang Y, Hawkins BA, Du JJ, Groundwater PW, Hibbs DE, Lai F. A Guide to *In Silico* Drug Design. *Pharmaceutics.* 2022 Dec 23;15(1):49

konieczne, jak i niewystarczające do jednoznacznego stwierdzenia, czy badana terapia ma szansę powodzenia w momencie translacji do kliniki⁸³.

Przykładem zastosowania modelu *in silico* w przewlekłych chorobach zapalnych może być praca Jackson i Radivoyevitch (2013), w której stworzony został model nadmiernej aktywacji neutrofilów, aby badać produkcję reaktywnych

Opracowanie modeli in silico dla różnych chorób może pomóc wybrać najbardziej obiecujące biomarkery lub cele terapeutyczne leków.

form tlenu⁸⁴. Na podstawie zastosowanego modelu wybrano kluczowe biomarkery reprezentujące główne szlaki sygnałowe w neutrofilach prowadzące do uwalniania reaktywnych form tlenu.

Ostatnie postępy poczyniono w gromadzeniu danych i opracowywaniu modeli do oceny i przewidywania właściwości farmakokinetycznych według systemu: wchłanianie, dystrybucja, metabolizm i wydalanie (ang. *Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion and Toxicity* – ADMETox) związków bioaktywnych na wczesnych etapach projektowania leków. Podejście do odkrywania nowych leków wykorzystuje analizy wspomagane komputerowo (ang. *Computer-Aided Drug Design* – CADD), co może pomóc zmniejszyć problemy związane ze skalą, czasem i kosztami, z którymi borykają się konwencjonalne podejścia eksperymentalne⁸⁵. CADD obejmuje obliczeniową identyfikację potencjalnych celów terapeutycznych dla leków, wirtualne przeszukiwanie dużych bibliotek chemicznych pod kątem skutecznych kandydatów na leki, dalszą optymalizację związków kandydujących oraz ocenę *in silico* ich potencjalnej toksyczności. Po przeprowadzeniu tych procesów obliczeniowych, kandydujące na lek związki poddaje się eksperymentom *in vitro/in vivo* w celu dalszej weryfikacji i potwierdzenia ich właściwości. W ten sposób podejście CADD może zmniejszyć liczbę związków chemicznych, które należy ocenić eksperymentalnie, jednocześnie zwiększając wskaźnik powodzenia poprzez usunięcie z rozważań nieefektywnych i toksycznych związków chemicznych. Do tej pory CADD był z powodzeniem stosowany do

⁸³ Linder, S., Shoshan, M.C. (2006). Is translational research compatible with preclinical publication strategies?. *RadiatOncol.* 1, 4. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-1-4>

⁸⁴ Jackson RC, Radivoyevitch T. Modelling c-Abl Signalling in Activated Neutrophils: the Anti-inflammatory Effect of Seliciclib. *BioDiscovery.* 2013 Mar 1;7(4):4. doi: 10.7750/BioDiscovery.2013.7.4. PMID: 24765523; PMCID: PMC3994723

⁸⁵ Wu F, Zhou Y, Li L, Shen X, Chen G, Wang X, Liang X, Tan M, Huang Z. Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development. *Front Chem.* 2020 Sep 11;8:726



wprowadzania na rynek nowych związków przeciw różnym chorobom, w tym leków hamujących ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV)-1 (atazanawir, sakwinawir, indynawir i rytonawir)⁸⁶, leków przeciwnowotworowych (raltitrexed) i antybiotyków (norfloksacyna)⁸⁷.

Jednym z fundamentów medycyny translacyjnej jest poszukiwanie cząsteczek-kandydatów na leki. Kluczowym elementem walidacji celu terapeutycznego jest budowanie zaufania do hipotezy terapeutycznej np. przy użyciu modeli ilościowych (ang. *Quantitative Systems Pharmacology* – QSP). Takie mechanistyczne modele integrują informacje na temat farmakokinetyki leków, wiązania celu i procesów biologicznych, wynikające z wcześniejszej

*Bioinformatyka, farmakologia systemowa
biologia strukturalna i chemioinformatyka
przygotowują narzędzia do tworzenia
modeli translacyjnych.*

wiedzy i dostępnych danych przedklinicznych i klinicznych, w celu przewidywania skuteczności i bezpieczeństwa potencjalnego kandydata na lek. QSP zapewnia ramy do integracji różnych źródeł danych wielkoformatowych,

w tym omiki oraz obrazów, których redukcji wymiarów można dokonać za pomocą uczenia maszynowego. Po prawidłowym zidentyfikowaniu celu będącego przedmiotem zainteresowania, kolejnym krokiem w odkrywaniu i opracowywaniu leku jest zaprojektowanie związku, który może wywołać zamierzony wpływ na docelowy gen lub białko, jak również przewidywanie interakcji lek-cel. Podejście wykorzystujące ML może pomóc w zdefiniowaniu optymalnej dawki, jak i wyznaczeniu schematu dawkowania oraz kolejności podawania leków, uwarunkowanej czynnikami specyficznymi dla pacjenta⁸⁸. Zastosowanie farmakologii systemowej zasługuje na szczególną uwagę tam, gdzie modele eksperymentalne w sposób nieoczywisty przekładają się na ocenę przydatności klinicznej badanych cząsteczek, jak np. w neurobiologii, gdzie występują znaczące różnice w fizjologii mózgu i etiologii chorób między zwierzętami, a ludźmi. Zastosowanie obrazowania metodą rezonansu magnetycznego

⁸⁶ Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, Guo Q, Stock DA, Blair WS, Terry BJ, Deminie CA, Djang F, Colonno RJ, Lin PF. BMS-232632, a highly potent human immunodeficiency virus protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000 Aug;44(8):2093-9

⁸⁷ Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, Dunham I, Ferran E, Lee G, Li B, Madabhushi A, Shah P, Spitzer M, Zhao S. Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2019 Jun;18(6):463-477. doi: 10.1038/s41573-019-0024-5. PMID: 30976107; PMCID: PMC6552674

⁸⁸ op. cit. 60

(ang. *Magnetic Resonance Imaging* – MRI), pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *Positron Emission Tomography* – PET), w połączeniu z dodatkowymi technikami wizualizacji, takimi jak metody farmakoelektroencefalografii (ang. *Pharmaco-electroencephalography* – Pharmacology EEG) i farmakofunkcjonalnego rezonansu magnetycznego (ang. *Pharmacological Magnetic Resonance Imaging* – phMRI) umożliwiły uzyskanie danych na temat m.in. biodystrybucji cząsteczek w mózgu i pomagają lepiej zrozumieć farmakodynamikę wpływu leków na aktywność mózgu, umożliwiając lepsze zrozumienie łączenia celu terapeutycznego z lekiem w ośrodkowym układzie nerwowym. Nowe przedkliniczne modele *in vitro*, takie jak systemy mikrofizjologiczne (ang. *Microphysiological Systems* – MPS), dokładniej odzwierciedlają fizjologię tkanek i mogą poprawić translację wyników na ludzi. Rosnąca liczba urządzeń biomedycznych pozwala na generowanie cyfrowych biomarkerów, które mają ogromny potencjał w przestrzeni neurologicznej, jako uzupełnienie aktualnych wskaźników jakości snu, funkcji poznawczych, pomiarów chodu, aktywności fizycznej, nieprawidłowości głosu i zmian w zachowaniu⁸⁹. Jedną z już opracowanych platform QSP jest platforma, która została opracowana i zastosowana do badania mechanizmów etiologii choroby Alzheimera, dzięki której potwierdzono, że pomimo potencjalnej wzajemnej zależności między amyloidem β i białkiem tau, patologie w obrębie białka tau zazwyczaj nie są wrażliwe na terapię ukierunkowaną na amyloid, co zaobserwowano klinicznie u pacjentów z łagodną do umiarkowanej choroby Alzheimera leczonych inhibitorem BACE⁹⁰.

W innym badaniu zintegrowano modele mechanistyczne z algorytmami sztucznej inteligencji w celu przewidywania odpowiedzi na leczenie i regulację ciśnienia krwi. Wysokie ciśnienie krwi zwiększa ryzyko różnych chorób sercowo-naczyniowych. Badanie odpowiedzi na leczenie u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym jest niezbędne, ponieważ około połowa pacjentów nie osiąga odpowiedniej kontroli ciśnienia tętniczego po leczeniu. Model regulacji ciśnienia krwi QSP został skonstruowany w celu wykorzystania medycyny precyzyjnej w leczeniu nadciśnienia. Stworzona została wirtualna populacja uwzględniająca

⁸⁹ Bloomingdale P, Karelina T, Cirit M, Muldoon SF, Baker J, McCarty WJ, Geerts H, Macha S (2021). Quantitative systems pharmacology in neuroscience: Novel methodologies and technologies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 10(5):412-419. doi: 10.1002/psp4.12607

⁹⁰ Karelina T, Demin O Jr, Demin O, Duvvuri S, Nicholas T (2017). Studying the progression of amyloid pathology and its therapy using translational longitudinal model of accumulation and distribution of amyloid beta. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 6(10):676-685. doi: 10.1002/psp4.12249

heterogeniczność między płciami oraz w obrębie fizjopatologii nadciśnienia. Po zbudowaniu modelu QSP specyficznego dla płci i włączeniu wirtualnej populacji, metody ML zintegrowane z modelem mechanistycznym oceniały odpowiedź na terapie przeciw nadciśnieniowe. Badacze skonstruowali drzewo decyzyjne w celu określenia optymalnej klasy leków. Algorytm został przeszkolony w celu przewidywania, która klasa leków powoduje optymalne obniżenie średniego ciśnienia tętniczego w wirtualnej populacji. Model został zweryfikowany za pomocą pięciokrotnej walidacji krzyżowej⁹¹. Otrzymane wyniki pokazują potencjalne obszary zastosowania medycyny precyzyjnej w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym u ludzi. Ciągłe wzbogacanie modeli stanowi ich największą siłę oraz największe ograniczenie z perspektywy ilości danych niezbędnych do uwzględnienia i przetworzenia. Oprócz genetyki, rośnie wykorzystanie proteomiki. W przeciwieństwie do spektrometrii mas, technologie proteomiczne nowej generacji, takie jak oparte na aptamerach, zwykle wymagają mniejszych ilości materiału biologicznego, dzięki temu można je łatwiej zaimplementować w dużych kohortach pacjentów do identyfikacji celów terapeutycznych⁹².

Poważnym ograniczeniem modeli QSP stosowanych w translacyjnych analizach dużych wolumenów danych było ich nadmierne skupienie na konkretnych, patologicznych procesach/komórkach⁹³, a biorąc pod uwagę ich mechanistyczną naturę, modele QSP można również wykorzystać do zrozumienia zachowania fizjologicznego cząsteczek i komórek w warunkach niezwiązanych z chorobą. Problem ten został zauważony przez badaczy, którzy opracowali model plastyczności limfocytów T w warunkach fizjologicznych, co daje możliwość przewidywania warunków rzutujących na funkcjonowanie i odpowiedzi tych komórek⁹⁴.

Jednym z założeń Planu jest wspomaganie rozwoju już istniejących platform informatycznych o dodatkowe funkcjonalności oraz stymulowanie środowiska naukowego do tworzenia nowych platform umożliwiających modelowanie i symulację zarówno procesów

⁹¹ Ahmed S, Sullivan JC, Layton AT (2021). Impact of sex and pathophysiology on optimal drug choice in hypertensive rats: quantitative insights for precision medicine. *iScience*. 24:102341 doi: 10.1016/j.isci.2021.102341

⁹² op. cit. 7

⁹³ op. cit. 89

⁹⁴ Wertheim, K. Y., Puniya, B. L., La Fleur, A., Shah, A. R., Barberis, M., & Helikar, T. A multi-approach and multi-scale platform to model CD4+ T cells responding to infections. *PLoS computational biology*, 2021;17(8), e1009209. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009209>

fizjologicznych, jak i chorobowych oraz ocenę wpływu badanych substancji i interwencji na procesy zachodzące w organizmie.

3. Ośrodki i zakres badań medycyny translacyjnej w Polsce

Polskie ośrodki medycyny translacyjnej to instytucje, których celem jest prowadzenie badań zarówno podstawowych, jak i klinicznych wczesnych faz. Wiodące jednostki skupiają naukowców i klinicystów w celu współpracy w projektach badawczych koncentrujących się na opracowywaniu nowych narzędzi diagnostycznych, terapii i urządzeń medycznych. Utworzone w Polsce ośrodki medycyny translacyjnej wychodzą naprzeciw powszechnej edukacji. Uruchomione zostały na uczelniach technicznych kierunki studiów o problematyce biomedycznej. Stworzono wiele możliwości rozwoju pomysłów młodych naukowców w praktyce oraz zainicjowano program doktoratów wdrożeniowych, umożliwiającą zdobycie stopnia naukowego na bazie efektów prac w przedsiębiorstwie. Mimo tych zabiegów bez wsparcia polegającego na wzroście kompetencji interesariuszy tego procesu oraz koordynacji działań w kierunku uprawdopodobnienia wdrożenia do praktyki klinicznej najnowszych innowacji, translacja wyników badań do medycyny wciąż nie będzie satysfakcjonująca. Odpowiadając na zaistniałą potrzebę Agencja Badań Medycznych w ramach Strategii Edukacyjnej ABM ogłosiła konkurs na realizację studiów podyplomowych z zakresu biomedycyny, w której jednym z ważnych kryteriów premiujących jest uwzględnienie aspektów dotyczących medycyny translacyjnej. Uwzględnienie zagadnień związanych z translacją w medycynie w programach nauczania podyplomowego z pewnością przyczyni się do lepszego pojmowania tego zjawiska, lecz może okazać się niewystarczające do prowokowania działań w kierunku samej translacji.

Polskie ośrodki medycyny translacyjnej zapewniają naukowcom dostęp do najnowocześniejszego sprzętu i urządzeń do badań przedklinicznych, takich jak obrazowanie *in vivo*, genomika, proteomika, czy

Istniejące w Polsce Centra Medycyny Translacyjnej głównie zajmują się badaniami z obszaru onkologii i immunologii.

inne rodzaje omik. Oferują również usługi związane z rozwojem leków, w tym możliwość przeprowadzenia analiz z dziedziny chemii medycznej oraz badania farmakokinetyczne.



Ośrodki te skupiają się na rozwoju innowacyjnych podejść diagnostycznych i terapeutycznych dla chorób nowotworowych, kardiologicznych w tym na wykorzystaniu immunoterapii i medycyny precyzyjnej oraz opracowaniu innowacji z zakresu medycyny regeneracyjnej. Nie należy pomijać istniejących na rynku polskim firm z bardzo prężnymi działami B+R, o wysokim potencjale innowacyjności w zakresie medycyny translacyjnej. Z przeprowadzonej analizy wynika, że większość z nich to spółki biotechnologiczne zajmujące się głównie tematyką onkologii, immunologii i neuropsychiatrii. Sama biotechnologia medyczna została ujęta w rządowym wykazie Krajowych Inteligentnych Specjalizacji (KIS), tj. branż priorytetowych w

Dla zwinnego rozwoju technologii medycznych potrzebne są sprawnie działające multidyscyplinarne grupy robocze.

obszarze badań, rozwoju i innowacji, zapewniających zwiększenie wartości dodanej i konkurencyjności gospodarki na rynkach zagranicznych. Jednak badania translacyjne z dziedziny biotechnologii wymagają odpowiedniego finansowania oraz

uproszczonych i odgórnie zdefiniowanych ścieżek ich przeprowadzania, ze względu na niechęć inwestorów do podejmowania długotrwałego ryzyka finansowego. Jedynie duże firmy farmaceutyczne w Polsce były w stanie wygospodarować dotychczas fundusze na badania i rozwój, dla pozostałych średnich firm takie inwestycje wydają się być poza zasięgiem. Pomocnym rozwiązaniem jest ulga podatkowa na działalność badawczo-rozwojową dla firm, zarówno polskich, jak i zagranicznych, inwestujących w Polsce i podejmujących ryzyko związane z innowacyjnymi badaniami, również w zakresie medycyny translacyjnej. Mimo że ulga na B+R jest dość prostym instrumentem, przedsiębiorcy wciąż rzadko korzystają z tej preferencji podatkowej. Alternatywną jest promocja polskich firm na arenie międzynarodowej i umożliwienie rozwiązań typu *join venture*, polegających na pozostawieniu własności do części po stronie polskiej w zamian na wyłączność do komercjalizacji za granicą. Wyłączna licencja lub dystrybucja za granicą przy jednoczesnym zwrocie zdefiniowanego procenta zysku do budżetu Państwa lub firmy mogłyby zachęcić zagraniczne firmy biotechnologiczne do inwestycji w polskie badania translacyjne. Utworzenie grup roboczych z przedstawicielami firm biotechnologicznych, start-upów biotechnologicznych, konsultantów krajowych, przedstawicieli AOTMiT, URLP, ABM oraz Ministerstwa Zdrowia mogłoby stanowić przełom w rozwoju medycyny translacyjnej

w Polsce, poprzez wypracowanie jasnych i uproszczonych ścieżek przeprowadzania badań. Ważny jest również aspekt edukacyjny i nawiązanie współpracy z Akademią Specjalistów Medycyny Translacyjnej (ang. *Academy of Translational Medicine Professionals – ATMP*) przy Europejskim Towarzystwie Medycyny Translacyjnej, celem podniesienia wiedzy z zakresu medycyny translacyjnej wśród personelu medycznego, pracowników firm biotechnologicznych oraz decydentów. Jednym z celów Strategii jest stworzenie wytycznych/zestawu dobrych praktyk dotyczących wyceny własności intelektualnej, dla ułatwienia i przyspieszenia transferu wiedzy do gospodarki/praktyki klinicznej. W szczególności opracowanie przewodnika zawierającego informacje o sposobie wyceny własności intelektualnej, w tym metodykach i rekomendowanych wypracowanych w ramach konkursów formach komercjalizacji.

4. Technologie w badaniach z obszaru medycyny translacyjnej

Innowacje technologiczne zrewolucjonizowały medycynę i opiekę zdrowotną w ciągu ostatnich dekad⁹⁵. Dziś zaawansowane rozwiązania technologiczne generują dane zdrowotne i medyczne na poziomie indywidualnym, w czasie rzeczywistym i są podstawą poprawy praktyki medycznej w kierunku większej personalizacji, możliwej dzięki decyzjom opartym na rzeczywistych danych (ang. *Real-World Data*; RWD) i na dowodach naukowych.

Głównym celem medycyny translacyjnej jest skrócenie dystansu między odkryciem, a wdrożoną innowacją.

W ostatnich latach badania i rozwój w branży farmaceutycznej przekształciły się w bardzo dynamiczny proces, możliwy dzięki zorientowanej na pacjenta iteracyjnej translacji. Przemierzanie ścieżki od pomysłu

do zastosowania w medycynie staje się coraz bardziej multidyscyplinarne i wzajemnie powiązane. Przykładem nowego podejścia jest mapa odkrywania, rozwoju i wdrażania leków (ang. *The Drug Discovery, Development, and Deployment Map*), ilustrująca sieciowe spojrzenie na proces i powiązany, międzysektorowy ekosystem, który stanowi wyzwanie

⁹⁵ Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B., Kuleshov, V., DePristo, M., Chou, K., Claire Cui, C., Corrado, G., Thrun, S., Dean, J. (2019). A guide to deep learning in healthcare. *NatMed*. 25(1), 24–9

dla typowej dotychczas ścieżki wdrażania, liniowej i sekwencyjnej⁹⁶. Również bayesowskie podejście (*a posteriori*) do uczenia się, które wykorzystuje całość danych i dowodów, dziś często stanowiących chaos informacyjny, jest szczególnie ważne w dostarczaniu innowacyjnych rozwiązań zapewniających potencjalne rozwiązanie problemu *over-fitting* oraz pryncypialny i automatyczny sposób doboru parametrów. Stosowane w zakresie opieki zdrowotnej będzie w odpowiednim tempie zaspokajając potrzeby zdrowotne^{97,98,99}.

