

A transzlációs medicina és az állatkísérletek

Varga Orsolya

A humán klinikai vizsgálatok (fázis I-IV) a preklinikai vizsgálatoktól mind szigorúbb effektivitási és biztonságossági bizonyítékokat követelnek meg. Az állatkísérletek a preklinikai vizsgálatok fontos részét alkotják, és a szigorodó követelmények miatt eredményeik terén egyre több kétség merül föl. Egyrészt a kísérletek minősége, másrészt az alkalmazott állatmodellek megbízhatatlansága miatt éri bírálat őket. Az állatkísérletek minősége alatt a humán vizsgálatokban már megszokott tudományosági kritériumokat kell érteni, mint például a kontrollcsoport követelménye, a kettős vak próba, avagy a randomizáció, statisztikai korrigálás stb. (1). A CAMARADES csoport például a stroke-kal kapcsolatos állatkísérletek szisztematikus vizsgálatát kezdte meg (2). Vizsgálatuk összefoglaló eredménye a következő: Még a nagy presztízsű lapokban megjelent állatkísérletek is rosszul kivitelezettek, általában kis elemszámon alapulnak, így korlátozott értékűek következtetések (3-5). Hasonló technikai okok miatt más orvosi területen folytatott állatkísérletek eredményét is megkérdőjelezték már (6). A hibás kísérleti metodika természetesen súlyos probléma, ám mégis ez mutatkozik a könnyebben kezelhető kérdésnek. Jóval nagyobb fejtörést okoz az állatmodellek értékével (validitásával) kapcsolatban felmerülő kétség. A kérdés itt az, hogy az állatmodellek eredményeit lehet-e emberekre is vonatkoztatni.

„Az elmúlt években, különösen a neurodegeneratív megbetegedések

egérmodelljeiből származó eredmények teljesen használhatatlannak bizonyultak. Az elmúlt évben például három Alzheimer-gyógyszer-jelölt (...), amelyek effektívek voltak az állatkísérletekben, a humán vizsgálatokban teljesen hatástalannak vagy alig hatásosnak bizonyultak. (...) ALS esetén közel egy tucat gyógyszerről jelentették be, hogy képes meghosszabbítani a SOD1 egér élettartamát, de az ALS-es betegekben egyik sem bizonyult hatásosnak” (7). Zavarba ejtő hírek ezek. Rendre arról számolnak be, hogy valamely állatkísérlet eredményét emberben a gyógyszerfejlesztés során nem sikerült igazolni (1). Ez a tény különösen aggasztó, ha belegondolunk, hogy medikális eljárásaink jelentős részét és szinte az összes jelenleg használatos gyógyszert az állatkísérletek révén fejlesztették ki. Felmerülhet hát a kérdés: Ha eddig megfelelték, mi történt most az állatkísérletekkel? Mi változott meg ezen a területen?

Transzlációs kutatások

A transzlációs kutatások eredetileg csak azokat a folyamatokat jelentették, amelyekben konkrét gyakorlati kérdéseket igyekeztek megoldani különböző háttérrel rendelkező (klinikai orvos, kutató, statisztikus stb.) szakemberek segítségével.

A transzlációs medicina (from bench to bedside medicine) a kutatás (preklinikai, bench) és az alkalmazott orvostudomány (klinikum, bedside) összekötésére törekszik. Célja azonban nem egyszerűen az, hogy elérje a biomedikális kutatási eredmények gyors emberi alkalmazását, illetve a termékek mielőbbi piacra juttatását, a hangsúly a klinikai gyakorlatban megfogalmazódó problémák sürgős tudományos megválaszolására helyeződik át. A biomedikális kutatások legismertebb célja a gyógyszerfejlesztés. A transzlációs kutatások révén a gyógyszerfejlesztés preklinikai és klinikai fázis átmenetét, amely jelenleg 10-15 évig tart, öt év alá lehetne leszorítani (8).

**A transzlációs
kutatások révén a
gyógyszerfejlesztés
preklinikai és klinikai
fázis átmenetét,
amely jelenleg 10-15
évig tart, öt év alá
lehetne leszorítani.**

A kezdetektől fogva bírálják azonban a transzlációs medicinát, mert sem célját, sem módszereit tekintve nem új jelenség. Kétségtelen tény, hogy a jól hangzó integratív céllal már más név alatt is találkozhattunk (disease-targeted medicine, evidenced based research), s a transzlációs medicina valóban nem alkalmaz új eszközöket. A különböző biomedikális területeken már meglévő fejlesztésekhez és szakemberekhez fordul (9). Felkapott kutatási terület lett, és népszerűségét jól mutatja, hogy ezt a kifejezést – *Sonntag* megfogalmazása szerint – minden, elsősorban akadémiai, kutatásra már-már kritikátlanul alkalmazzák, amelynek köze lehet a gyakorlathoz (10, 11).