Jednym z głównych celów badań translacyjnych jest przyspieszenie procesu rozwoju medycyny, opartego na przejściu z nauk podstawowych do nauk stosowanych. Innymi słowy polega na maksymalnym skróceniu dystansu między odkryciem, a wdrożoną innowacją. Proces ten obejmuje poza różnymi etapami badań, także konieczność zmian legislacyjnych, modeli biznesowych i mentalności lekarzy i pacjentów. W literaturze wskazuje się, że dynamika przekładu, której efektem są nowe technologie, jak w żadnym innym obszarze wymaga efektu synergii między wieloma dziedzinami techniki i medycyny, współpracy wielu ośrodków naukowych i badawczych, producentów sprzętu medycznego oraz wsparcia administracyjnego¹⁰⁰. W chwili obecnej w Europie, również w Polsce, prace nad innowacjami biomedycznymi są prowadzone w systemie rozproszonym, tj. w zakresie własnego łańcucha wartości, bez interakcji z otoczeniem. Pożądany efekt synergii i współoddziaływania poszczególnych łańcuchów wartości powinien być zrealizowany dzięki powstaniu łącznika (ang. *boundary spanner*) katalizującego zmiany we współpracy strategicznej i inicjowaniu projektów, których efekty określone są w kategoriach mierzalnych rezultatów końcowych (zdrowie i dobrostan pacjenta, koszt leczenia, koszt i efekt społeczny, gospodarka). Powstanie łączników – centrów, w których procesy przedkliniczne prowadzone byłyby równoległe do klinicznych – umożliwiłoby transfer wiedzy pomiędzy środowiskami naukowym, medycznym, biznesowym, który może doprowadzić do zintegrowanego

⁹⁶ Wagner, J., Dahlem, A.M., Hudson, L.D., Terry, S.F., Altman, R.B., Gilliland, C.T., DeFeo, C., Austin, C.P. (2018). A dynamic map for learning, communicating, navigating and improving therapeutic development. *NatRevDrugDiscov.* 17(2), 150–0

⁹⁷ Venkatakrisnan, K., Cook, J. (2018). Driving access to medicines with a totality of evidence mindset: an opportunity for Clinical Pharmacology. *ClinPharmacolTher.* 103(3), 373–5

⁹⁸ Venkatakrisnan, K., Yalkinoglu, O., Dong, J.Q., Benincosa, L.J. (2020). Challenges in Drug Development Posed by the COVID-19 Pandemic: an opportunity for Clinical Pharmacology. *ClinPharmacolTher.* 108(4), 699–702

⁹⁹ MacKenzie, R., Honig, P., Sowards, J., Goodwin, R., Hellio, M.P. (2020). COVID-19 must catalyse changes to clinical development. *NatRevDrugDiscov.* 19(10), 653–4

¹⁰⁰ Mayrink, N.N.V., Alcoforado, L., Chioro, A., Fernandes, F., Lima, T.S., Camargo, E.B., Valentim, R.A.M. (2022). Translational research in health technologies: A scoping review. *FrontDigitHealth.* 4, 957367

rozumienia opieki nad pacjentem i zorientowania na potrzeby praktyki klinicznej, a także przyniesie wymierne korzyści gospodarcze i ekonomiczne¹⁰¹.

Szeroko pojęte technologie medyczne, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne, stanowią kluczowy element opieki zdrowotnej, zwłaszcza w kontekście bardziej rozproszonych i złożonych systemów świadczenia usług. Rozwój technologii medycznych wymaga bogatych i różnorodnych zasobów, od projektowania inżynierskiego, przez ocenę przedkliniczną, badania kliniczne, po produkcję, marketing, dystrybucję i ocenę po wprowadzeniu na rynek. Każdy z tych obszarów podlega unikalnym procesom regulacyjnym i procesom komercjalizacji. Dlatego wskaźnik sukcesu przełożenia nowo opracowanych technologii medycznych na praktykę kliniczną jest wciąż bardzo niski¹⁰².

Według bazy danych GlobalData, liczba planowanych i trwających badań klinicznych (nowych) wyrobów medycznych w trzecim kwartale 2022 r. wzrosła na całym świecie o 31% w porównaniu ze średnią z ostatnich czterech kwartałów. Patrząc na nowe badania według rodzaju rynków, w trzecim kwartale 2022 r. rynek rozwiązań informatycznych w opiece zdrowotnej stanowił największy odsetek (16%), a następnie rynek urządzeń sercowo-naczyniowych (12%) i urządzeń neurologicznych (11%)¹⁰³.

Kluczowi gracze w branży wyrobów medycznych wraz z decydentami sektorowymi będą odgrywać wiodącą, aktywną rolę w transformacji tego rynku, a także procesów związanych z rozwojem medycyny translacyjnej w Polsce. Istnieje konieczność przewartościowania niektórych paradygmatów, wstąpienia się w potrzeby i stworzenie dobrych warunków komunikacji z klientami, pacjentami i konsumentami (użytkownikami końcowymi). Będzie to wymagało przejścia od dostarczania jak dotychczas produktu, do dostarczania wartości oraz od terapii i leczenia pacjentów w zaawansowanych stadiach chorób do profilaktyki

¹⁰¹ Nasir, L., Robert, G., Fischer, M., Norman, I., Murrells, T., Schofield, P. (2013). Facilitating knowledge exchange between health-care sectors, organisations and professions: a longitudinal mixed-methods study of boundary-spanning processes and their impact on health-care quality. *Health Serv Deliv Res.* 1(7). <https://doi.org/10.3310/hsdr01070>

¹⁰² Brightman, A.O., Coffee, Jr. R.L., Garcia, K., Aaron, A.E., Sors, T.G., Moe, S.M., Wodicka, G.R. (2021). Advancing medical technology innovation and clinical translation via a model of industry enabled technical and educational support: Indiana Clinical and Translational Sciences Institute's Medical Technology Advance Program. *JClinTranslSci.* 5(1), e131. doi:10.1017/cts.2021.1

¹⁰³ <https://www.medicaldevice-network.com/marketdata/new-medical-device-clinical-trials-q3-2022/>

i prewencji, poprzez zintegrowane „inteligentne” usługi i rozwiązania, które obniżą koszty opieki i poprawią wyniki¹⁰⁴.

Aby zbliżyć się do użytkownika końcowego, teraz bardziej niż kiedykolwiek należy wykorzystywać dane i wbudowywać algorytmy sztucznej inteligencji w nowe produkty – szybko staje się to istotną wartością proponowanych, nowych urządzeń. Sztuczna inteligencja stanowi innowacyjną technologię, która ma potencjał zrewolucjonizowania praktyki klinicznej. Rozwój algorytmów AI skupia się na zwiększeniu ich dokładności i skuteczności, co w efekcie sprawia, że stanowią one realną pomoc dla profesjonalistów medycznych.

Badania z wykorzystaniem algorytmów AI mają największy udział w prowadzonych w zakresie opieki zdrowotnej pracach B+R. Globalny rynek dostawców rozwiązań do badań klinicznych opartych o sztuczną inteligencję został wyceniony na 1,6 mld USD w 2022 r. i oczekuje się, że w latach 2023-2030 będzie się rozwijał w tempie skumulowanej rocznej stopy wzrostu (ang. *Compound Annual Growth Rate – CAGR*), wynoszącej 22%. Poprawa produktywności i skuteczności badań na różnych etapach napędza rynek dostawców rozwiązań do badań klinicznych wykorzystujących AI.

Badania z wykorzystaniem algorytmów AI i uczenia maszynowego mają największy udział w prowadzonych pracach B+R w obszarze zdrowia.

Ponadto rosnąca świadomość potencjału AI i możliwość jej zastosowania w szeregu różnych rozwiązań w dziedzinie badań klinicznych, takich jak projektowanie leków, ulepszona selekcja pacjentów, monitorowanie pacjentów itp., stymulują wzrost rynku. Wykorzystanie sztucznej inteligencji np. w badaniach leków może być przydatne do radykalnego zmniejszenia kosztów, poprawy jakości uzyskiwanych wyników klinicznych i skrócenia czasu wymaganego do badań leków. Na przykład w styczniu 2020 r. Recursion Pharma i Takeda nawiązały współpracę badawczą dotyczącą chorób rzadkich, która zaowocowała przebadaniem cząsteczek, które były przedmiotem badań klinicznych tych firm w ponad 60 różnych wskazaniach, w mniej niż 18 miesięcy¹⁰⁵.

Wielkość globalnego rynku badań klinicznych w dziedzinie neurologii została wyceniona na 5,23 mld USD w 2022 r. i oczekuje się, że w latach 2023 - 2030 będzie się rozwijać

¹⁰⁴ <https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/cn/pdf/en/2018/04/medical-devices-2030.pdf>

¹⁰⁵ <https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/big-pharma-ai-partnerships/>

w tempie 5,6% CAGR. Jest to w dużej mierze spowodowane rosnącą liczbą przypadków chorób neurologicznych, takich jak demencja, udar mózgu i neuropatia obwodowa, a także rosnącymi nakładami na rozwój w dziedzinie neurologii. W 2022 roku rozpoczęto znaczną liczbę badań dotyczących zaburzeń neurologicznych, w tym badań z zakresu neuroonkologii: „SGT-53 in Children With Recurrent or Progressive CNS Malignancies”¹⁰⁶, którego celem jest ocena bezpieczeństwa i możliwości podawania SGT-53 w skojarzeniu z konwencjonalną radioterapią i/lub chemioterapią u dzieci z nawracającymi lub opornymi na leczenie nowotworami ośrodkowego układu nerwowego. Inne badanie: „GB5121 in Adult Patients With Relapsed/Refractory CNS Lymphoma (STAR CNS)”¹⁰⁷ obejmuje ocenę aktywności przeciwnowotworowej inhibitora GB5121 oraz ocenę jego bezpieczeństwa, tolerancji, toksyczności. Wysokie obciążenie chorobami neurologicznymi na całym świecie zwiększyło zainteresowanie sponsorów i inwestorów finansowaniem neurologicznych badań klinicznych. Na przykład w marcu 2022 r. zespół naukowców z Brown University, New York University i University of Rochester otrzymał finansowanie w wysokości 16,0 mln USD na rozwój badań nad chorobą Alzheimera¹⁰⁸.

Tempo pojawiania się innowacyjnych rozwiązań w zakresie wyrobów medycznych często przewyższa wielokrotnie tempo przemian obowiązujących procedur, dostosowania przepisów prawnych, a także tempo transformacji mentalnej. Temu procesowi sprzyjać powinna coraz bardziej intensywna współpraca międzynarodowa oraz korzystniejsze otoczenie regulacyjne.

Przykłady największych transakcji venture capital dotyczących wyrobów medycznych w 2022 r. zdominowane były przez szeroko pojętą diagnostykę nieinwazyjną, rozwiązania związane z precyzyjnym dostarczaniem leków oraz przez kilka głównych dziedzin medycyny takich jak neurologia, kardiologia, ortopedia i chirurgia¹⁰⁹. Tabela 1 prezentuje przykłady związane z wybranymi obszarami.

¹⁰⁶ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03554707>

¹⁰⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05242146>

¹⁰⁸ <https://www.brown.edu/news/2022-03-10/retrotransposon>

¹⁰⁹ <https://www.medicaldesignandoutsourcing.com/biggest-medical-device-vc-venture-capital-deals-2022/>

Tabela 1. Przykłady największych transakcji *venture capital* dotyczących wyrobów medycznych w 2022 r.

Dziedzina	Firma	Rozwiązanie
Neurologia	Nalu Medical	System przeznaczony do dostarczania delikatnych impulsów elektrycznych do układu nerwowego w celu modulowania sygnałów bólowych do mózgu. System wykorzystuje zminiaturyzowany wszczepialny generator impulsów (IPG) kontrolowany przez aplikację na smartfona. FDA zatwierdziła opracowany wyrób do neurostymulacji.
Kardiologia	Orchestra BioMed, partnerstwo Terumo	Balon Virtue Sirolimus AngioInfusion (SAB) dla pacjentów z restenozą wieńcową w stencie, który został zaprojektowany w celu rozszerzenia tętnicy i przywrócenia przepływu krwi bez pozostawiania stałego implantu. FDA uznała w 2019 r Virtus SAB za przełomowe urządzenie.
Ortopedia	THINK Surgica	Aplikacja TSolution One Total Knee Application obejmująca stację roboczą do planowania przedoperacyjnego oraz zrobotyzowane urządzenie chirurgiczne do preparacji kości z submilimetrową precyzją. Stacja robocza zawiera otwartą bibliotekę implantów kolanowych i planów chirurgicznych różnych producentów, dzięki czemu chirurdzy mogą rozważyć różne opcje i wybrać najlepsze spersonalizowane rozwiązanie dla danego pacjenta. Aplikacja została zatwierdzona przez FDA.
Diagnostyka nieinwazyjna	Ceribell	Przenośne urządzenie do elektroencefalografii (EEG) do szybkiej oceny fal mózgowych, w celu oznaczenia podejrzenia napadu padaczkowego na oddziałach ratunkowych i oddziałach intensywnej terapii. Połączony z chmurą system oparty na sztucznej inteligencji oferuje całodobowe monitorowanie aktywności mózgu i dostarcza wyniki w ciągu kilku minut.

Kluczowe przełożenie na wzrost efektywności systemów zdrowia i procesów terapeutycznych będą miały wyroby medyczne służące wczesnemu wykrywaniu chorób oraz zdalnemu i nieinwazyjnemu monitorowaniu stanu zdrowia pacjentów. Równie ważne będą rozwiązania w zakresie telemedycyny oraz przeniesienie punktu opieki nad pacjentem ze szpitala do domu. Internet Rzeczy Medycznych (IoMT), technologie noszone (ang. *wearables*), biosensory oraz domowa opieka cyfrowa (ang. *point-of-care*) wyznaczają trendy w obszarze wyrobów i rozwiązań medycznych¹¹⁰.

Do strategicznych wyzwań w obszarze badań translacyjnych w kontekście nowych technologii medycznych można zaliczyć wsparcie na etapie prototypowania – pomysły i innowacyjne technologie medyczne będące na wczesnym etapie rozwoju powinny być szybko prototypowane oraz testowane w częstych iteracjach w celu weryfikacji funkcjonalności i jakości zaspokajania potrzeb klinicznych.

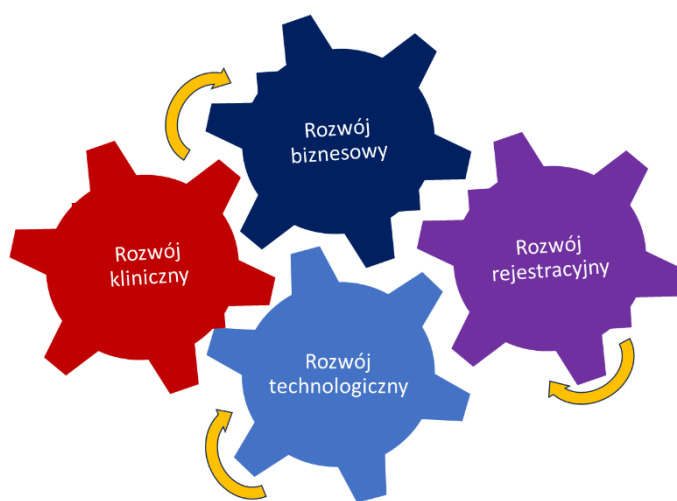
5. Umiejdzynarodowienie badań z obszaru medycyny translacyjnej

Tradycyjny proces opracowywania leków lub nowych interwencji uznawany jest za niedostatecznie szybki¹¹¹ co przedkłada się na odbiorców końcowych, a więc zarówno pacjentów, jak i Narodowy Fundusz Zdrowia. Medycyna translacyjna ma zatem nie tylko łączyć silosy medycyny poprzez budowanie interdyscyplinarnych mostów, ale również wypracować strategie wczesnego wdrażania skutecznych rozwiązań do praktyki klinicznej. Warto zauważyć, że medycyna translacyjna rozwija się nie tylko dzięki efektywnemu współdziałaniu wielu dyscyplin naukowych, ale również organów regulacyjnych, takich jak EMA, FDA oraz właściwych organów krajowych w każdym państwie członkowskim UE, podmiotów finansujących badania i decydentów. Rządy mogą odgrywać ważną rolę w tworzeniu korzystnego ekosystemu, dostarczaniu krytycznej infrastruktury i usuwaniu

¹¹⁰ Mutunhu, B., Chipangura, B., Twinomurinzi, H. (2023). A Systematized Literature Review: Internet of Things (IoT) in the Remote Monitoring of Diabetes. In: Yang, X.S., Sherratt, S., Dey, N., Joshi, A. (eds) Proceedings of Seventh International Congress on Information and Communication Technology. Lecture Notes in Networks and Systems, 448. https://doi.org/10.1007/978-981-19-1610-6_57

¹¹¹ Sun D., Gao W., Hu H., Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022;12(7),3049-3062. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002>

barier międzysektorowych. Sukces medycyny translacyjnej jest ostatecznie definiowany przez sposób, w jaki system może przyjąć innowację przy akceptowalnym stosunku kosztów do korzyści¹¹². Co ważne, podejście to jest korzystne nie tylko z punktu widzenia pacjentów, ale również firm farmaceutycznych. W 2011 r. firma AstraZeneca rozpoczęła gruntowny przegląd swojej strategii badawczo-rozwojowej (B+R) w celu poprawy wydajności badań i rozwoju. Podstawą zrewidowanej strategii było skupienie procesu decyzyjnego na pięciu technicznych uwarunkowaniach (właściwy cel, właściwa tkanka, właściwe bezpieczeństwo, właściwy pacjent i właściwy potencjał komercyjny). Dzięki reorganizacji podejścia wskaźniki powodzenia nominacji kandydatów na leki do momentu ukończenia III fazy poprawiły się z 4% w latach 2005-2010 do 19% w latach 2012-2016¹¹³. Podejście to stało się niezwykle popularne i obecnie stanowi kamień milowy przemian rynku farmaceutycznego. Narzucone standardy sprawiły, że obecnie przed przystąpieniem do badań klinicznych, istnieje wysoki poziom oczekiwań dotyczących wiedzy na poziomie molekularnym, zrozumienia procesu rozwoju choroby, identyfikacji biomarkerów, jak również spodziewanej odpowiedzi na terapię i rokowań, m.in. poprzez precyzyjnie identyfikowane specyficzne cele terapeutyczne.



Umożliwienie współpracy wielu różnym interesariuszom wymaga niekonwencjonalnych nowatorskich, modeli współpracy, kładących nacisk na osiągnięcie wspólnych celów, z potrzebami pacjentów jako nadrzędnym celem. Przykładami organizacji zajmujących się medycyną translacyjną w Europie są założona

w 2014 r. Europejska Infrastruktura Medycyny Translacyjnej (ang. *European Infrastructure for Translational Medicine* – EATRIS), Europejski Sojusz Infrastruktur Badań Biomedycznych (ang. *European Alliance of Biomedical Research Infrastructures* – AMRI), założony w 2021 r. oraz Inicjatywa Leków Innowacyjnych (ang. *Innovative Medicines Initiative* – IMI). IMI1 działał

¹¹² <https://toolbox.eupati.eu/resources/translational-medicine/>

¹¹³ Morgan P, Brown DG, Lennard S, Anderton MJ, Barrett JC, Eriksson U, Fidock M, Hamrén B, Johnson A, March RE, Matcham J, Mettetal J, Nicholls DJ, Platz S, Rees S, Snowden MA, Pangalos MN (2018) Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca. *Nat Rev Drug Discov.* 17(3):167-181

w latach 2008-2013, IMI2 do 2020 r., a od 2021 r. jest kontynuowany jako Innowacyjna Inicjatywa Zdrowotna (ang. *Innovative Health Initiative – IHI*)¹¹⁴. Inicjatywa Leków Innowacyjnych¹¹⁵ to największa publiczno-prywatna inicjatywa w Europie ds. medycyny translacyjnej, mająca na celu przyspieszenie rozwoju leków, promująca wspólne projekty badawcze i aktywne tworzenie sieci przemysłowych i akademickich w celu zwiększenia innowacyjności farmaceutycznej w Europie. EATRIS¹¹⁶ to z kolei inicjatywa podjęta przez Europejskie Forum Strategii ds. Infrastruktury Badawczej (ang. *The European Strategy Forum on Research Infrastructures – ESFRI*) odpowiedzialna za planowanie i eksploatację infrastruktury europejskiej do badań translacyjnych. Działania ESFRI mają na celu wspieranie spójnego i strategicznego podejścia do kształtowania polityki europejskiej wspierającej infrastrukturę badawczą. ESFRI powołało grupę roboczą *ad hoc* ds. „Monitorowania wydajności infrastruktur badawczych”. Jest zorganizowana jako grupa ekspercka Komisji Europejskiej, w której członkostwo jest ograniczone do państw członkowskich UE, krajów stowarzyszonych w ramach ramowego programu badawczego oraz Komisji Europejskiej¹¹⁷. EATRIS poprzez swoje programy zapewnia dostęp do przedklinicznej i klinicznej wiedzy specjalistycznej, jak również obiektów, które są dostępne w ponad 144 najwyższej klasy ośrodkach akademickich w całej Europie, z uwzględnieniem zapotrzebowania nawet na cały proces produkcji i rozwoju produktów leczniczych terapii zaawansowanych (ang. *Advanced Therapy Medicinal Products – ATMP*)¹¹⁸.