Felemelkedés

Az Egyesült Államok Egészségügyi Minisztériuma, a National Institutes of Health (NIH) 2006-ban különösen támogatandó területnek jelölte meg a transzlációs medicinát. Támogatására egy programot (Clinical and Translational Science Award – CTSA) indított el, elősegítve 24 kutatócentrum létrejöttét (12). 2012-re 60 központ felállítását tervezik 500 millió dolláros éves költségvetéssel (<http://nihroadmap.nih.gov/>). Az Egyesült Királyságban öt évre 450 millió fontos támogatást szavaztak meg. A terület két saját folyóirattal rendelkezik (Translational Medicine és a Journal of Translational Medicine). A kutatási terület támogatásáról szólva meg kell említeni, hogy nemcsak állami támogatások léteznek, hanem közvetlenül írnak ki pályázatokat, illetve munkacsoportokat hoznak létre a nagyobb gyógyszercégek a preklinikai tudás hasznosítására (http://www.pfizer.com/b2b/translational_medicine/translational_medicine.jsp) (13).

Állatmodellek

A transzlációs medicina kapcsán egyre többször merül föl az állatmodellek kérdése. *Mazarati* szerint az állatmodellekkel kapcsolatos kiélesedő viták célja az, hogy jó prediktív értékkel bíró, effektív és standardizált tesztrendszereket fejlesszenek ki az új gyógyszerek számára (14). Rendszeresen visszatérő kérdés például, hogy etikai-

lag elfogadhatók-e a főemlősökön végzett kísérletek. Az állatok közül a főemlősök fiziológiája hasonlít legjobban az emberéhez, vagyis a legideálisabb modellek lehetnének. Sokan azonban a főemlősökön való kísérletezést elfogadhatatlannak tartják a közeli evolúciós rokonság, illetve azok fejlett idegrendszere miatt (7).

Közismert, hogy a gyógyszerfejlesztés költséges és egyre költségesebbé válik. A szigorodó követelmények miatt egyre kevesebb gyógyszer jut el a preklinikai vizsgálatokból a klinikai gyakorlatba, ami a költségeket jelentősen emeli (15). A fejlesztések során a kísérleti fázisban lévő gyógyszerek kihullási rátája 80-90%. A humán vizsgálat a gyógyszerfejlesztés rendkívül költséges része, ezért a gyógyszercégek számára a jó prediktív értékkel bíró állatmodellek kulcsfontosságúak lehetnek (7, 16). Egy nem megfelelő állatmodell használata önmagában képes egy biomedikális fejlesztést használhatatlanná tenni (7). Az állatmodellek fejlesztése nélkül a transzlációs medicina legfeljebb a roppant magas arányú kihullás időpontját képes előrébb hozni, de nem képes azt csökkenteni. Új, csodás eszközök a modellépítéshez viszont nem állnak rendelkezésre. Az eddig meglévő módszerekhez lehet fordulni, új, betegség-specifikus modellek építése (model building), a meglévők rendszerezése, illetve a hatékony alternatívák alkalmazása.

A betegség-specifikus új állatmodellek létrehozása a modern technikák alkalmazásán alapul, ilyen például a genetikai állomány módosítása (GM modell) is. A knock-out állatmodellek, amelyekben egy működő gén eltávolítása, „kiütése” révén próbálnak rájönni a gén funkciójára, már jelen vannak a transzlációs kutatásban (17). Ugyanakkor nem szabad megfeledkezni arról, hogy az új modellek a hagyományos állatkísérletek megközelítésén alapulnak és azt éppen a transzlációs medicina képviselői kritizálják. A hagyományos megközelítés tudományos szempontból vitathatatlanul értékes, és rendkívül sikeres a mono-

genikus, illetve monokauzális megbetegedések tesztelése esetén. A hagyományos állatkísérletek alapja a standard körülmények között tartott, lehetőleg homogén genetikai állománnyal bíró beltenyészett törzs vagy GM (például knock-out) törzs. Ezek jól követik a monogenikus meg-

betegedések etiológiáját, de problémásak a poligéneselek esetén, mint például az elhízás vagy a 2-es típusú cukorbetegség (18). A homogén genetikai állományon nyert kutatási eredmények általánosítása során nemcsak a fajok közti fiziológiai különbséggel kell szembenézni, hanem a

populációban meglévő változatossággal is (19). A fajon belüli változatosság nem artefaktum, hanem a populáció állandó jellemzője (9). *Littman* szerint a genomika és a proteomika megközelítését kellene alkalmazni, amely nemcsak azt képes megválaszolni, hogy egy hipotézis igaz vagy hamis, hanem alternatív hipotéziseket is generál (9).