Dodatkowo w 2018 r. 22 kraje UE, Wielka Brytania i Norwegia podpisały deklarację państw członkowskich w sprawie wzmoczenia wysiłków na rzecz stworzenia europejskiej infrastruktury dla danych genomowych i wdrożenia wspólnych przepisów krajowych umożliwiających dostęp do danych, co stanowi część unijnego programu cyfrowej transformacji (ang. *Digital Transformation of Health and Care*)¹¹⁹. Deklaracja jest zgodna z celami europejskiej przestrzeni danych dotyczących zdrowia¹²⁰. Inicjatywa "1+ Million Genomes" (1+MG), później „Beyond 1+ Million Genomes” (B1MG), a następnie „Genomic

¹¹⁴op. cit. 112

¹¹⁵ <http://www.imi.europa.eu>

¹¹⁶ <http://www.eatris.eu>

¹¹⁷ www.esfri.eu

¹¹⁸ op. cit. 116

¹¹⁹ <https://www.fairshareinitiative.eu/>

¹²⁰ <https://health.ec.europa.eu/>

Data Infrastructure” (GDI) mają na celu umożliwienie bezpiecznego dostępu do genomiki i danych klinicznych w całej Europie w celu prowadzenia lepszych badań, spersonalizowanej opieki zdrowotnej i tworzenia polityki zdrowotnej¹²¹.

Od 2018 r. trwają prace nad utworzeniem europejskiej struktury dla danych genomowych zgodnej z celami europejskiej przestrzeni danych dotyczących zdrowia.

Nie bez znaczenia pozostają również organizacje typu Europejskiego Towarzystwa Medycyny Translacyjnej (EUSTM), którego głównym celem jest poprawa światowej opieki zdrowotnej poprzez ułatwienie szybkiego przekładania odkryć naukowych

na terapie. Kolejną instytucją jest Akademia Specjalistów Medycyny Translacyjnej prowadzona przez EUSTM i pracująca nad wyznaczeniem standardów doskonałości w dziedzinie medycyny translacyjnej oraz realizująca programy certyfikacji mają na celu promowanie i utrzymywanie wysokiej jakości badań klinicznych poprzez ocenę wiedzy z zakresu medycyny translacyjnej i pokrewnych specjalizacji. Programy certyfikacji są akredytowane przez EUSTM oraz *Global Translational Medicine Consortium* (GTMC).

Istnieje dodatkowo wiele rozproszonych, tematycznych grup i inicjatyw, przykładowo grupa Epigenetics, Metabolism and Aging jest częścią Centrum Medycyny Translacyjnej w Międzynarodowym Centrum Badań Klinicznych Szpitala Uniwersyteckiego św. Anny w Brnie (FNUSA – ICRC).

Dział Leków dla Ludzi w EMA nadzoruje leki stosowane u ludzi przez cały cykl ich życia. Obejmuje to zapewnienie wytycznych i udzielanie porad zarówno podczas opracowywania leku, jak i w trakcie procesu dopuszczenia do obrotu oraz monitorowania bezpieczeństwa leków na rynku. Działy również na rzecz ułatwienia dostępu do leków i ich optymalnego wykorzystania. Zatem EMA nie prowadzi samodzielnie działań na rzecz wspierania medycyny translacyjnej.

Z kolei opisując działania podejmowane w Ameryce należy wspomnieć, że w 2017 r. Centrum Oceny i Badań Leków (ang. *Center for Drug Evaluation and Research* – CDER), FDA podjęło inicjatywę modernizacji Programu Regulacji Nowych Leków¹²². *Critical Path Initiative* (CPI)

¹²¹ <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/1-million-genomes>

¹²² <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/advancing-regulatory-science>

to strategia FDA mająca na celu zmianę sposobu opracowywania, oceny i wytwarzania produktów medycznych podlegających przepisom FDA¹²³. Warty wspomnienia jest również amerykański Urząd Nauk Translacyjnych (ang. *Office of Translational Sciences* – OTS) składający się z pięciu biur z 22 oddziałami¹²⁴. OTS – Immediate Office wspiera wysiłki medycyny translacyjnej na rzecz CDER i kieruje obszarami transferu technologii, eksploracji danych/data miningu, technologii informacji medycznej, nadzoru naukowego i badawczego oraz zarządzania wiedzą. FDA otrzymuje ogromną ilość danych z różnych źródeł, w tym dane ze zgłoszeń produktów, zdarzeń niepożądanych, zanonimizowane dane pacjentów z opieki zdrowotnej, wyniki podstawowych badań naukowych. The FDA's Sentinel Initiative posiada dane pochodzące z medycznych rejestrów rozliczeniowych ponad 170 milionów Amerykanów¹²⁵. Dane te są regularnie wykorzystywane do zrozumienia problemów związanych z m.in. bezpieczeństwem leków. Integracja i interpretacja tak dużych wolumenów danych dostarcza znacznie szerszego obrazu niż uzyskiwany przez poszczególne jednostki np. uniwersyteckie, czy też firmy farmaceutyczne, co stanowi jeden z fundamentów medycyny translacyjnej, mogący przynieść odkrycia np. nowych biomarkerów lub strategii terapeutycznych m.in. chorób sierocych lub szczególnych grup pacjentów np. z niedoborami odporności ze stwierdzoną chorobą onkologiczną. W Stanach Zjednoczonych funkcjonują również ośrodki medycyny translacyjnej, w których translacyjne podejście do medycyny zostało po raz pierwszy zinstytucjonalizowane, są to Narodowe Instytuty Zdrowia (NIH) oraz *Harvard Clinical and Translational Science Center* założone już w 2011 roku Narodowe Centrum Postępu Nauk Translacyjnych NIH (ang. *National Center for Advancing Translational Sciences* – NCATS). Wspólny projekt NIH i Agencji Zaawansowanych Projektów Badawczych Obrony (ang. *The Defense Advanced Research Projects Agency* – DARPA) przewiduje przeznaczenie 140 milionów dolarów na opracowanie chipa z określonymi typami ludzkich komórek, odzwierciedlającymi biologię człowieka, którego odczyty wskazywać będą, czy lek nadaje się do stosowania u ludzi¹²⁶. Pośród inicjatyw

¹²³ <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/critical-path-initiative>

¹²⁴ <https://www.fda.gov/drugs/regulatory-science-research-and-education/reorganization-office-new-drugs-corresponding-changes-office-translational-sciences-and-office>

¹²⁵ Califf RM., Ostroff S. FDA as a catalyst for translation. *Sci. Transl. Med.* 2015;7,296ed9-296ed9. doi:10.1126/scitranslmed.aab2404

¹²⁶ <https://www.pharma-iq.com/pre-clinical-discovery-and-development/articles/translational-medicine-2020-what-does-the-future>

NCATS wymienić należy również *National COVID Cohort Collaborative (N3C)* – platformę, która wykorzystuje rzeczywiste dane (RWD) do szybkiego eksplorowania i testowania kluczowych pytań badawczych dotyczących pandemii. Utworzono m.in. również Program *Platform Vector Gene Therapy (PaVeGT)* i Konsorcjum *Bespoke Gene Therapy Consortium (BGTC)*, które mają na celu doprowadzić do powstania terapii genowych¹²⁷.

Institucje na całym świecie podejmują działania mające na celu wsparcie działań podejmowanych w ramach transferu technologii medycznych do praktyki.

Na arenie globalnej została uruchomiona instytucja *Translation Together* do współpracy między NCATS (USA), EATRIS (Europa), LifeArc (Wielka Brytania), Admare (Kanada), TIA (Australia), FIOCRUZ (Brazylia) i AMED (Japonia)¹²⁸.

Z kolei *Global Alliance for Genomics and Health (GA4GH)* powstało w celu opracowania standardów i polityki udostępniania genomów i powiązanych z nimi danych dotyczące zdrowia w aspekcie globalnym¹²⁹. Przykładowo *Data Connect API* to standard wyszukiwania danych biomedycznych, opracowany przez *GA4GH Discovery Work Stream*¹³⁰. Ponadto, nie należy pomijać *The Global Genomic Medicine Collaborative (G2MC)* niezależnej organizacji charytatywnej non-profit zajmującej się wdrażaniem medycyny genomicznej w opiece klinicznej¹³¹.

Można zauważyć tendencję do poszerzenia współpracy w obszarze medycyny translacyjnej, a coraz większe kręgi zainteresowanych i inicjatyw w tym obszarze należy traktować jako globalne zmiany w medycynie, polegające na zrozumieniu konieczności współdzielenia danych i zasobów. Dlatego ważnym celem niniejszej strategii będzie wzmocnienie międzynarodowej współpracy w zakresie medycyny translacyjnej i świadomości polskich naukowców odnośnie możliwości wykorzystania europejskiej infrastruktury badawczej.

¹²⁷ https://ncats.nih.gov/files/NCATS_Speeding-Treatments-Fact-Sheet_508.pdf

¹²⁸ <https://translationtogether.org/>

¹²⁹ <https://www.ga4gh.org>

¹³⁰ Ibidem

¹³¹ <https://g2mc.org/>

6. Analiza głównych barier w rozwoju badań z zakresu medycyny translacyjnej

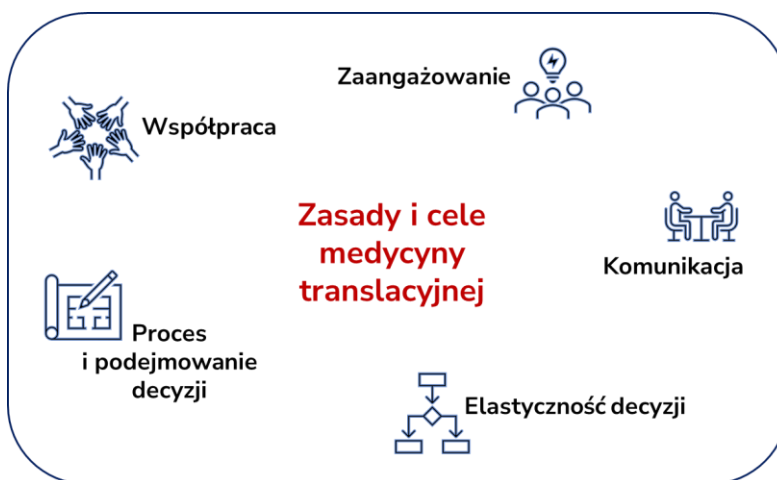
Medycyna translacyjna to proces wykorzystania odkryć medycznych dokonanych w laboratorium i ich zastosowania w praktyce klinicznej w celu poprawy wyników leczenia pacjentów. Główne bariery w osiągnięciu tego celu można podzielić na:

- **Organizacyjne:** badania translacyjne często obejmują wiele dyscyplin, w tym nauki podstawowe, badania kliniczne i przemysł. Brak współpracy między tymi grupami może utrudniać postępy w odkryciach.
- **Prawne (regulacyjne):** proces uzyskiwania dopuszczenia nowej technologii do stosowania u ludzi może być długotrwały i złożony, obejmujący wiele etapów badań i zatwierdzania, co może powodować znaczne opóźnienia w udostępnianiu ich pacjentom.
- **Prawne (związane z własnością intelektualną):** naukowcy i firmy mogą niechętnie dzielić się informacjami o swoich odkryciach z obawy przed utratą kontroli nad własnością intelektualną. Takie sytuacje mogą tworzyć bariery dla współpracy i spowalniać postęp badań translacyjnych.
- **Finansowe:** badania translacyjne mogą być kosztowne, a ich finansowanie ograniczone, szczególnie w przypadku projektów, które prawdopodobnie nie przyniosą natychmiastowych zysków. Ta przyczyna może utrudniać prowadzenie badań niezbędnych do przeniesienia odkrycia z laboratorium do kliniki, w tym budowania interdyscyplinarnych zespołów (zawierających kompetencje naukowe i biznesowe), które są zdolne do tworzenia spółek realizujących projekty translacyjne na wczesnych etapach rozwoju (TLR1-4).
- **Etyczne:** badania translacyjne często obejmują testowanie nowych metod leczenia lub interwencji na ludziach. Zapewnienie, że badania te są prowadzone w sposób etyczny i odpowiedzialny może stanowić wyzwanie, szczególnie w przypadku populacji wrażliwych.
- **Społeczne:** rekrutacja pacjentów do badań klinicznych może być trudna, zwłaszcza w przypadku rzadkich chorób lub schorzeń dotyczących określone populacje. Może to

spowolnić postęp badań translacyjnych i ograniczyć liczbę pacjentów, którzy mogą skorzystać z nowych technologii medycznych.

Odkrycie i rozwój nowej technologii medycznej jest złożonym procesem, któremu towarzyszy niepewność. Większość odkryć naukowych kończy się niepowodzeniem w kolejnych etapach zaawansowania procesu. Wiele problemów opisanych w poprzednich rozdziałach przyczynia się do pogłębiania luki translacyjnej, nazwanej „doliną śmierci” (ang. *the valley of death*).

Opracowywanie nowego leku jest długotrwałe (ponad 13 lat od wynalezienia do jego rejestracji), kosztowne (ok. 2,6 miliarda dolarów) i ryzykowne (prawie 95% leków testowanych w badaniach klinicznych kończy się niepowodzeniem). Według NIH



80-90% projektów badawczych kończy się niepowodzeniem, zanim zostaną przetestowane na ludziach, a na każdy zatwierdzony przez FDA lek, przypada ponad 1000, nad którymi pracowano, ale nie osiągnięto sukcesu. Prawie 50% wszystkich eksperymentalnych leków kończy się niepowodzeniem w badaniach III fazy. W związku z tym przeniesienie nowych kandydatów na leki z badań przedklinicznych do badań na ludziach i ich rejestracja udaje się tylko w około 0,1%. Głównymi przyczynami tych niepowodzeń jest brak skuteczności i niewystarczające bezpieczeństwo, których nie przewidywano we wcześniejszych etapach badań¹³².

Zgodnie z przeprowadzoną w 2020 r. ankietą (wśród 68 lekarzy, pielęgniarek, pracowników socjalnych, fizjoterapeutów i badaczy nieklinicznych) w Kanadzie (w Windsor University i Windsor-Essex) za największe bariery w prowadzeniu badań translacyjnych uznano: zarządzanie konkurującymi aktywnościami, brak czasu, pieniędzy, infrastruktury, kontaktów/współpracy, wsparcia organizacji czy mentoringu. Zwrócono także uwagę na

¹³² Fernandez-Moure J. S. Lost in Translation: The Gap in Scientific Advancements and Clinical Application. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 2016;4, 43. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2016.00043>

mniejsze doświadczenie badawcze klinicystów w porównaniu z innymi specjalistami w publikowaniu wyników i aplikowaniu o dofinansowanie. Za największe bariery we współpracy interdyscyplinarnej uznano: brak czasu / niekompatybilność harmonogramów pracy, brak funduszy, trudności w identyfikacji osób chętnych do współpracy, brak wspólnej infrastruktury, brak wsparcia organizacji i zachodzące na siebie zainteresowania współpracowników¹³³.

W przeglądzie systematycznym Mayrink (2022), do którego włączono 33 publikacje (ze Stanów Zjednoczonych, Anglii, Francji, Kanady, Irlandii, Belgii, Indii i Japonii), jako bariery na jakie napotykają laboratoria akademickie podczas realizacji badań translacyjnych dla wyrobów medycznych wskazano: niewyszkolony personel (73%), brak wsparcia organizacji dla zespołu badawczego (64%), niedostosowane finansowanie (60%), politykę publiczną i model instytucjonalny dostosowany do zasad i linearnych procesów rozwoju innowacji (57%), trudności w interakcjach z przemysłem i towarzystwami (54%), trudności w komunikacji (48%), programy szkolenia badaczy (45%), wysokie koszty procesu badań translacyjnych i utrzymania patentów (33%), długi czas na ukończenie całego procesu translacyjnego (36%), brak zainteresowania przemysłu (15%) i brak zwinności w procesach administracyjnych na uniwersytetach (9%)¹³⁴.

W przeglądzie systematycznym Aguilera-Cobos (2022), obejmującym 71 publikacji, najczęstszymi barierami w ocenie i translacji wyników dla produktów leczniczych terapii zaawansowanej były te, odnoszące się do skuteczności klinicznej, wynikające z niewystarczającej liczby badań do wyciągnięcia wniosków (84,5%) i niskiej jakości badań, tj. małych kohort, badań jednośrodkowych, jednoramiennych, nierandomizowanych (53,5%), braku okresu obserwacji do oceny długoterminowych wyników (13%). Inna, częsta bariera związana była z właściwościami technologii: brakiem standaryzacji (51%), niepewnością w zakresie mechanizmów działania (32%), brakiem baz danych badań klinicznych i przedklinicznych (3%). Zwracano także uwagę na: niepewności w zakresie bezpieczeństwa (25%), wątpliwości wynikające z kosztów, wpływu na budżet i kosztowej

¹³³ Senecal, J. B., Metcalfe, K., Wilson, K., Woldie, I., Porter, L. A. (2021). Barriers to translational research in Windsor Ontario: a survey of clinical care providers and health researchers. *Journal of translational medicine*, 19(1), 479. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03097-6>

¹³⁴ op. cit. 100

efektywności (20%), aspekty organizacyjne obejmujące: niepewność translacji T1 (z badań przedklinicznych do badań na ludziach) i T2 (z badań klinicznych na praktykę kliniczną) (32%), obawy logistyczne, wytwórcze (4%) i rentowność modeli biznesowych (4%). Wspominano o obawach z perspektywy pacjenta (8%) i barierach wynikających z regulacji i legislacji (8%)¹³⁵. W publikacji Cousin (2016) podano, że wysoki wskaźnik niepowodzeń w przenoszeniu wyników z fazy przedklinicznej na kliniczną wynika z braku partnera komercyjnego, niewystarczających źródeł finansowania, niezaangażowania grupy badawczej w translację i braku wiedzy w kwestiach regulacyjnych¹³⁶. W publikacji Goldberg (2017) zwrócono uwagę na brak powiązań między badaniami przedklinicznymi i klinicznymi. Nie odnaleziono żadnej grupy badawczej, która uczestniczyłaby w obu rodzajach badań¹³⁷. W przeglądzie systematycznym Smith (2023), obejmującym 13 publikacji (z Australii, Arabii Saudyjskiej, Chin, Danii i Kanady) za najczęściej raportowane bariery w przenoszeniu wyników badań klinicznych do praktyki klinicznej w publicznych szpitalach wśród personelu pielęgniarskiego i pokrewnego wymieniano: brak czasu, brak zdolności (w tym pewności siebie i umiejętności do oceny dowodów naukowych), priorytety kliniczne ograniczające czas na studiowanie badań lub implementację praktyk opartych na dowodach, brak edukacji z zakresu praktyki klinicznej opartej na dowodach i wdrażania strategii naukowych/badań i wiedzy translacyjnej. Wskazywano także na brak poczucia sprawczości (do podnoszenia kwalifikacji, nauczania klinicystów z innych dziedzin o nowych wytycznych lub praktykach opartych o dowody i zmiany postępowania w opiece nad pacjentem), osobiste wartości (mała korzyść w zmienianiu praktyki w oparciu o wyniki badań, brak zainteresowania/chęci do zmiany praktyki według aktualnych zaleceń), brak wyszkolonych liderów w obrębie jednostek intensywnej opieki promujących wykorzystywanie badań translacyjnych w opiece nad pacjentem, wysoką rotację pracowników czy pracę „silosową”¹³⁸.

¹³⁵ Aguilera-Cobos, L., Rosario-Lozano, M. P., Ponce-Polo, A., Blasco-Amaro, J. A., & Epstein, D. (2022). Barriers for the evaluation of advanced therapy medicines and their translation to clinical practice: Umbrella review. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 126(12), 1248–1255. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2022.10.007>

¹³⁶ Cousin M.A., Greenberg A.J., Koep T.H., Angius D., Yaszemski M.J., Spinner R.J., Windebank A.J. The value of systematic reviews in estimating the cost and barriers to translation in tissue engineering *Tissue Eng Part B Rev*, 2016;22 (6), 430-437, 10.1089/ten.TEB.2016.0060

¹³⁷ Goldberg A., Mitchell K., Soans J., Kim L., Zaidi R. The use of mesenchymal stem cells for cartilage repair and regeneration: a systematic review *J Orthop Surg Res*, 2017;12 (1), 39, 10.1186/s13018-017-0534-y

¹³⁸ Smith S, Johnson G (2023) A systematic review of the barriers, enablers and strategies to embedding translational research within the public hospital system focusing on nursing and allied health professions. *PLoS ONE* 18(2): e0281819

6.1 Czynniki organizacyjne

Bariery organizacyjne stanowią najpoważniejszą i najliczniejszą grupę czynników utrudniających prowadzenie badań translacyjnych w Polsce.

Badania translacyjne są złożone i wymagają różnorodnych umiejętności. Pomimo, że organizacje inwestują w programy edukacyjne, różnego rodzaju ułatwienia i zaawansowaną infrastrukturę, stworzenie zrównoważonego, wielodyscyplinarnego zespołu pozostaje wyzwaniem. Współpraca między specjalistami z różnych dziedzin, np.: naukowcami, statystykami, klinicystami, pozwala na wymianę wiedzy i jej najefektywniejsze wykorzystanie w praktyce. W wyniku pracy zespołowej powstaje więcej lepszych pomysłów, a zaangażowanie zespołu w proces podejmowania decyzji optymalizuje przełomy i ogranicza niepowodzenia w porównaniu z pracą jednostki. Coraz częściej zespół badawczy wymaga nie tylko umiejętności związanych z rozwojem technologii, ale także negocjacyjnych, organizacyjnych, zarządzania projektami czy wykazywania przewagi nad konkurencją¹³⁹.

Obecnie żeby przenieść odkrycie na interwencję, którą można zastosować u pacjenta, a następnie w praktyce klinicznej potrzeba specjalistów z ponad 20 odrębnych dziedzin naukowych¹⁴⁰. Niezwykle istotne jest wsparcie ze strony ekspertów w kwestiach regulacyjnych i w procesie komercjalizacji technologii, a także wsparcie ze strony organizacji finansujących, rejestracyjnych, pacjenckich, przemysłu czy prasy¹⁴¹. Współpraca firm farmaceutycznych z publicznymi organizacjami integruje zasoby i ogranicza powielanie wysiłków. Wsparcie partnera komercyjnego zwiększa także szansę na powodzenie badań translacyjnych, szczególnie z fazy przedklinicznej do klinicznej¹⁴². Natomiast zaangażowanie pacjentów i społeczeństwa zwiększa szansę na dostosowanie nowych technologii do rzeczywistych potrzeb. Z tego powodu np. *National Center for Advancing Translational Sciences* (NCATS) w Stanach Zjednoczonych angażuje pacjentów do każdego prowadzonego lub wspieranego przez siebie projektu. Ponadto każdy projekt NCATS uwzględnia

¹³⁹ op. cit. 132

¹⁴⁰ Austin CP., Opportunities and challenges in translational science, Clin Transl Sci. 2021;14:1629–1647

¹⁴¹ op. cit. 135

¹⁴² Ibidem

współpracę z co najmniej jednym partnerem z sektora publicznego, prywatnego i *non-profit*, co pozwala na opracowanie skuteczniejszych i produktywniejszych rozwiązań¹⁴³.

W przeglądzie systematycznym Mayrink (2022) jako najczęstsze czynniki przyspieszające rozwój technologii oraz zmniejszające ryzyko i niepewność w procesie rozwoju innowacji w ochronie zdrowia wskazywano: współpracę interdyscyplinarną, transdyscyplinarną i networking, w tym z przemysłem, wiedzę techniczną i regulacyjną członków zespołu, efektywną komunikację, wartość w postaci perspektywy pacjenta i użytkownika technologii, kliniczną immersję do identyfikowania i oceny niezaspokojonych potrzeb i problemów klinicznych¹⁴⁴.

W Polsce poważne trudności sprawia rekrutacja wykwalifikowanych kadr, zwłaszcza zdolnych do rozwijania ścieżki innowacji w obszarze medycyny translacyjnej, w tym zarządczej. Brak jest efektywnych mechanizmów budowania dużych, interdyscyplinarnych zespołów kierowanych przez naukowca-wynalazcę, zawierających kompetencje zarówno naukowe jak i biznesowe, które są zdolne do tworzenia spółek realizujących projekty translacyjne. Znaczna część obecnie dostępnych form finansowania badań translacyjnych nie pozwala na tworzenie zespołów interdyscyplinarnych o odpowiedniej liczebności, co wymusza konieczność poszerzania kompetencji wynalazcy/naukowca o kompetencje przedsiębiorcy

W Polsce brakuje wysoko wykwalifikowanych kadr zdolnych do rozwijania ścieżki medycyny translacyjnej uwzględniającej innowację i jej wdrożenie.

(brak finansowania pozycji w zespole naukowym dla osób z kompetencjami z zakresu transferu technologii). Niewiele osób w środowisku naukowym jest zainteresowanych inwestycją swojego czasu w rozwój dodatkowych kompetencji biznesowych/translacyjnych kosztem doskonalenia warsztatu naukowego, zwłaszcza wobec istniejących wyzwań i wysokiej konkurencyjności w nauce. System ewaluacji naukowców i jednostek naukowych nie umożliwia i nie zachęca do odejścia od standardowej ścieżki kariery na rzecz badań translacyjnych, co wymaga m.in zmiany strategii publikacyjnej. Obniżenie aktywności publikacyjnej nie jest korzystne dla naukowców zarówno ze względu na wymogi ewaluacyjne i konieczność utrzymania aktywności publikacyjnej w krótkiej perspektywie czasowej (4 lata),

¹⁴³ op. cit. 140

¹⁴⁴ op. cit. 100

jak też ze względu na konieczność publikowania w prestiżowych pismach międzynarodowych, w celu uzyskania rozpoznawalności i wiarygodności u potencjalnych partnerów komercyjnych. W efekcie wiele badań o wysokim potencjale wdrożeniowym nie wchodzi w ścieżkę translacyjną.

Z drugiej strony, konieczność pozyskania partnera biznesowego do grantów na rozwój produktów/usług, będących na wczesnych etapach rozwoju (TRL 2-4) zmniejsza możliwość realnego ubiegania się o finansowanie ze względu na wysokie ryzyko takich projektów i brak zainteresowania ze strony potencjalnych partnerów biznesowych do ponoszenia wysokiego ryzyka. Wskazuj to na potrzebę zmiany paradygmatu i umożliwienie tworzenia multidyscyplinarnych zespołów projektowych kierowanych przez naukowców/wynalazców i zapewniających kompetentne wsparcie w zakresie translacyjnym.

Wiąże się z tym także problem ograniczonych możliwości pozyskiwania grantów na wczesne etapy rozwoju wynalazków (TRL 2-4), uwzględniających wysokie koszty prowadzenia badań biologicznych, ich długofalowy i unikatowy, indywidualny charakter. Brak grantów elastycznych pod względem formalno-organizacyjnym utrudnia podejmowanie badań w zakresie medycyny translacyjnej obarczonych dużym ryzykiem.

Inną istotną barierą jest niska intensywność współpracy naukowców z klinicystami. Jedną z głównych przyczyn tego stanu jest niski priorytet takich badań z perspektywy klinicystów, wynikający z braku odpowiedniej gratyfikacji wynikającej z prowadzenia projektów badawczo-rozwojowych w porównaniu z komercyjnie prowadzonymi badaniami klinicznymi. W rozwoju badań nie pomaga struktura pozioma organizacji biomedycznych, które zorganizowano według obszarów specjalizacji tzw. „silosów”, skupionych wokół odkrycia, często przypadkowego. Może ona powodować problemy komunikacyjne, szczególnie gdy informacja musi być wymieniana między ww. obszarami. Wczesne odkrycia nie są rozwijane w kierunku użyteczności produktu, prawdopodobnie z powodu powielania wysiłków w różnych dyscyplinach. Sieć Badawcza Wczesnego Wykrywania Nowotworów Narodowego Instytutu Nowotworów (ang. *The National Cancer Institute's Early Detection Research Network* – NCI EDRN) promuje podejście pionowe. Pozwala ono na opracowanie, udoskonalenie oraz analityczne i kliniczne zvalidowanie biomarkerów w obrębie jednej

organizacji, w której kilku ekspertów koordynuje wiele dyscyplin, wykorzystując wspólne zasoby i istotność przepływu informacji.

W medycynie translacyjnej należy brać pod uwagę niepewność i ryzyko związane z opracowywaniem leku, wynikające ze złożonej logistyki, wymagającej ciągłego i wielokrotnego podejmowania decyzji przez szerokie grono specjalistów z różnych dziedzin. Decyzje dotyczące dalszego kontynuowania badań powszechnie podejmuje się na podstawie intuicji niż ustrukturyzowanego podejścia. W zarządzaniu projektami bardzo ważna jest analiza ryzyka. Podobnie jak zgodność w podejmowanych decyzjach i oparcie ich o kompletne informacje, bez osobistych uprzedzeń. Wybór projektów z wysokim potencjałem translacyjnym, czy dostosowywanie innowacji do priorytetów instytucjonalnych i lokalnych wskazano jako czynniki przyspieszające rozwój technologii oraz zmniejszające ryzyko i niepewność w procesie rozwoju innowacji w ochronie zdrowia¹⁴⁵.

Procesu współpracy nie ułatwiają ośrodki naukowo-badawcze, które ograniczają dostęp innym do swoich wyników¹⁴⁶. Pomimo tworzenia na świecie unikatowych banków materiału biologicznego, do których naukowcy mogą uzyskać dostęp na potrzeby kolejnych projektów (np. w ramach badania MINDACT)¹⁴⁷, w Polsce odnotowuje się w tym aspekcie niedobory. Chociaż w ostatnich latach powstała sieć biobanków w obrębie europejskiej Infrastruktury Badawczej Biobanków i Zasobów Biomolekularnych BBMRI-ERI, a np. Biobank Łódź w ramach współpracy udostępnia zdeponowane kolekcje materiału biologicznego innym jednostkom badawczym.

Niezwykle istotna jest transparentność prowadzonych badań. Problemem jest, gdy dane z badania, protokół czy inne działania nie są dostępne do weryfikacji czy dalszego wykorzystania przez innych naukowców. W praktykach badawczych powinno się dokonać kilku zmian, które pozwoliłyby na większą transparentność, w tym dostępność do szczegółowej metodyki i protokołu, wyników (a nawet surowych danych), oprogramowania i kodu, które umożliwiłyby ponowną analizę lub powtórzenie wyników. Obecnie większość wyników badań nie może zostać powtórzona, a wiele z nich po powtórzeniu nie ma natychmiastowej użyteczności (choć mogą prowadzić do nowych

¹⁴⁵ op. cit. 100

¹⁴⁶ <https://poradnik-naukowy.gumed.edu.pl/42023.html>

¹⁴⁷ Ibidem

odkryć i korzyści w przyszłości). Niepowtarzalność wyników badań może wynikać z niewłaściwie zaprojektowanego eksperymentu, przeprowadzenia nieodpowiedniej analizy czy zastosowania wątpliwych praktyk badawczych. Idealnie byłoby, aby wyniki badań biomedycznych były klinicznie użyteczne, bez względu na ich ostateczny wynik. „Negatywne” wyniki badań mogą także stanowić wartość, jednak są one często pomijane, niepublikowane. Jest to jeden z opisanych błędów występujących w nauce – stronniczość w publikowaniu tylko pozytywnych wyników badań (ang. *publication bias*). Transparentność, mająca na celu poprawę jakości badań, unikanie duplikowania wysiłków i zrównoważony rozwój wskazywano jako jeden z czynników przyspieszających rozwój technologii oraz zmniejszających ryzyko i niepewność w procesie rozwoju innowacji w ochronie zdrowia¹⁴⁸.

Bariery w prowadzeniu badań translacyjnych wynikają nie tylko z przyczyn naukowych, projektowych i finansowych, ale także z braków w wiedzy i niedostatecznego wynagradzania badaczy. Badania translacyjne powinny być częścią edukacji i rozwoju wszystkich badaczy, którzy powinni się zastanawiać nad praktycznymi możliwościami zastosowania swoich wyników i nawiązywaniem współpracy z interesariuszami. Zmianę w szkoleniu naukowców, które odzwierciedlałyby przyszłe potrzeby systemu ochrony zdrowia wskazywano jako jeden z czynników przyspieszających rozwój technologii oraz zmniejszający ryzyko i niepewność w procesie rozwoju innowacji¹⁴⁹.

Aby integrować wiedzę z różnych obszarów konieczne jest stworzenie multidyscyplinarnych kierunków studiów, które realizowane będą jednocześnie w wielu ośrodkach. Już w trakcie stawiania pierwszych kroków w procesie translacji nowej technologii do kliniki ważna jest współpraca wielobranżowa i szeroki kadr, powołający na ujęcie różnych perspektyw, od perspektywy naukowca / odkrywcy / badacza, poprzez perspektywę klinicysty oraz perspektywę rynku (wytwórców / producentów), na perspektywę regulatorowej kończąc. Wpływ na ostateczny projekt badania i ścieżkę rozwoju konkretnej technologii powinna mieć każda z tych perspektyw. Żeby tak się stało komunikacja między tymi grupami musi być sprawna, a język, którym posługuje się każda z nich musi być zrozumiały dla pozostałych i nie może stanowić hamulca już na początku procesu translacji. Lepsze

¹⁴⁸ op. cit. 100

¹⁴⁹ Ibidem

przygotowanie i szeroka interdyscyplinarna wiedza badaczy potencjalnie zwiększa szansę osiągnięcia sukcesu.

Nie bez znaczenia są także czynniki kulturowe, takie jak: duża konkurencja w środowisku badawczym (np. wyścig o pierwszeństwo w publikacji, czy patentowania), przypisywanie wysokiego indeksu nowościom i ich publikacja w prestiżowych czasopismach. Ocenianie naukowców na podstawie liczby zdobytych grantów i napisanych publikacji, mimo iż jest obiektywnym wskaźnikiem sukcesu, budzi kontrowersje. Z kolei sukces klinicystów mierzony liczbą leczonych pacjentów, powoduje często utratę motywacji do prowadzenia badań i poszukiwania źródeł na ich finansowanie. Taki stan rzeczy zwiększa dystans komunikacyjny pomiędzy badaczami zakresu nauk podstawowych i aplikacyjnych. Brak jest mechanizmów wspierających proces naukowy. Nie motywuje się i nagradza tych, którzy prowadzą istotne badania¹⁵⁰.

Niewystarczające są także inicjatywy strukturalne i edukacyjne wspierające rozbudowę infrastruktury informatycznej i odpowiedniego zaplecza badawczego, dla: repozytoriów materiału biologicznego, biologii obliczeniowej, biostatystyki. Istnieje potrzeba wsparcia badań przedklinicznych przez odpowiednie rozwiązania i narzędzia informatyczne¹⁵¹. Rozwiązania wykorzystujące sztuczną inteligencję mogą pomagać w procesie odkrywania i rozwoju technologii medycznych. Niektóre firmy wykorzystują je np. do poszukiwania nowych leków celowanych, nowych mechanizmów czy innowacyjnych leków pierwszych w grupie. Technologia ta ograniczona jest jednak jakością dostępnych danych. Błędy w nich występujące powodują uzyskanie nieprawidłowych wyników.

W translacji niezwykle istotna jest interoperacyjność i integracja danych, a co za tym idzie dostępność krajowych i międzynarodowych platform. Wyzwaniami związanymi z platformami danych, szczególnie dla ośrodków, które nie mają rozbudowanych zasobów do zbierania i zarządzania mogą być: integracja danych technicznych (np. ze względu na ich różne formaty i strukturę), jakość danych (gromadzonych z różnych instytucji), udostępnianie danych (np. z powodu ciągle ewoluujących umów dotyczących ich udostępniania), odpowiedzialność (np. za naruszenie bezpieczeństwa danych, w tym przez partnerów

¹⁵⁰ op. cit. 132

¹⁵¹ Rządowy Plan Rozwoju Sektora Biomedycznego na lata 2022-2031, Załącznik do uchwały nr 141/2022 Rady Ministrów z dnia 21 czerwca 2022 r

zagranicznych), prywatność (wynikająca ze złożoności przepisów krajowych i międzynarodowych), odkrywanie (wynikające z umów dotyczących własności intelektualnej), zrównoważone finansowanie (np. różnice w zyskach i zwrotach między instytucjami rządowymi a przemysłem)¹⁵².

Dostępne dane (odnoszące się do wszystkich aspektów choroby i leczenia) są ograniczone, podobnie jak czas i zasoby, które zawsze są czynnikami limitującymi rozległe badania. W Polsce na milion mieszkańców przypada 3 badacze, co lokuje nasz kraj na 18 miejscu wśród krajów Unii Europejskiej. W 2019 r. tylko 9 polskich podmiotów naukowych (w porównaniu do 200 niemieckich i 127 francuskich) rozpoczęło projekty badawcze w ramach międzynarodowych badań biomedycznych¹⁵³.

Ważne jest także przyspieszenie procesu adaptacji nowych technologii medycznych. Oszacowano, że średnio upływa 17 lat pomiędzy udowodnieniem skuteczności interwencji, a otrzymaniem jej przez wszystkich pacjentów, którzy mogą odnieść z niej korzyść¹⁵⁴. W związku z tym potrzebne są rozwiązania systemowe, które ułatwiłyby ścieżkę dotarcia nowej technologii do pacjenta.

Istnieje także potrzeba nowych technologii, wykorzystujących dane z rejestrów pacjentów i badań z historyczną grupą opartą o naturalny przebieg choroby, np. w chorobach rzadkich, do identyfikacji cech wspólnych poszczególnych chorób, a przez to przyspieszenie procesu odnajdywania nowych wskazań dla leku. Wzrastająca liczba i różnorodność terapeutyków i typów chorób do przetestowania, a także potrzeba tańszych i wygodniejszych rozwiązań, wymaga dodatkowych projektów badań, które pozwoliłyby na uzyskanie wiarygodnych wyników na mniejszej liczbie pacjentów czy przetestowania wielu interwencji lub wskazań jednocześnie. Potrzebna jest ciągły rozwój i większa realizacja projektów opartych o badania adaptacyjne, pragmatyczne, koszykowe czy parasolowe¹⁵⁵.

Powstające w ostatnich latach w Polsce centra medycyny translacyjnej, np. przy uniwersytetach medycznych, pozwolą na skrócenie czasu od odkrycia do jego

¹⁵² Quintana Y., Challenges to Implementation of Global Translational Collaboration Platforms, *MOJ Proteom Bioinform.* 2015 ; 2(6): 65

¹⁵³ op. cit. 151

¹⁵⁴ op. cit. 140

¹⁵⁵ Ibidem

praktycznego wykorzystania w medycynie, a także pokonanie barier mentalnych i organizacyjnych. Umożliwią one optymalne wykorzystanie zasobów w postaci potencjału naukowo-badawczego (np. integrację rozproszonych zespołów i grup badawczych) i infrastruktury (np. dostępnego sprzętu i aparatury), a także zwiększą konkurencyjność ośrodka, poprawią współpracę z innymi jednostkami naukowo-badawczymi oraz efektywność pozyskiwania środków na projekty naukowo-badawcze i badawczo-wdrożeniowe z różnych źródeł: krajowych i zagranicznych¹⁵⁶.

W przeglądzie systematycznym Smith (2023) wskazano ułatwienia do prowadzenia badań translacyjnych w publicznych szpitalach wśród personelu pielęgniarskiego i pokrewnego. Przywództwo (w tym role liderów i mentorów), edukację i dostęp do zasobów edukacyjnych i edukatorów wskazano jako trzy najważniejsze czynniki, które pomagają w przenoszeniu wyników z badań do praktyki klinicznej. Zwrócono także uwagę na: motywację, czas, współpracę wielodyscyplinarną, kulturę pracy zorientowaną na badania i praktykę opartą na dowodach naukowych. Pozostałymi czynnikami była: motywacja finansowa do prowadzenia badań, szkolenia z wdrażania wytycznych klinicznych, dostęp do pacjenta po zakończeniu badania, aby zobaczyć wpływ wyników badań na jego opiekę, praktyki studenckie jako źródło nowej wiedzy opartej na dowodach z uniwersyteckich programów nauczania. Podsumowując za trzy nadrzędne tematy w prowadzeniu badań translacyjnych uznano: przywództwo (w tym mentorów, ekspertów i liderów w danej dziedzinie badań), umiejętności (wiedzę i umiejętności, wartości w prowadzeniu, zrozumieniu i interpretacji badań) i kulturę organizacyjną (czas, wsparcie kierownictwa, kulturę pracy i pracę zespołową)¹⁵⁷.

6.2 Czynniki finansowe

Średnio firmy farmaceutyczne przeznaczają ponad 14% zysku na badania i rozwój. Wprowadzenie nowego leku na rynek od pomysłu zajmuje ok. 12 lat i jest związane z kosztami przekraczającymi 1 mld €¹⁵⁸. W miarę zaawansowania badania stają się stosunkowo mniej ryzykowne, ale wykładniczo droższe, zwłaszcza w późniejszych etapach

¹⁵⁶ <https://gdansk.naszemiasto.pl/gumed-otworzyl-centrum-medycyny-translacyjnej-zdjecia/ar/c1-5115793>

¹⁵⁷ op. cit. 138

¹⁵⁸ Wpływ na gospodarkę i potencjał rozwoju branży innowacyjnych firm farmaceutycznych w Polsce, INFARMA, Warszawa, czerwiec 2017, wersja 1.0

testów na ludziach. Szacuje się, że badania kliniczne konsumują 60-80% kosztów związanych z wprowadzeniem nowego leku na rynek¹⁵⁹.

Obecne mechanizmy finansowania badań biomedycznych często wspierają tylko małe, krótkookresowe badania, ze względu na szybszy czas ich zakończenia i opublikowania wyników. Chociaż wyniki takich badań często wymagają walidacji na większych kohortach pacjentów i w dłuższych okresach obserwacji, często nie są walidowane, z powodu braku wystarczających środków finansowych¹⁶⁰. Wysoki wskaźnik niepowodzeń w translacji z fazy przedklinicznej do klinicznej wynika m.in. z niewystarczających źródeł finansowania¹⁶¹.

Niechęć do ryzyka jest powszechna zarówno w publicznym, jak i prywatnym sektorze, dlatego badacze, agencje dofinansowujące i firmy wolą pracować na małych podzbiorach chorób i celów niż ponosić ryzyko związane z nowymi celami i obszarami terapeutycznymi.

Różne badania wymagają różnych poziomów zainwestowania, a ich potencjalny zysk może być zmienny. Badania kliniczne są bardzo kosztowne. W większości przypadków korzyści wynikające z badań biomedycznych często rekompensują poniesione koszty. Sugeruje to, że usprawnienie badań poprzez ich zorientowanie na pacjenta (a nie potrzeby badaczy, klinicystów czy sponsorów) może pomóc w ich lepszym prowadzeniu, tym samym eliminując badania niewystarczające do wykazania założonych hipotez, nieprecyzyjne, z niewłaściwymi okresami obserwacji czy punktami końcowymi¹⁶². Rozwój technologii, wiedzy i paradygmatów, które zredukują ryzyko wynikające z eksploracji nowych celów i chorób, zwiększy chęć podmiotów do ich finansowania.

Bariery finansowe wynikają głównie z ograniczonego dostępu do środków na badania i rozwój (np. niedopasowanych do branży pod względem profilu ryzyka i długości cykli inwestycyjnych), niedostosowania finansowania do specyfiki działalności (np. niemożliwość pozyskiwania środków przez start-up'y czy duże przedsiębiorstwa) oraz wysokich kosztów działalności i rozwoju (np. braku dofinansowań do instalacji odnawialnych źródeł energii

¹⁵⁹ Ibidem

¹⁶⁰ op. cit. 140

¹⁶¹ op. cit. 135

¹⁶² op. cit. 132

na poziomie krajowym). Finansowanie jest największą potrzebą rozwojową dla 65% start-upów sektora ochrony zdrowia¹⁶³.

Mimo ogromnego potencjału sektora biotechnologicznego, wspieranego przez liczne instytucje naukowo-badawcze, w 2017 r. wydatki na działania B+R związane z biotechnologią były daleko za wiodącymi rynkami europejskimi. W europejskim rankingu wyników inwestycji w badania i rozwój w przemyśle (ang. *Industrial Research and Development Scoreboard – IRI*), w 2022 r. nie znalazło się żadne polskie przedsiębiorstwo z sektora biotechnologii i farmacji. Z dostępnych raportów tego sektora wynika, że w Polsce brak jest dostępności środków na innowacje we wczesnych fazach rozwoju, a firmy i inwestorzy prywatni wykazują niską skłonność do ryzyka¹⁶⁴.

W przeglądzie systematycznym Mayrink (2022), jako czynniki przyspieszające rozwój technologii oraz zmniejszające ryzyko i niepewność w procesie rozwoju innowacji w ochronie zdrowia wskazywano dostępność regularnych funduszy do utrzymania zespołu badawczego¹⁶⁵. W szczególności, istotnymi czynnikami hamującymi rozwój medycyny translacyjnej w Polsce są bardzo ograniczone możliwości finansowania wczesnych etapów badań translacyjnych, na etapie *proof-of-concept* oraz brak dedykowanych mechanizmów finansowania wczesnych etapów rozwoju technologii medycznych przed powołaniem spółki czy pozyskaniem partnera komercyjnego. Badania takie są kluczowe dla obniżenia ryzyka rozwoju produktu. W obszarze B&R budowaniu interdyscyplinarnych zespołów o wysokich kompetencjach nie służą nierynkowe wynagrodzenia i/lub brak innych zachęt do prowadzenia badań translacyjnych, a także wysokie koszty uzyskania i długoterminowego utrzymania ochrony patentowej w trakcie wieloletniego procesu rozwoju produktów medycznych i ich komercjalizacji.

¹⁶³ op. cit. 151

¹⁶⁴ Ibidem

¹⁶⁵ op. cit. 100

6.3 Czynniki prawne

Istotnym problemem jest brak kompleksowej i spójnej regulacji prawnej dotyczącej medycyny translacyjnej. Przepisy prawa w tym zakresie są rozproszone. Brakuje przejrzystych regulacji umożliwiających pełne wykorzystanie potencjału rynku badań klinicznych, co z kolei ma wpływ na wdrażanie innowacji.

Ponadto Polska nie wprowadza rozwiązań unijnych, które byłyby korzystne dla pacjenta i systemu, np. procedury indywidualnego stosowania produktu leczniczego po zakończonym badaniu klinicznym (ang. *compassionate use*).

Brakuje w Polsce systemowego rozwiązania prawnego, które pozwalałoby na pełne wykorzystanie potencjału medycyny translacyjnej. Można uznać, że w pewnym stopniu hamuje to rozwój tej dziedziny: niepewna, niejasna sytuacja prawna może bowiem zniechęcać badaczy, utrudniać pracę ośrodkom badawczym/klinicznym, a także stanowić barierę dla potencjalnych sponsorów do podejmowania złożonych, wieloetapowych działań.

Jako pewnego rodzaju ograniczenie w pełnym rozwoju medycyny translacyjnej można postrzegać regulacje prawne dotyczące danych osobowych, które stanowią barierę przy wymianie informacji pomiędzy różnymi podmiotami/ośrodkami i które mogą ograniczać możliwość wykorzystania danych po okresie zakończenia badań.

W kontekście przetwarzania danych osobowych w badaniach klinicznych znaczenie mają przede wszystkim: Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych), Dz.U. L 119 z 4.5.2016 [RODO] oraz Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) nr 536/2014 z dnia 16 kwietnia 2014 r. w sprawie badań klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi oraz uchylenia dyrektywy 2001/20/WE, Dz.U. L 158 z 27.5.2014. [Rozporządzenie 536/2014]. Jako że obydwa te akty mają zastosowanie jednocześnie, w celu zapewnienia wytycznych dotyczących spójnego podejścia do ochrony danych w badaniach klinicznych w UE, Europejska Rada Ochrony Danych (EROD) wydała Opinię nr 3/2019 w sprawie pytań

i odpowiedzi dotyczących wzajemnych zależności między rozporządzeniem w sprawie badań klinicznych a ogólnym rozporządzeniem o ochronie danych (RODO).

Według EROD wszystkie operacje przetwarzania związane z konkretnym protokołem badania klinicznego w całym okresie objętym tym protokołem należy rozumieć jako pierwotne wykorzystanie danych pochodzących z badań klinicznych [Motywy 156 i 161 RODO].

EROD w Opinii wskazuje na konieczność rozróżnienia dwóch głównych kategorii czynności przetwarzania – w szczególności operacje przetwarzania związane wyłącznie z działalnością badawczą należy odróżnić od operacji przetwarzania związanych z celami dotyczącymi ochrony zdrowia. W zależności od kategorii, zastosowanie mogą mieć następujące podstawy prawne przetwarzania danych osobowych:

- art. 6 ust. 1 lit. c) RODO w zw. z art. 9 ust. 2 lit. i) lub j) RODO – czynności przetwarzania związane z wiarygodnością i bezpieczeństwem, które wynikają bezpośrednio z obowiązków prawnych administratora – „*przetwarzanie danych osobowych jest niezbędne do wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na administratorze*”, a w przypadku szczególnych kategorii danych – gdy jest niezbędne ze względów związanych z interesem publicznym w dziedzinie zdrowia publicznego, przetwarzanie jest niezbędne do celów archiwalnych w interesie publicznym, do celów badań naukowych lub historycznych lub do celów statystycznych, zaś w odniesieniu do innych niż w/w czynności przetwarzania (operacje przetwarzania związane wyłącznie z działalnością badawczą) istnieją trzy alternatywne podstawy przetwarzania danych osobowych (należy rozważyć wszystkie okoliczności badania i konkretną czynność przetwarzania przed wyborem określonej podstawy):
 - art. 6 ust. 1 lit. e) w związku z art. 9 ust. 2 lit. i) lub j) RODO – zadanie realizowane w interesie publicznym,
 - art. 6 ust. 1 lit. f) w związku z art. 9 ust. 2 lit. j) RODO – prawnie uzasadnione interesy administratora,
 - art. 6 ust. 1 lit. a) i art. 9 ust. 2 lit. a) RODO – w szczególnych okolicznościach, w przypadku spełnienia wszystkich warunków, wyraźna zgoda osoby, której dane dotyczą.

Przetwarzanie danych osobowych na podstawie świadomej zgody wymaga zachowania szczególnych wymogów.

Biorąc pod uwagę warunki uzyskania świadomej zgody w rozumieniu RODO oraz możliwe do zaistnienia konsekwencje oparcia się na tej podstawie przetwarzania danych osobowych (np. w przypadku wycofania zgody), należy uznać, że stosowanie tej podstawy prawnej może negatywnie wpływać na rozumienie stosowanych zasad przetwarzania danych osobowych przez osoby, których dane dotyczą, jak również w dalszej kolejności na bezpieczeństwo prowadzenia badań i nienaruszalność uzyskanych wyników. Zalecane jest oparcie się na innych niż zgoda podstawach prawnych.

W przypadku gdy pozyskano od pacjenta/uczestnika zgodę na przetwarzanie jego danych osobowych w konkretnym, określonym celu (realizacji konkretnego badania, eksperymentu), jego dane muszą być przetwarzane wyłącznie w tych celach, które obejmowała pierwotna zgoda. W praktyce może to okazać się barierą spowalniającą procesy wymiany danych pomiędzy ośrodkami lub nawet pomiędzy danym ośrodkiem a pacjentem. Wykorzystanie danych pacjentów w celach innych niż te wskazane w pierwotnej zgodzie teoretycznie jest możliwe, jednak pod warunkiem spełnienia określonych przesłanek¹⁶⁶, co w praktyce może być niemożliwe do osiągnięcia. W celu zmiany celu przetwarzania tych danych, administrator musi wówczas poinformować osobę, której dane osobowe są przetwarzane, że zamierza zmienić cel przetwarzania jego danych oraz uzyskać nową zgodę na przetwarzanie danych osobowych w nowym celu niż cel pierwotny¹⁶⁷. W praktyce przeprowadzenie takiej procedury może okazać się niemożliwe. Niekiedy niemożliwe będzie bowiem dotarcie do konkretnego pacjenta czy nawet zidentyfikowanie go, ponadto jest to niebywale czasochłonne – biorąc pod uwagę ilość danych przetwarzanych w procesach medycyny translacyjnej – może paraliżować podejmowane działania badawcze.

Z w/w powodów pożądane jest oparcie się na innych niż zgoda podstawach przetwarzania danych osobowych, jak również skorzystanie z możliwości pozyskiwania od uczestników

¹⁶⁶ Art. 5 ust. 1 lit. b RODO: “(...) dalsze przetwarzanie do celów archiwalnych w interesie publicznym, do celów badań naukowych lub historycznych lub do celów statystycznych nie jest uznawane w myśl art. 89 ust. 1 za niezgodne z pierwotnymi celami”. Dopuszczalne jest zatem dalsze przetwarzanie danych osobowych w celach wskazanych w tym przepisie. Jednakże nie zwalnia to administratora danych osobowych z obowiązków informacyjnych.

¹⁶⁷ Art. 13 ust. 3 RODO.

badania klinicznych/eksperymentów medycznych tzw. szerokiej zgody na podstawie art. 28 ust. 2 Rozporządzenia 536/2014 (zgoda udzielona poza protokołem badania klinicznego / eksperymentu medycznego, w ramach projektów naukowo-badawczych):

„bez uszczerbku dla dyrektywy 95/46/WE [obecnie RODO], sponsor może, w momencie, gdy uczestnik lub wyznaczony zgodnie z prawem przedstawiciel wyraża świadomą zgodę na udział w badaniu klinicznym, poprosić uczestnika lub w przypadku gdy uczestnik nie jest w stanie udzielić świadomej zgody, jego wyznaczonego zgodnie z prawem przedstawiciela, o wyrażenie zgody na wykorzystywanie jego danych poza protokołem badania klinicznego wyłącznie do celów naukowych. Tę zgodę uczestnik lub jego wyznaczony zgodnie z prawem przedstawiciel może w dowolnym momencie wycofać. Badania naukowe, na potrzeby których wykorzystuje się dane poza protokołem badania klinicznego, prowadzi się zgodnie z mającym zastosowanie prawem dotyczącym ochrony danych.”

Chodzi zatem o oświadczenie woli pacjenta lub uczestnika badania klinicznego / eksperymentu medycznego (lub jego przedstawiciela ustawowego) na wykorzystanie jego danych do przyszłych, szeroko zdefiniowanych badań naukowych, przy czym osoba udzielająca takiej szerokiej zgody nie precyzuje ani konkretnych projektów naukowych w ramach, których dane miałyby zostać wykorzystane, ani jaki podmiot badania te będzie prowadził, czy też jaka będzie nazwa i czas trwania takiego badania.

Możliwość stosowania szerokiej zgody została przewidziana także w pkt. 33 preambuły RODO, zgodnie z którym *„w momencie zbierania danych często nie da się w pełni zidentyfikować celu przetwarzania danych osobowych na potrzeby badań naukowych. Dlatego osoby, których dane dotyczą, powinny móc wyrazić zgodę na niektóre obszary badań naukowych, o ile badania te są zgodne z uznanymi normami etycznymi w zakresie badań naukowych. Osoby, których dane dotyczą, powinny móc wyrazić zgodę tylko na niektóre obszary badań lub elementy projektów badawczych, o ile umożliwia to zamierzony cel”*.

Na podstawie szerokiej zgody mogą być pozyskiwane zarówno dane z badań klinicznych, eksperymentów medycznych, jak i z dokumentacji medycznej (możliwość udostępniania dokumentacji medycznej na podstawie zgody pacjenta wynika wprost z art. 26 ust. 1 i nast. Ustawy o prawach pacjenta). Uzasadnione jest przyjęcie, że może ona stanowić podstawę prawną dla pozyskiwania i przetwarzania danych osobowych uczestników badań

klinicznych/eksperymentów medycznych poza protokołem w ramach projektów naukowo-badawczych zarówno przez podmiot, który prowadzi pierwotne badanie/eksperyment i pozyskuje szeroką zgodę, jak i przez inne podmioty, którym dane zostaną przekazane na podstawie szerokiej zgody. Taka szeroka zgoda powinna być udzielona zgodnie z wymogami dla świadomej zgody na udział w badaniu klinicznym/eksperymentem medycznym.

Ustawa o badaniach klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi z dnia 9 marca 2023 r. wprowadziła (w art. 8) możliwość ograniczenia stosowania niektórych przepisów rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE [RODO] – jeżeli jest prawdopodobne, że prawa określone w tych przepisach uniemożliwią lub poważnie utrudnią realizację celów badania klinicznego będącego badaniem naukowym, i jeżeli ograniczenia te są konieczne do realizacji tych celów. Niewątpliwie w pewnym zakresie ułatwi to prowadzenie badań klinicznych i pozwoli uniknąć pewnych ryzyk wynikających na przykład z wycofania przez pacjentów zgód czy usunięcia danych ich dotyczących. Możliwość ograniczenia dotyczy następujących praw: prawo do informacji oraz dostępu do danych osobowych (art. 15), prawo do sprostowania danych (art. 16), prawo do żądania ograniczenia przetwarzania danych (art. 18), prawo do wniesienia sprzeciwu (art. 21). Jak wskazano powyżej, ograniczenie praw do ochrony danych osobowych może być stosowane wyłącznie, w przypadku, gdy prawa określone w tych przepisach uniemożliwią lub poważnie utrudnią realizację celów badania klinicznego będącego badaniem naukowym oraz jeżeli wyłączenia te są konieczne do realizacji tych celów.

Problemem w kontekście medycyny translacyjnej jest również brak rozwiązań prawnych odnoszących się do korzystania z dużych wolumenów danych, (ang. big data). Pożądane jest ustanowienie ram zarządzania takimi danymi i eksploracji danych na poziomie organizacyjnym, jak również zapewnienie ścieżek audytu i bezpieczeństwa danych.

Barierą w rozwoju medycyny translacyjnej są kwestie finansowania. Pożądane byłoby między innymi stworzenie większych niż obecnie możliwości finansowania ze środków publicznych i określenie zasad dofinansowania. Jednocześnie należy dostrzec, że obowiązujące w Polsce

prawo podatkowe przewiduje ulgę podatkową dla przedsiębiorstw na działalność badawczo-rozwojową. Istotne jest, że z ulgi mogą skorzystać zarówno przedsiębiorcy polscy, jak i zagraniczni, inwestujący w Polsce i podejmujący ryzyko związane z innowacyjnymi badaniami, również w zakresie medycyny translacyjnej. Instrument ten jest niezwykle korzystny, jednakże w praktyce nadal rzadko wykorzystywany. Być może celowe byłoby przeprowadzenie wśród przedsiębiorców działań informacyjnych i instruktażowych w zakresie w/w ulgi B+R.

Istotnym aspektem w medycynie translacyjnej są prawa własności intelektualnej do wyników badań, a także ich komercjalizacja. Regulacje w tym zakresie są rozproszone i w większości odnoszą się do niekomercyjnych badań/projektów naukowych – na przykład ustawa o badaniach klinicznych produktów leczniczych stosowanych u ludzi odnosi się do tego w art. 5-7. Z kolei ustawa z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne oraz rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 maja 2012 r. w sprawie Dobrej Praktyki Klinicznej wskazują, że własność wyników badań klinicznych (dotyczy to zarówno komercyjnych, jak i niekomercyjnych badań klinicznych) przysługuje sponsorowi, który może przenieść własność całości lub części danych albo prawa do dysponowania całością lub częścią danych związanych z badaniem klinicznym na inny podmiot na drodze pisemnej umowy. Ograniczenia w zakresie wykorzystywania i dysponowania dotyczą danych uzyskanych w niekomercyjnych badaniach klinicznych, tzn. wówczas, gdy właścicielem danych uzyskanych w trakcie badania klinicznego jest sponsor będący uczelnią lub inną placówką naukową, badaczem, organizacją badaczy. W założeniu takie badania i ich wyniki służą celom poznawczym, naukowym, niekomercyjnym i mogą być upowszechnione np. w publikacjach naukowych. Nie mogą natomiast być wykorzystane w celach marketingowych lub na potrzeby dokonania zmian w istniejącym pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego. Problematiczne mogą być sytuacje, w których wyniki badań są uzyskiwane w ramach wspólnej działalności badawczej. Może pojawić się wówczas problem pierwszeństwa ich publikacji, wspólnej komercjalizacji czy wykorzystania w dalszych badaniach. Wymusza to na podmiotach podjęcie określonych środków prawnych, co w praktyce może spowalniać postęp prac badawczych/naukowych. Ponadto sytuacje sporne z pewnością nie są pożądane w procesach medycyny translacyjnej i należy minimalizować ryzyko ich powstania.

Zasady dotyczące zarządzania i komercjalizacji wyników działalności naukowej na uczelniach określa ustawa z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce oraz ustawa o instytutach badawczych z dnia 30 kwietnia 2010 r. o instytutach badawczych (dot. instytutów badawczych nadzorowanych przez ministra zdrowia). Regulacje te nie dotyczą jednak przypadków, gdy działalność naukowa, która doprowadziła do stworzenia wyników, była prowadzona przez jednostki inne niż objęte zakresem w/w ustaw, lub na przykład na podstawie finansowania ze źródeł zewnętrznych. W takich przypadkach zazwyczaj kwestie komercjalizacji są przedmiotem negocjacji pomiędzy zainteresowanymi podmiotami. Można przypuszczać, że ujednoczenie tych kwestii w ramach procedur / procesów objętych medycyną translacyjną usprawniłoby procedowanie kwestii formalnych i umożliwiłoby skupienie się na kwestiach naukowo badawczych.

Jak wskazano powyżej, regulacje prawne dotyczące zagadnień istotnych z punktu widzenia medycyny translacyjnej są rozproszone. Pożądane byłoby stworzenie systemowego, ustrukturyzowanego rozwiązania, zbudowanie struktury organizacyjnej z przejrzystymi zasadami prawnymi.

6.4 Analiza SWOT

Tabela 2 przedstawia informacje stanowiące mocne i słabe strony, szanse i zagrożenia wynikające z badań translacyjnych.

Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> • Poszerzanie wiedzy dotyczącej mechanizmów chorób. • Poszukiwanie możliwości zastosowania nowej wiedzy w badaniach przedklinicznych i klinicznych. • Wytwarzanie znaczących i użytecznych wyników. • Rozwój nowych możliwości diagnostycznych i terapeutycznych. • Możliwość wprowadzenia nowych technologii do wytycznych klinicznych i praktyki klinicznej. • Ocena wyników i skuteczności klinicznej technologii w populacji (np. w analizach kosztów-korzyści, badaniach obserwacyjnych i programach ewaluacyjnych). • Dostęp pacjenta do nowoczesnych technologii medycznych. • Współpraca interdyscyplinarna między specjalistami i interesariuszami. • Szybsze i skuteczniejsze odkrycie i rozwój nowych technologii medycznych w związku z zastosowaniem nowoczesnych rozwiązań.
Słabe strony	<ul style="list-style-type: none"> • Wysoka niepewność powodzenia badań translacyjnych (szczególnie w przekładalności wyników badań przedklinicznych na kliniczne). • Wysokie koszty i długi czas oczekiwania na ostateczne efekty. • Nieprawidłowości metodyczne w projektowaniu i prowadzeniu badań translacyjnych. • Brak przejrzystości w prowadzeniu badań translacyjnych. • Niechęć do dzielenia się z innymi swoimi wynikami badań. • Niesprzyjająca struktura organizacyjna do prowadzenia badań translacyjnych. • Brak zwinności w zarządzaniu projektami i organizacją. • Wysoka konkurencja w środowisku badawczym. • Brak mentoringu, przywództwa. • Trudności w komunikacji i współpracy interdyscyplinarnej, wynikające np. z braku czasu i zaangażowania.



	<ul style="list-style-type: none">• Niewystarczające zasoby finansowe, ludzkie oraz brak optymalizacji dostępnych zasobów i infrastrukturalnych.• Dostępne mechanizmy finansowania niedostosowane do rzeczywistych potrzeb twórców, wytwórców i odbiorców.• Brak systemu edukacyjnego i doszkalającego, wspierającego rzeczywiste potrzeby systemu ochrony zdrowia, w tym pacjentów.• Niewystarczająca wiedza (np. w zakresie regulacji prawnych i komercjalizacji wyników) i brak ciągłości uczestnictwa zespołu badawczego w całym procesie translacji.
Szanse	<ul style="list-style-type: none">• Skuteczniejsza i bezpieczniejsza diagnostyka i leczenie pacjentów.• Dostęp do nowoczesnych technologii medycznych.• Poprawa zdrowia społeczeństwa (pod względem długości i jakości życia),• Optymalizacja kliniczna technologii medycznych w wytycznych i praktyce klinicznej.• Optymalizacja kosztowo-efektywna technologii w systemie ochrony zdrowia.• Redukcja kosztów pośrednich występowania choroby (np. w związku z poprawą produktywności w wyniku efektywnego leczenia).• Możliwość wymiany informacji i współpracy z ekspertami z różnych dziedzin.• Rozwój nowoczesnych metod i technologii przyspieszających i optymalizujących proces translacji.• Wzrost przejrzystości w prowadzeniu badań translacyjnych.• Rozwój krajowych i międzynarodowych repozytoriów materiału biologicznego i platform do wymiany informacji.• Tworzenie kultury pracy zorientowanej na badania.• Promowanie wysokiej jakości badań o znaczącym wpływie na system ochrony zdrowia.• Wsparcie organizacyjne i systemowe w prowadzeniu badań translacyjnych.• Rozwój innowacyjnych programów szkoleniowych i edukacyjnych.



	<ul style="list-style-type: none">• Dostosowanie istniejących i nowych programów dofinansowywania badań translacyjnych do rzeczywistych potrzeb rynku.• Rozwój krajowych i międzynarodowych centrów medycyny translacyjnej (w tym obejmujących badania podstawowe i przedkliniczne).• Rozwój współpracy międzynarodowej.
Zagrożenia	<ul style="list-style-type: none">• Ograniczone środki finansowe na kontynuowanie badań translacyjnych.• Ograniczone zasoby ludzkie i materialne do rozwoju badań translacyjnych.• Wysokie koszty i ryzyko niepowodzenia badań.• Niewłaściwe zarządzanie, niewystarczające środki finansowe i niekonkurencyjne wynagrodzenia do utrzymania wyszkolonych pracowników.• Trudności w prowadzeniu badań wynikające z kryzysów gospodarczych czy pandemii.

7. Cele strategiczne i szczegółowe Planu Rozwoju Medycyny Translacyjnej

ABM w ramach Strategii Medycyny Translacyjnej na lata 2024–2036 tworzy organizacyjne i finansowe warunki dla wdrożenia nowoczesnego i uzasadnionego merytorycznie programu badań translacyjnych, zgodnie z następującymi celami:

1. Cel strategiczny: Rozwój wysokiej jakości, ogólnopolskich badań translacyjnych

Agencja Badań Medycznych planuje finansowanie badań aplikacyjnych, przedklinicznych oraz badań klinicznych wczesnych faz (w tym eksperymentów), które zostaną przedstawione w sposób perspektywiczny tj., dla których zostanie opracowany plan rozwoju technologii medycznej, testu diagnostycznego, lub nowego panelu markerów prognostycznych w stopniu adekwatnym do poziomu gotowości technologicznej innowacji deklarowanej w projekcie, czyli projektów spełniających kryteria badań translacyjnych wg przyjętej definicji.

1.1 **Cel szczegółowy:** Finansowanie i wspieranie projektów badawczo-rozwojowych (TransMED SEED)

1.2 **Cel szczegółowy:** Stymulowanie rozwoju nowych technologii medycznych ze szczególnym uwzględnieniem technologii nielekowych poprzez cykliczną weryfikację postępów w projektach w obszarach: klinicznym, technologicznym, biznesowym i regulacyjnym

2. Cel strategiczny: Wsparcie transferu własności intelektualnej i nowych technologii medycznych z polskich ośrodków naukowo-badawczych do gospodarki

Koncentrując się na przełożeniu badań podstawowych na praktykę kliniczną ABM postuży się następującymi celami szczegółowymi:

2.1 **Cel szczegółowy:** Dofinansowanie i wspieranie projektów wdrożeniowych (TransMED SPIN)

2.2 **Cel szczegółowy:** Stymulowanie rejestracji i wdrożenia technologii medycznych poprzez cykliczną weryfikację postępów w projektach w obszarach: klinicznym, technologicznym, biznesowym i regulacyjnym

3. Cel strategiczny: Rozwój współpracy i edukacji w obszarze medycyny translacyjnej

Cel zakłada zbudowanie szeroko pojętych mechanizmów rozwoju medycyny translacyjnej poprzez:

- 3.1 **Cel szczegółowy:** Stworzenie interdyscyplinarnej Platformy TransMED do celów komunikacyjno-szkoleniowych
- 3.2 **Cel szczegółowy:** Realizowanie programów akceleryjnych dla potencjalnych wnioskodawców konkursów TransMED SEED oraz TransMED SPIN
- 3.3 **Cel szczegółowy:** Wspieranie szerokiej współpracy krajowej i międzynarodowej służącej rozpowszechnianiu wyników badań translacyjnych i wypracowanych dobrych praktyk oraz promowaniu kultury otwartości, dzielenia się i przejrzystości

8. Realizacja i monitorowanie Planu

Plan Rozwoju Medycyny Translacyjnej na lata 2024-2036 ma przede wszystkim na celu wprowadzenie do systemu ochrony zdrowia ścieżki pozwalającej na sprawne wdrożenie odkryć, które są podstawą innowacyjnej diagnostyki i terapii.

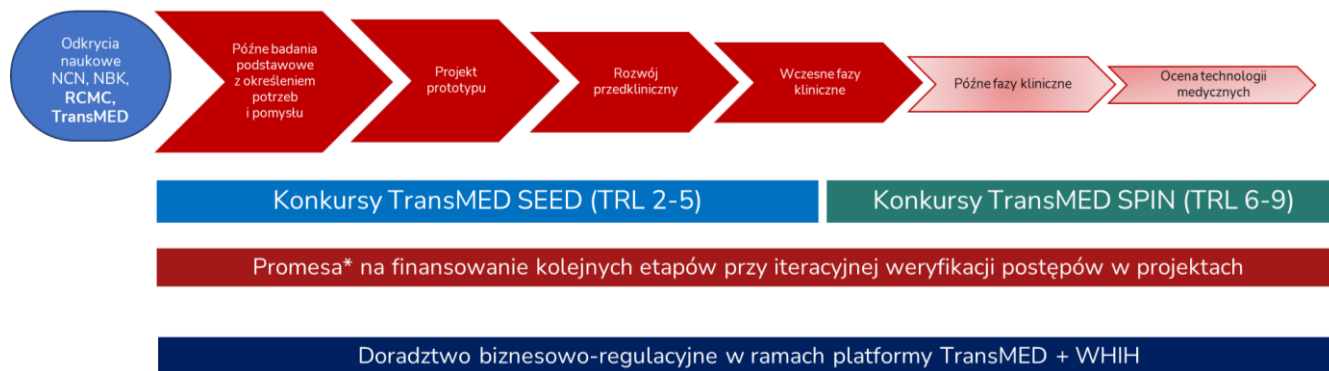


Figura 1 Poglądowy schemat realizacji Planu z perspektywy cyklu życia projektu translacyjnego

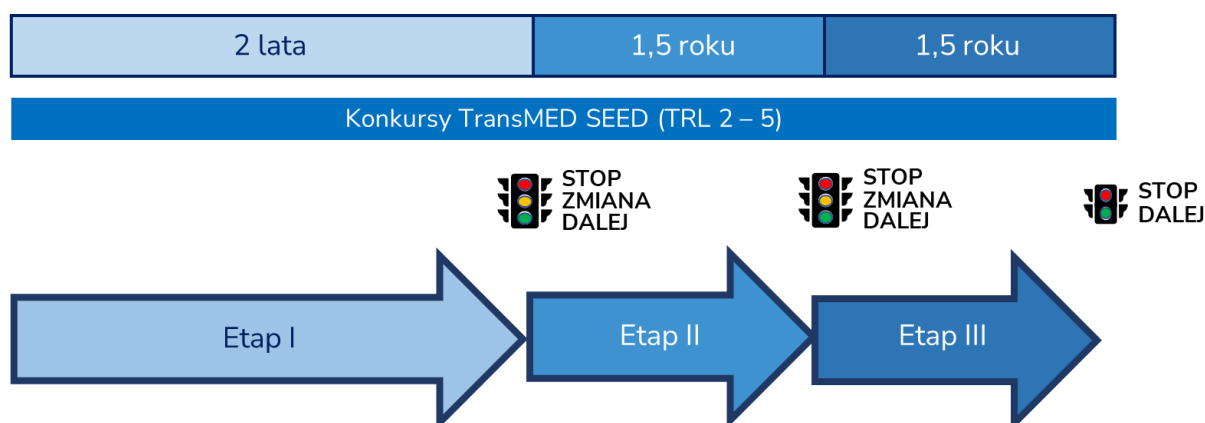
8.1 Działania określające cel strategiczny nr 1

W dążeniu do realizacji niezaspokojonych potrzeb medycznych i rozwiązania największych wyzwań stojących obecnie przed opieką zdrowotną, ABM będzie wspierać projekty ze szczególnym uwzględnieniem obszarów takich jak: choroby nowotworowe, choroby neurodegeneracyjne, choroby układu krążenia oraz choroby metaboliczne, w tym również choroby rzadkie z obszarów, które nie zostały wymienione.

Realizacja celu będzie się odbywać poprzez ogłaszanie konkursów na wykonanie projektów badawczo-rozwojowych (**TransMED SEED**). Ten etap będzie obejmował finansowanie badań aplikacyjnych, przedklinicznych i wczesnych faz klinicznych (**TRL2 do TRL5; badania aplikacyjne – przedkliniczne – kliniczne do fazy IIa**). Badania prowadzone w ramach konkursów TransMED SEED będą miały charakter niekomercyjny.

ABM w ogłaszanych konkursach założy konieczność przeprowadzenia analiz ryzyka na etapie prototypowania – pomysły i innowacyjne technologie medyczne na wczesnym etapie rozwoju będą prototypowane oraz testowane w częstych iteracjach w celu weryfikacji funkcjonalności i jakości zaspokajania potrzeb klinicznych. Przyjęty system będzie wymagał już na wczesnym etapie badań współpracy z praktykami klinicznymi.

Projekty z obszaru nielekowych technologii medycznych będą mogły ubiegać się o dofinansowanie na kolejne 10 lat. W tym okresie przewiduje się finansowanie projektów TransMED SEED maksymalnie przez 5 lat. **Projekty będą podlegać cyklicznej weryfikacji zasadności realizacji w interwałach: 2 lata i 1,5 roku.** Działania w projektach będą podlegały rewizji pod kątem założonego planu rozwoju przyjętego/utworzonego dla danej technologii ze skutkiem podjęcia decyzji o dalszym kierunku realizacji i dalszym finansowaniu. Ze względu na dłuższą perspektywę czasową i wyższy budżet niezbędny do skutecznego wdrożenia produktów leczniczych od wczesnych faz gotowości technologicznej w porównaniu z pozostałymi technologiami medycznymi, **propozycje projektów w obszarze technologii lekowych będą podlegały bardziej restrykcyjnym wymaganiom merytorycznym na poziomie konkursów Transmed SEED.** Beneficjenci konkursów TransMED SEED, którzy pomyślnie przejdą wszystkie etapy realizacji projektu, będą zapraszani do startowania w konkursach TransMed SPIN, umożliwiając utrzymanie ciągłości finansowania wdrażania i komercjalizacji innowacyjnych technologii.



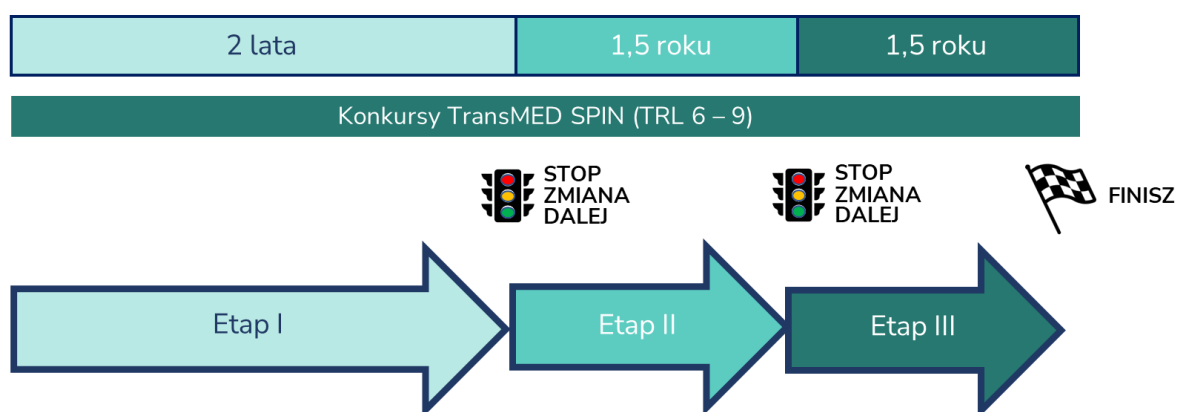
W ramach realizacji projektów TransMED SEED ważnym aspektem będzie wykorzystanie już istniejących krajowych i zagranicznych platform danych, które pozwolą zniwelować problem potencjalnego niedostatku danych, w tym platform danych rozwijanych w ramach Sieci Centrów Medycyny Cyfrowej. Rozwój platform o dodatkowe funkcjonalności umożliwi modelowanie i symulację zarówno procesów fizjologicznych, jak i chorobowych oraz ocenę wpływu badanych substancji i interwencji na procesy zachodzące w organizmie. Równie ważnym czynnikiem, jak pozyskiwanie informacji ze wspólnych platform danych będzie wykorzystanie rozproszonego potencjału infrastrukturalnego poprzez stworzenie systemów współpracy wielośrodkowej pozwalającej na budowanie wspólnego zaplecza technicznego (w rozumieniu wykonywania określonych badań w już istniejących, dobrze wyposażonych ośrodkach), udostępnianie i utrzymywanie wysokiej jakości infrastruktury umożliwiającej przeprowadzanie wielośrodkowych badań z uwzględnieniem podziału kompetencji i możliwości technicznych. Prace badawcze prowadzone w szeroko zakrojonej współpracy będą miały większe szanse rozwoju opracowywanych technologii. ABM planuje dalszy rozwój potencjału infrastrukturalnego i badawczego w zakresie analiz i zbierania danych medycznych, ze szczególnym uwzględnieniem danych multiomicznych, w ramach dedykowanego Planu Rozwoju Medycyny Cyfrowej.

8.2 Działania określające cel strategiczny nr 2

Zgodnie z ideą dziesięcioletniej perspektywy finansowania udzielanej przez ABM na rozwój produktów medycyny translacyjnej Beneficjenci konkursów SEED oraz podmioty nieuczestniczące z konkursie ABM, lecz o porównywalnej gotowości organizacyjnej

i technologicznej będą mogli ubiegać się o dofinansowanie dalszych etapów rozwoju w konkursach o charakterze wdrożeniowym – konkursach **TransMED SPIN**. Etap wdrożeniowy obejmie dofinansowanie innowacji zaawansowanych technologicznie (**TRL6 do TRL9; badania kliniczne od fazy IIb do IV**). Beneficjenci komercyjnych konkursów TransMED SPIN będą zobligowani do wdrożenia technologii medycznej, a badania kliniczne wykonywane w ramach ich realizacji będą badaniami komercyjnymi.

Usprawnienie ścieżki wdrożeniowej będzie zależeć od wypracowania wytycznych/zestawu dobrych praktyk dotyczących sposobu współpracy środowiska naukowego, klinicznego i biznesowego, wyceny własności intelektualnej i transferu wiedzy poszerzanej na kolejnych etapach badań do praktyki klinicznej. Opracowanie w ramach Planu rozwoju skutecznych modeli współpracy z partnerami z sektora prywatnego w celu rozwoju technologii translacyjnych ma szansę przynieść znaczne korzyści dla pacjentów w postaci szybszej diagnostyki, precyzyjnych i mniej inwazyjnych terapii oraz większego ich spersonalizowania. Finansowanie projektów TransMED SPIN obejmować będzie okres maksymalnie 5 lat. **Projekty będą podlegały cyklicznej weryfikacji w interwałach – 2 lata i 1,5 roku.** Po każdym założonym okresie, działania w projektach będą podlegały weryfikacji w celu ewentualnego usprawnienia założonego planu rozwoju przyjętego dla danej technologii ze skutkiem podjęcia decyzji o dalszym dofinansowaniu.



Stworzenie w ramach realizacji projektów TransMED SPIN wytycznych/zestawu dobrych praktyk dotyczących wyceny własności intelektualnej oraz ułatwienia i przyspieszenia transferu wiedzy do gospodarki/praktyki klinicznej pozwoli na opracowanie skutecznej ścieżki wdrożeniowej dla produktów medycyny translacyjnej w przyszłości.

8.3 Działania określające cel strategiczny nr 3

Efekty realizacji Planu Rozwoju Medycyny Translacyjnej przyczynią się do znaczącego wzrostu inicjatyw międzynarodowych, a co za tym idzie zwiększenia prestiżu krajowych ośrodków medycyny translacyjnej zarówno w zakresie badań naukowych, jak i prac badawczo-rozwojowych.

W celu kompleksowego wsparcia współpracy i edukacji w obszarze medycyny translacyjnej zostanie utworzona **Platforma Komunikacyjno-Edukacyjna TransMED**, której prace będą koordynowane przez ABM. W ramach Platformy powstanie sieć zasobów osobowych i technologicznych, którą stworzą jednostki wyrażające chęć współpracy i realizacji multidyscyplinarnych projektów. Platforma stanie się również źródłem informacji na temat zagadnień z dziedziny medycyny translacyjnej i aspektów z nią związanych w odniesieniu do działań podejmowanych na arenie międzynarodowej i na terenie Polski.

Platforma będzie **przestrzenią komunikacyjną** dostępną dla szerokiego grona interesariuszy, m.in.:

- Przedstawicieli polskich i zagranicznych jednostek naukowych deklarujących badania z zakresu medycyny translacyjnej,
- ekspertów z zakresu medycyny translacyjnej, rozwoju biznesowego, regulacyjnego, PWI,
- przedstawicieli funduszy inwestycyjnych, aniołów biznesu, prywatnych inwestorów
- młodych naukowców i klinicystów z aspiracjami translacyjnymi,
- przedstawicieli organizacji pacjenckich
- przedstawicieli firm i start-upów gotowych na rozwijanie swojej działalności w obszarze badań translacyjnych.

Dodatkowo, dzięki wyodrębnieniu grupy laureatów konkursów ogłaszanych w ramach Strategii TransMED, Platforma będzie zrzyszczać osoby o unikatowej wiedzy zdobytej na bazie doświadczeń. Wpłynie to zarówno na polepszenie założeń kolejnych konkursów realizowanych przez ABM, jak i pozwoli na wymianę doświadczeń pomiędzy interesariuszami oraz na konsolidację krajowego środowiska medycyny translacyjnej, dając przestrzeń na skuteczne przełożenie wiedzy technicznej i klinicznej na realne rozwiązania i wdrożenia.

Platforma będzie ponadto przestrzenią do **organizowana i finansowania działalności edukacyjnej z zakresu medycyny translacyjnej** – szkoleń, warsztatów, programów edukacyjnych (np. zagraniczne studia podyplomowe, staże, wyjazdy studyjne) dla Beneficjentów konkursów medycyny translacyjnej.

Działania komunikacyjno-edukacyjne Platformy będą realizowane zarówno **w formie wirtualnej** (strona internetowa, spotkania/warsztaty/sympozja zdalne), jak **również w formie stacjonarnej** (spotkania/warsztaty/sympozja stacjonarne).

Dla zwiększenia prawdopodobieństwa powodzenia realizacji projektów na wczesnych fazach gotowości technologicznej oraz zmniejszenia obaw przed współpracą z firmami doradczymi, ABM będzie ponadto realizować w ramach Platformy TransMED cykle przygotowawcze (Akceleratory) dla potencjalnych wnioskodawców konkursów SEED. Głównym zadaniem programu będzie przygotowanie potencjalnych wnioskodawców do opracowania prawidłowych założeń projektowych do konkursów SEED, szczególnie pod kątem aspektów biznesowych oraz prawnych związanych z rejestracją produktów lub prowadzeniem badań klinicznych (w zależności od posiadanej wiedzy potencjalnego wnioskodawcy). W ramach działalności Platformy będą również organizowane cykle mentoringowe poprzedzające konkursy SPIN. Mentoring będzie organizowany wspólnie z osobami/jednostkami zaangażowanymi w projekt Warsaw Health Innovation Hub. Celem tych spotkań będzie wymiana doświadczeń związanych z komercjalizacją i wdrażaniem technologii medycznych.

8.4 Monitorowanie realizacji Planu

Monitorowanie realizacji planu realizowane jest poprzez wdrożenie wskaźników zarówno na poziomie osiągnięcia celów strategicznych, jak i na poziomie realizacji projektów. Realizacja planu będzie odbywać się poprzez monitorowanie poszczególnych wskaźników jakościowych i ilościowych (podstawowych i prospektywnych) wymienionych w Tabelach 3, 4 i 5.

Tabela 3. Wskaźniki ilościowe – podstawowe

Lp.	Nazwa wskaźnika	Cel strategiczny	Miara osiągnięcia wskaźnika
1	Liczba wygenerowanych hipotez badawczych z zakresu medycyny translacyjnej z uwzględnieniem ich ewaluacji	1	min 30
2	Liczba zwalidowanych technologii medycznych (technologii, które pozytywnie przeszły wczesną fazę badań klinicznych)	1	min 10
3	Liczba publikacji z zakresu badań translacyjnych mierzona współczynnikiem sukcesu tj. liczbą cytowań w czasopismach klinicznych	1	min 30
4	Liczba realizowanych projektów w zakresie innowacyjnych technologii medycznych	1; 2	min 60
5	Liczba zawiązanych konsorcjów o charakterze multidyscyplinarnym działających na rzecz realizacji badań translacyjnych	1; 2	min 30
6	Liczba badań klinicznych lub eksperymentów medycznych przeprowadzonych na bazie badań translacyjnych lub w celu ich walidacji	1; 2	min 30
7	Liczba pacjentów włączonych do badań klinicznych lub eksperymentów medycznych przeprowadzonych na bazie badań translacyjnych lub w celu ich walidacji	1; 2	min 5 000
8	Liczba zgłoszeń patentowych i patentów	1; 2	min 30
9	Liczba opracowanych protokołów leczenia, wytycznych lub rekomendacji w praktyce klinicznej powstałych na bazie wyników projektów TransMED	1; 2	min 10
10	Ogólna liczba spółek typu spin-off/startup powstałych w wyniku realizacji projektów TransMED	2	min 20
11	Liczba uczestników programów akcelerycyjnych i mentoringowych realizowanych w ramach Platformy TransMED	3	min 200
12	Liczba zrealizowanych wydarzeń (krajowych i zagranicznych) w ramach działalności edukacyjnej Platformy TransMED	3	min 24

Tabela 4. Wskaźniki ilościowe – prospektywne, oceniane do roku 2042¹⁶⁸

Lp.	Nazwa wskaźnika
1	Liczba zarejestrowanych technologii medycznych objętych finansowaniem ze środków publicznych
2	Sumaryczna poprawa jakości życia obywateli polskich korzystających z rozwiązań opracowanych w ramach Planu TransMED
3	Sumaryczna wartość PWI przekazanych odpłatnie do podmiotów zewnętrznych przez Beneficjentów Planu TransMED
4	Sumaryczna liczba licencji/patentów przekazanych odpłatnie do podmiotów zewnętrznych przez Beneficjentów Planu TransMED
5	Liczba utworzonych nowych miejsc pracy przez Beneficjentów w wyniku realizacji projektów TransMED
6	Sumaryczna liczba lat funkcjonowania spółek typu spin-off/startup powstałych w wyniku realizacji projektów TransMED
7	Sumaryczna wycena spółek powstałych w wyniku realizacji projektów z zakresu medycyny translacyjnej
8	Sumaryczne wpływy do budżetu państwa w efekcie funkcjonowania przedsiębiorstw będących Beneficjentami Planu TransMED
9	Średni udział rynkowy, w podziale na Polskę i skalę globalną, technologii medycznych powstałych w wyniku realizacji projektów TransMED

¹⁶⁸ Duda, G. N., i in. Measuring translational research impact requires reaching beyond current metrics Science Translational Medicine; 2023;2;15(707) <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abp8258>

Tabela 5. Wskaźniki jakościowe

Lp.	Nazwa wskaźnika	Kategoria	Opis wskaźnika
1	Rozwój i nawiązanie współpracy grup medycyny translacyjnej w danym obszarze badawczym	1; 2; 3	W ramach kryterium weryfikowana będzie współpraca jednostek polskich i zagranicznych pracujących w obszarze medycyny translacyjnej skutkująca utworzeniem nowych narzędzi wykorzystywanych do wspólnych analiz
2	Sukces prac aplikacyjnych w obszarze medycyny translacyjnej	1	Sukces prac aplikacyjnych będzie mierzony współczynnikiem T_s^{169} , będącym ilorazem cytowań publikacji powstałych na bazie konkursów SEED w czasopiśmie klinicznych do wszystkich cytowań.
3	Opracowanie strategii komercjalizacji w kontekście uzyskanych korzyści ekonomicznych	2	W ramach opracowania strategii komercjalizacji weryfikowane będą: - czynności związane z wyceną własności intelektualnej, - ocena poziomu gotowości technologii, - analiza rynku, - ocena zgodności, - analiza zakresu ochrony własności przemysłowej, - plan procesu sprzedaży lub analiza scenariuszy licencjonowania oraz plan działalności w tym finansowania, prognozy wyników i niezbędnych inwestycji.
4	Opracowanie dobrych praktyk dla skutecznych ścieżek certyfikacji z uwzględnieniem niezbędnych wytycznych organów regulacyjnych	2	W ramach strategii weryfikowane będzie wypracowanie i wdrożenie zdefiniowanej ścieżki certyfikacji oraz uzyskanie zgód Organów regulatorowych w zakresie Badań klinicznych i dopuszczenia Produktów leczniczych opartych o opracowane technologie do obrotu (m.in. Pozwolenie GIF, zgody GMM)

Ponadto w trakcie realizacji projektów będzie odbywać się stałe monitorowanie założonych wskaźników w trakcie okres realizacji projektu takich jak:

- Liczba prowadzonych projektów TransMED SEED,
- Liczba prowadzonych projektów TransMED SPIN,
- Liczba obszarów tematycznych objętych badaniem.

¹⁶⁹ Kim, Y. H., Levine, A. D., Nehl, E. J., & Walsh, J. P. A Bibliometric Measure of Translational Science. *Scientometrics*, 2020;125(3), 2349–2382. <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03668-2>



8.5 Założenia finansowe Planu

Cel strategiczny	Szacunkowa wartość alokacji (PLN)
1. Rozwój wysokiej jakości, ogólnopolskich badań translacyjnych	900 000 000,00
2. Wsparcie transferu własności intelektualnej i nowych technologii medycznych z polskich ośrodków naukowo-badawczych do gospodarki	1 350 000 000,00
3. Rozwój współpracy i edukacji w obszarze medycyny translacyjnej	36 000 000,00
SUMARYCZNA ALOKACJA PLANU	2 286 000 000,00

9. Piśmiennictwo

Adua E. Decoding the mechanism of hypertension through multiomics profiling. *J Hum Hypertens.* 2023;37(4):253-264. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00769-8>

Aguilera-Cobos, L., Rosario-Lozano, M. P., Ponce-Polo, A., Blasco-Amaro, J. A., & Epstein, D. Barriers for the evaluation of advanced therapy medicines and their translation to clinical practice: Umbrella review. *Health policy (Amsterdam, Netherlands)*, 2022;126(12), 1248–1255. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2022.10.007>

Ahmed S, Sullivan JC, Layton AT. Impact of sex and pathophysiology on optimal drug choice in hypertensive rats: quantitative insights for precision medicine. *iScience.* 2021;24:102341 doi: 10.1016/j.isci.2021.102341

Amer B, Baidoo EEK. Omics-Driven Biotechnology for Industrial Applications. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;23:9:613307. doi: 10.3389/fbioe.2021.613307

Antoniou M, Kolamunnage-Dona R, Jorgensen AL. Biomarker-guided non-adaptive trial designs in phase II and phase III: a methodological review. *J Pers Med.* 2017;7(1):1

Austin CP., Opportunities and challenges in translational science, *Clin Transl Sci.* 2021;14:1629–1647. <https://doi.org/10.1111/cts.13055>

Bainbridge, M. Big Data Challenges for Clinical and Precision Medicine. In: Househ, M., Kushniruk, A., Borycki, E. (eds) *Big Data, Big Challenges: A Healthcare Perspective.* Lecture Notes in Bioengineering. Springer, Cham. 2019; https://doi.org/10.1007/978-3-030-06109-8_2

Bakker E, Hendrikse NM, Ehmann F, van der Meer DS, Llinares Garcia J, Vetter T, Starokozhko V, Mol PGM. Biomarker Qualification at the European Medicines Agency: A Review of Biomarker Qualification Procedures From 2008 to 2020. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(1):69-80. doi: 10.1002/cpt.2554

Barbieri CE, Tomlins SA. The prostate cancer genome: perspectives and potential. *Urol Oncol.* 2014;32(1):53.e15-22. doi: 10.1016/j.urolonc.2013.08.025

Batko, K., Ślęzak, A. The use of Big Data Analytics in healthcare. *J Big Data* 2022;9, 3. <https://doi.org/10.1186/s40537-021-00553-4>

Berman S, Siegel J. Biomarker Qualification at the European Medicines Agency: A Look Under the Hood. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jul;112(1):28-30

Bloomingdale P, Karelina T, Cirit M, Muldoon SF, Baker J, McCarty WJ, Geerts H, Macha S. Quantitative systems pharmacology in neuroscience: Novel methodologies and technologies. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2021;10(5):412-419. doi: 10.1002/psp4.12607

Bollag, G., Tsai, J., Zhang, J., Zhang, C., Ibrahim, P., Nolop, K., Hirth, P. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nature reviews. Drug discovery.* 2012; 11(11), 873–886. <https://doi.org/10.1038/nrd3847>

Bravo-Merodio L, Williams JA, Gkoutos GV, Acharjee A. Omics biomarker identification pipeline for translational medicine. *J Transl Med.* 2019;17:155. doi: 10.1186/s12967-019-1912-5

Brightman, A.O., Coffee, Jr. R.L., Garcia, K., Aaron, A.E., Sors, T.G., Moe, S.M., Wodicka, G.R. Advancing medical technology innovation and clinical translation via a model of industry enabled technical and educational support: Indiana Clinical and Translational Sciences Institute's Medical Technology Advance Program. *JClinTranslSci.* 2021;5(1), e131. doi:10.1017/cts.2021.1

Califf RM. Biomarkers, putative surrogates, surrogates, and decision making. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(1):6-7. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.982538

Califf RM., Ostroff S. FDA as a catalyst for translation. *Sci. Transl. Med.* 2015;7,296ed9-296ed9. doi:10.1126/scitranslmed.aab2404

Califf RM. Biomarker definitions and their applications. *Exp Biol Med (Maywood).* 2018;243(3):213-221. doi: 10.1177/1535370217750088

Chang Y, Hawkins BA, Du JJ, Groundwater PW, Hibbs DE, Lai F. A Guide to In Silico Drug Design. *Pharmaceutics.* 2022;23;15(1):49. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010049>

Clark, C., Dayon, L., Masoodi, M., Bowman, G., L., Popp, J. An integrative multi-omics approach reveals new central nervous system pathway alterations in Alzheimer's disease. *Alz Res Therapy* 2021;13, 71 <https://doi.org/10.1186/s13195-021-00814-7>

Cousin M.A., Greenberg A.J., Koep T.H., Angius D., Yaszemski M.J., Spinner R.J., Windebank A.J. The value of systematic reviews in estimating the cost and barriers to translation in tissue engineering *Tissue Eng Part B Rev,* 2016;22 (6), 430-437, 10.1089/ten.TEB.2016.0060

Dai X, Shen L. Advances and Trends in Omics Technology Development. *Front Med (Lausanne).* 2022 Jul 1;9:911861. doi: 10.3389/fmed.2022.911861

Deininger M, Buchdunger E, Druker B.J. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2005;1;105(7):2640-53. doi: 10.1182/blood-2004-08-3097

Dubois, B., Villain, N., Frisoni, G. B., Rabinovici, G. D., Sabbagh, M., Cappa, S., Bejanin, A., Bombois, S., Epelbaum, S., Teichmann, M., Habert, M. O., Nordberg, A., Blennow, K., Galasko, D., Stern, Y., Rowe, C. C., Salloway, S., Schneider, L. S., Cummings, J. L., Feldman, H. H. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: recommendations of the International Working Group. *The Lancet. Neurology,* 2021;20(6), 484–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00066-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00066-1)

Duda GN, Grainger DW, Guldberg RE, Goldsobel G, Prestwich GD, Rauw B, Volk HD. Measuring translational research impact requires reaching beyond current metrics. *Sci Transl Med.* 2023 Aug 2;15(707):eabp8258. doi: 10.1126/scitranslmed.abp8258.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* (London, England), 365(9472), 1687–1717. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66544-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66544-0)

Esteva, A., Robicquet, A., Ramsundar, B., Kuleshov, V., DePristo, M., Chou, K., Claire Cui, C., Corrado, G., Thrun, S., Dean, J. A guide to deep learning in healthcare. *NatMed.* 2019;25(1), 24–9. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0316-z>

Fernandez-Moure J. S. Lost in Translation: The Gap in Scientific Advancements and Clinical Application. *Frontiers in bioengineering and biotechnology*, 2016;4, 43. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2016.00043>

Filella X, Foj L. Novel Biomarkers for Prostate Cancer Detection and Prognosis. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1095:15-39. doi: 10.1007/978-3-319-95693-0_2

Fosse V, Oldoni E, Gerardi C, Banzi R, Fratelli M, Bietrix F, Ussi A, Andreu AL, McCormack E, The Permit Group. Evaluating Translational Methods for Personalized Medicine-A Scoping Review. *J Pers Med.* 2022;12(7):1177. <https://doi.org/10.3390/jpm12071177>

Glutsch, V., Amaral, T., Garbe, C., Thoms, K.M., Mohr, P., Haushild, A., Schilling, B. Indirect Comparison of Combined BRAF and MEK Inhibition in Melanoma Patients with Elevated Baseline Lactate Dehydrogenase. *Acta Derm Venereol.* 2020;100: adv00174. doi: 10.2340/00015555-3526

Goldberg A., Mitchell K., Soans J., Kim L., Zaidi R. The use of mesenchymal stem cells for cartilage repair and regeneration: a systematic review *J OrthopSurg Res*, 2017;12 (1), 39, 10.1186/s13018-017-0534-y

van Gool, A. J., Bietrix, F., Caldenhoven, E., Zatloukal, K., Scherer, A., Litton, J. E., Meijer, G., Blomberg, N., Smith, A., Mons, B., Heringa, J., Koot, W. J., Smit, M. J., Hajdich, M., Rijnders, T., Ussi, A. Bridging the translational innovation gap through good biomarker practice. *Nature reviews. Drug discovery*, 2017;16(9), 587–588. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.72>

Griffin BR, Faubel S, Edelstein CL. Biomarkers of Drug-Induced Kidney Toxicity. *Ther Drug Monit.* 2019;41(2):213-226. <https://doi.org/10.1097/FTD.0000000000000589>

Hartl, D., de Luca, V., Kostikova, A., Laramie, J., Kennedy, S., Ferrero, E., Siegel, R., Fink, M., Ahmed, S., Millholland, J., Schuhmacher, A., Hinder, M., Piali, L., Roth, A. Translational precision medicine: an industry perspective. *Journal of translational medicine.* 2021;19(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-02910-6>

Hemingway H, Asselbergs FW, Danesh J, Dobson R, Maniadakis N, Maggioni A, van Thiel GJM, Cronin M, Brobert G, Vardas P, Anker SD, Grobbee DE, Denaxas S; Innovative Medicines Initiative 2nd programme, Big Data for Better Outcomes, BigData@Heart Consortium of 20 academic and industry partners including ESC (2018) Big

data from electronic health records for early and late translational cardiovascular research: challenges and potential. *Eur Heart J.* 39(16):1481-1495. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx487>

Hristova, V. A., Chan, D. W. Cancer biomarker discovery and translation: proteomics and beyond. *Expert review of proteomics.* 2019;16(2), 93–103. <https://doi.org/10.1080/14789450.2019.1559062>

Hu X, Zhang B, Koeken VACM, Gupta MK, Li Y. Multi-Omics Approaches in Immunological Research. *Front Immunol.* 2021;11;12:668045. doi:10.3389/fimmu.2021.668045

Ismail, A., Shehab, A., El-Henawy, I.M. Healthcare Analysis in Smart Big Data Analytics: Reviews, Challenges and Recommendations. In: Hassanien, A., Elhoseny, M., Ahmed, S., Singh, A. (eds) *Security in Smart Cities: Models, Applications, and Challenges. Lecture Notes in Intelligent Transportation and Infrastructure.* Springer, Cham. 2019. https://doi.org/10.1007/978-3-030-01560-2_2

Jackson RC, Radivoyevitch T. Modelling c-Abl Signalling in Activated Neutrophils: the Anti-inflammatory Effect of Seliciclib. *Biodiscovery.* 2013;7(4):4. doi: 10.7750/BioDiscovery.2013.7.4. PMID: 24765523; PMCID: PMC3994723

Jiang P, Sinha S, Aldape K, Hannenhalli S, Sahinalp C, Ruppin E. Big data in basic and translational cancer research. *Nat Rev Cancer.* 2022;22(11):625-639. <https://doi.org/10.1038/s41568-022-00502-0>

Jordan L. The problem with Big Data in Translational Medicine. A review of where we've been and the possibilities ahead. *Appl Transl Genom.* 2015;6:3-6. <https://doi.org/10.1016/j.atg.2015.07.005>

Johnson KB, Wei WQ, Weeraratne D, Frisse ME, Misulis K, Rhee K, Zhao J, Snowdon JL. Precision Medicine, AI, and the Future of Personalized Health Care. *Clin Transl Sci.*;2021;14(1):86-93. <https://doi.org/10.1111/cts.12884>

Kang M, Ko E, Mersha TB. A roadmap for multi-omics data integration using deep learning. *Brief Bioinform.* 2022;17;23(1):bbab454. doi:10.1093/bib/bbab454

Karelina T, Demin O Jr, Demin O, Duvvuri S, Nicholas T. Studying the progression of amyloid pathology and its therapy using translational longitudinal model of accumulation and distribution of amyloid beta. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.*2017; 6(10):676-685. doi: 10.1002/psp4.12249

Kim, Y. H., Levine, A. D., Nehl, E. J., & Walsh, J. P. A Bibliometric Measure of Translational Science. *Scientometrics*, 2020;125(3), 2349–2382. <https://doi.org/10.1007/s11192-020-03668-2>

Kim S, Okazaki S, Otsuka I, Shinko Y, Horai T, Shimmyo N, Hirata T, Yamaki N, Tanifuji T, Boku S, Sora I, Hishimoto A. Searching for biomarkers in schizophrenia and psychosis: Case-control study using capillary electrophoresis and liquid chromatography time-of-flight mass spectrometry and systematic review for biofluid metabolites. *Neuropsychopharmacol Rep.* 2022;42(1):42-51. doi: 10.1002/npr2.12223

Kraus VB. Biomarkers as drug development tools: discovery, validation, qualification and use. *Nat Rev Rheumatol.* 2018;14(6):354–362. doi: 10.1038/s41584-018-0005-9

La Cognata V, Morello G, Cavallaro S. Omics Data and Their Integrative Analysis to Support Stratified Medicine in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;1;22(9):4820. doi: 10.3390/ijms22094820

Li D, Chan D.W. Proteomic cancer biomarkers from discovery to approval: it's worth the effort. *Expert Rev Proteomics.* 2014;11 (2):135–136. <https://doi.org/10.1586/14789450.2014.897614>

Lin P, Sun J, Lou X, Li D, Shi Y, Li Z, Ma P, Li P, Chen S, Jin W, Liu S, Chen Q, Gao Q, Zhu L, Xu J, Zhu M, Wang M, Liang K, Zhao L, Xu H, Dong K, Li Q, Cheng X, Chen J, Guo X. Consensus on potential biomarkers developed for use in clinical tests for schizophrenia. *Gen Psychiatr.* 2022;23;35(1):e100685. doi: 10.1136/gpsych-2021-100685

Linder, S., Shoshan, M.C. Is translational research compatible with preclinical publication strategies?. *RadiatOncol.* 2006;1, 4. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-1-4>

Liu D. Cancer biomarkers for targeted therapy. *Biomark Res.* 2019;15;7:25. doi: 10.1186/s40364-019-01787

Lorefice, L., Pitzalis, M., Murgia, F., Fenu, G., Atzori, L., & Cocco, E. Omics approaches to understanding the efficacy and safety of disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Frontiers in genetics*, 2023;14, 1076421. <https://doi.org/10.3389/fgene.2023.1076421>

MacKenzie, R., Honig, P., Sowards, J., Goodwin, R., Hellio, M.P. COVID-19 must catalyse changes to clinical development. *NatRevDrugDiscov.* 2020;19(10), 653–4. <https://doi.org/10.1038/d41573-020-00149-2>

Mayrink, N.N.V., Alcoforado, L., Chioro, A., Fernandes, F., Lima, T.S., Camargo, E.B., Valentim, R.A.M. Translational research in health technologies: A scoping review. *FrontDigitHealth.* 2022;4, 957367. <https://doi.org/10.3389/fgth.2022.957367>

McPadden J, Durant TJ, Bunch DR, Coppi A, Price N, Rodgerson K, Torre CJ Jr, Byron W, Hsiao AL, Krumholz HM, Schulz WL. Health Care and Precision Medicine Research: Analysis of a Scalable Data Science Platform. *J Med Internet Res.*2019;21(4):e13043. <https://doi.org/10.2196/13043>

Moaddel R, Ubaida-Mohien C, Tanaka T, Lyashkov A, Basisty N, Schilling B, Semba RD, Franceschi C, Gorospe M, Ferrucci L. Proteomics in aging research: A roadmap to clinical, translational research. *Aging Cell.* 2021;20(4):e13325. doi: 10.1111/accel.13325

Morgan P, Brown DG, Lennard S, Anderton MJ, Barrett JC, Eriksson U, Fidock M, Hamrén B, Johnson A, March RE, Matcham J, Mettetal J, Nicholls DJ, Platz S, Rees S, Snowden MA, Pangalos MN. Impact of a five-dimensional framework on R&D productivity at AstraZeneca. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17(3):167-181. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.244>

Mutunhu, B., Chipangura, B., Twinomurizi, H. A Systematized Literature Review: Internet of Things (IoT) in the Remote Monitoring of Diabetes. In: Yang, X.S., Sherratt, S., Dey, N., Joshi, A. (eds) *Proceedings of Seventh International Congress on Information and Communication Technology. Lecture Notes in Networks and Systems*, 2023;448. https://doi.org/10.1007/978-981-19-1610-6_57

Nasir, L., Robert, G., Fischer, M., Norman, I., Murrells, T., Schofield, P. Facilitating knowledge exchange between health-care sectors, organisations and professions: a longitudinal mixed-methods study of boundary-spanning processes and their impact on health-care quality. *Health Serv Deliv Res.* 2013;1(7). <https://doi.org/10.3310/hsdr01070>

Neuhaus J, Yang B. Liquid Biopsy Potential Biomarkers in Prostate Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2018;21;8(4):68. doi: 10.3390/diagnostics8040068

Neuhaus J. Special Issue "Diagnostic Biomarkers in Prostate Cancer 2020". *Diagnostics (Basel).* 2021;12;11(3):505. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11030505>

Park, J. J. H., Siden, E., Zoratti, M. J., Dron, L., Harari, O., Singer, J., Lester, R. T., Thorlund, K., Mills, E. J. Systematic review of basket trials, umbrella trials, and platform trials: a landscape analysis of master protocols. *Trials*, 2019;20(1), 572. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3664-1>

Perez EA. Biomarkers and Precision Medicine in Oncology Practice and Clinical Trials. 2019 Dec 13. In: Ramirez AG, Trapido EJ, editors. *Advancing the Science of Cancer in Latinos*. Springer; 2020. Chp. 11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK573223/> doi: 10.1007/978-3-030-29286-7_11

Porzycki P, Ciszkowicz E. Modern biomarkers in prostate cancer diagnosis. *Cent European J Urol.* 2020;73(3):300-306. doi: 10.5173/cej.2020.0067R

Pulley JM, Rhoads JP, Jerome RN, Challa AP, Erreger KB, Joly MM, Lavieri RR, Perry KE, Zaleski NM, Shirey-Rice JK, Aronoff DM. Using What We Already Have: Uncovering New Drug Repurposing Strategies in Existing Omics Data. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2020;60:333-352. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-010919-023537

Quintana Y., Challenges to Implementation of Global Translational Collaboration Platforms, *MOJ Proteom Bioinform.* 2015 ; 2(6): 65. <https://doi.org/10.15406/mojpb.2015.02.00065>

Robinson BS, Riccardi KA, Gong YF, Guo Q, Stock DA, Blair WS, Terry BJ, Deminie CA, Djang F, Colonno RJ, Lin PF. BMS-232632, a highly potent human immunodeficiency virus protease inhibitor that can be used in combination with other available antiretroviral agents. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(8):2093-9. <https://doi.org/10.1128/AAC.44.8.2093-2099.200>

Rolan P, Atkinson AJ Jr, Lesko LJ; Scientific Organizing Committee; Conference Report Committee. Use of biomarkers from drug discovery through clinical practice: report of the Ninth European Federation of Pharmaceutical Sciences Conference on Optimizing Drug Development. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(4):284-91. doi: 10.1016/s0009-9236(02)17625-9

Scaravilli M, Koivukoski S, Latonen L. Androgen-Driven Fusion Genes and Chimeric Transcripts in Prostate Cancer. *Front Cell Dev Biol.* 2021;9;9:623809. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.623809>

Senecal, J. B., Metcalfe, K., Wilson, K., Woldie, I., Porter, L. A. Barriers to translational research in Windsor Ontario: a survey of clinical care providers and health researchers. *Journal of translational medicine*, 2021;19(1), 479. <https://doi.org/10.1186/s12967-021-03097-6>

Shaker B, Ahmad S, Lee J, Jung C, Na D. In silico methods and tools for drug discovery. *Comput Biol Med.* 2021;137:104851. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2021.1048>

Singer J, Irmisch A, Ruscheweyh HJ, Singer F, Toussaint NC, Levesque MP, Stekhoven DJ, Beerenwinkel N. Bioinformatics for precision oncology. *Brief Bioinform.* 2019;21;20(3):778-788. doi: 10.1093/bib/bbx143

Smith S, Johnson G. A systematic review of the barriers, enablers and strategies to embedding translational research within the public hospital system focusing on nursing and allied health professions. *PLoS ONE* 2023;18(2): e0281819. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281819>

Soler-Botija C, Gálvez-Montón C, Bayés-Genís A. Epigenetic Biomarkers in Cardiovascular Diseases. *Front Genet.* 2019;9;10:950. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00950>

Subramanian I, Verma S, Kumar S, Jere A, Anamika K. Multi-omics Data Integration, Interpretation, and Its Application. *Bioinform Biol Insights.* 2020;31;14:1177932219899051. doi: 10.1177/1177932219899051

Sun C, Mezzadra R, Schumacher TN. Regulation and Function of the PD-L1 Checkpoint. *Immunity.* 2018;20;48(3):434-452. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.03.014>

Sun D., Gao W., Hu H., Zhou S. Why 90% of clinical drug development fails and how to improve it? *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2022;12(7),3049-3062. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2022.02.002>

Terranova N, Venkatakrisnan K, Benincosa LJ. Application of Machine Learning in Translational Medicine: Current Status and Future Opportunities. *AAPS J.* 2021;23(4):74. doi: 10.1208/s12248-021-00593-x

Vamathevan J, Clark D, Czodrowski P, Dunham I, Ferran E, Lee G, Li B, Madabhushi A, Shah P, Spitzer M, Zhao S. Applications of machine learning in drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(6):463-477. doi: 10.1038/s41573-019-0024-5. PMID: 30976107; PMCID: PMC6552674

Venkatakrisnan, K., Cook, J. Driving access to medicines with a totality of evidence mindset: an opportunity for Clinical Pharmacology. *ClinPharmacolTher.* 2018;103(3), 373–5. <https://doi.org/10.1002/cpt.926>

Venkatakrisnan, K., Yalkinoglu, O., Dong, J.Q., Benincosa, L.J. Challenges in Drug Development Posed by the COVID-19 Pandemic: an opportunity for Clinical Pharmacology. *ClinPharmacolTher.* 2020;108(4), 699–702. <https://doi.org/10.1002/cpt.1879>

Wagner, J., Dahlem, A.M., Hudson, L.D., Terry, S.F., Altman, R.B., Gilliland, C.T., DeFeo, C., Austin, C.P. A dynamic map for learning, communicating, navigating and improving therapeutic development. *NatRevDrugDiscov.* 2018;17(2), 150–0. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.217>

Wallington-Beddoe, C.T., Mynott, R.L. Prognostic and predictive biomarker developments in multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2021;14, 151 <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01162-7>

Weintraub WS, Fahed AC, Rumsfeld JS. Translational Medicine in the Era of Big Data and Machine Learning. *Circ Res.* 2018;123(11):1202-1204. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313944>

Wertheim, K. Y., Puniya, B. L., La Fleur, A., Shah, A. R., Barberis, M., & Helikar, T. A multi-approach and multi-scale platform to model CD4+ T cells responding to infections. *PLoS computational biology*, 2021;17(8), e1009209. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009209>

Wik L, Nordberg N, Broberg J, Björkesten J, Assarsson E, Henriksson S, Grundberg I, Pettersson E, Westerberg C, Liljeroth E, Falck A, Lundberg M. Proximity Extension Assay in Combination with Next-Generation Sequencing for High-throughput Proteome-wide Analysis. *Mol Cell Proteomics*. 2021;20:100168. doi: 10.1016/j.mcpro.2021.100168

Wu F, Zhou Y, Li L, Shen X, Chen G, Wang X, Liang X, Tan M, Huang Z. Computational Approaches in Preclinical Studies on Drug Discovery and Development. *Front Chem*. 2020;8:726. <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00726>

Xiao L, Zan G, Liu C, Xu X, Li L, Chen X, Zhang Z, Yang X. Associations Between Blood Pressure and Accelerated DNA Methylation Aging. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(3):e022257. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022257>

You, Y. N., Rustin, R. B., & Sullivan, J. D. Oncotype DX® colon cancer assay for prediction of recurrence risk in patients with stage II and III colon cancer: A review of the evidence. *Surgical oncology*, 2015;24(2), 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2015.02.001>

Zhou SS, Jin JP, Wang JQ, Zhang ZG, Freedman JH, Zheng Y, Cai L. miRNAs in cardiovascular diseases: potential biomarkers, therapeutic targets and challenges. *Acta Pharmacol Sin*. 2018;39(7):1073-1084. <https://doi.org/10.1038/aps.2018.30>

Źródła internetowe

BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>

<https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/about-biomarkers-and-qualification>

<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/enrichment-strategies-clinical-trials-support-approval-human-drugs-and-biological-products>

<https://www.cancerresearch.org/pd-1-pd-l1-landscape>

<https://olink.com/our-platform/our-pea-technology/>

<https://itrexgroup.com/blog/big-data-in-healthcare-examples-problems-benefits/>

<https://www2.deloitte.com/us/en/insights/industry/health-care/artificial-intelligence-in-health-care.html>

<https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/library/data-act-factsheet>

<https://artificialintelligenceact.eu/>

<https://www.medicaldevice-network.com/marketdata/new-medical-device-clinical-trials-q3-2022/>

<https://assets.kpmg.com/content/dam/kpmg/cn/pdf/en/2018/04/medical-devices-2030.pdf>

<https://www.clinicaltrialsarena.com/comment/big-pharma-ai-partnerships/>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03554707>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05242146>

<https://www.brown.edu/news/2022-03-10/retrotransposon>

<https://www.medicaldesignandoutsourcing.com/biggest-medical-device-vc-venture-capital-deals-2022/>

<https://toolbox.eupati.eu/resources/translational-medicine/>

<http://www.imi.europa.eu>

<http://www.eatris.eu>

<http://www.esfri.eu>

<https://www.fairshareinitiative.eu/>

<https://health.ec.europa.eu/>

<https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/1-million-genomes>

<https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/advancing-regulatory-science>

<https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/critical-path-initiative>

<https://www.fda.gov/drugs/regulatory-science-research-and-education/reorganization-office-new-drugs-corresponding-changes-office-translational-sciences-and-office>

<https://www.pharma-iq.com/pre-clinical-discovery-and-development/articles/translational-medicine-2020-what-does-the-future>

https://ncats.nih.gov/files/NCATS_Speeding-Treatments-Fact-Sheet_508.pdf

<https://translationtogether.org/>

<https://www.ga4gh.org>

<https://g2mc.org/>

<https://poradnik-naukowy.gumed.edu.pl/42023.html>

<https://gdansk.naszemiasto.pl/gumed-otworzyl-centrum-medycyny-translacyjnej-zdjecia/ar/c1-5115793>

Dokumenty

Rządowy Plan Rozwoju Sektora Biomedycznego na lata 2022-2031, Załącznik do uchwały nr 141/2022 Rady Ministrów z dnia 21 czerwca 2022 r

Wpływ na gospodarkę i potencjał rozwoju branży innowacyjnych firm farmaceutycznych w Polsce, INFARMA, Warszawa, czerwiec 2017, wersja 1.0

Dz. U. 2018 poz. 1000. USTAWA z dnia 10 maja 2018 r. O ochronie danych osobowych Art. 5 ust. 1 lit. b

Dz. U. 2018 poz. 1000. USTAWA z dnia 10 maja 2018 r. O ochronie danych osobowych Art. 13 ust. 3