Habár a transzlációs kutatások nagyban támaszkodnak a naprakész technikákkal fejlesztett állatmodellekre, a meglévő modellek rendszerezése szintén nagyon fontos (20). Számos ingyenes és jól átlátható internetes adatbázis létezik, amelyek humán betegségek alapján rendszerezik az állatmodellekről szerzett ismereteket (17, 18, 21). Az Egérgenom-adatbázis (Mouse Genome Database) internetes oldal például több mint ezer, köztük számos genetikailag módosított egértörzset tartalmaz, információt nyújtva arról, hogy a törzsek milyen betegségek modelljeként használhatók (22). A meglévő állatmodellek világos kategorizálása nagyon fontos, hiszen már kezelhetetlen mennyiségű információ áll rendelkezésre.

Mivel a meglévő állatmodellel végzett transzlációs kutatások eredményei gyakran nem kellően prediktívek a humán alkalmazást vagy vá-

laszt illetően, ezért pontosabb, alternatív módszereket vonnak be, mint például az in vitro humán sejt kultúrák. Ma még nem lehet a gyógyszerfejlesztést a szervezet komplexitását nélkülöző sejt kultúrákra alapozni, mégis további terjedésüket lehet várni. Egyes vélemények szerint „a humán sejtmodellek le fogják váltani a nem humán (állat) modelleket” (23).

Habár az utóbbi években világossá vált, hogy az állatkísérletek eredménye korlátozottan vonatkoztatható az emberre, nem igaz azonban, hogy egyetlen állatkísérleti eredmény sem állja meg a helyét. Az elmúlt évek nagy állatkísérleti sikere például az agy mély elektródokkal történő stimulációja (deep brain stimulation – DBS), amely javíthatja a Parkinson-kóros beteg életminőségét (7).

A hatalmas anyagi támogatást élvező transzlációs medicina kutatásaiban különös hangsúlyt kap az effektív állatmodellek fejlesztése, az azonban kérdéses, hogy ez az „állatmodelleket fejlesztő” törekvés milyen hatással lesz az állatkísérletekre. Mivel a transzlációs kutatásokban különböző állatmodell-fejlesztési módszerek vannak jelen (az új technikákkal készült betegség-specifikus modellek, az online modellrendszerezés és összeha-

sonlítás, illetve az alternatív modellek alkalmazása), valószínű, hogy az állatkísérletekre gyakorolt hatás is komplex lesz.

A transzlációs kutatások motorja a fejlesztés költségének csökkentése. Paradox módon azonban az egyre specializáltabb állatmodellek miatt a preklinikai állatkísérletek (ezzel együtt a teljes preklinikai kutatás) még költségesebbé válhatnak. Ez természetesen további gát lehet a preklinikai kutatásban;

ráadásul azt is eredményezheti, hogy a költséges állatmodellek miatt csökken azoknak a kutatócsoportoknak a száma, amelyek az új modellekhez hozzáférnek és preklinikai kutatásokat érdemben folytathatnak.

A rendelkezésre álló modellek rendszerezése egyfelől segíti az effektív ál-

Sokan a főemlősökön való kísérletezést elfogadhatatlannak tartják a közeli evolúciós rokonság, illetve azok fejlett idegrendszere miatt.

Az Egérgenom-adatbázis internetes oldal több mint ezer, köztük számos genetikailag módosított egértörzset tartalmaz, információt nyújtva arról, hogy a törzsek milyen betegségek modelljeként használhatók.

latmodell kiválasztását, másrészt a jövőben valószínűen meg is köti a kutatók kezét. Valószínű, hogy az állatkísérleti engedélyezésben az állatmodellek megválasztásának indoklása rendkívül komoly és ellenőrzött szemponttá válik. Az állatkísérletek legfontosabb kérdése azonban az, hogy milyen háttérrel lesz a transzlációs medicina kiemelt figyelmű a modellekre, vagyis

magukra az állatokra (animal welfare). A transzlációs kutatások közvetlenül a klinikumban hasznosítható fejlesztésekre irányulnak. Ezekben a kutatásokban a nem állatkísérletes tesztrendszernek növekvő hangsúlyt kapnak, ami természetesen kedvező a kísérleti állatok szempontjából. Mégis, az elmúlt évek tendenciáját figyelve, nem várható, hogy a transzlációs kutatások csök-

kentik a biomedikális kutatásokban felhasznált állatok számát (24). Ráadásul az sem egyértelmű, hogy az új technikák kevesebb szenvedést rónának a kísérleti állatokra (19).

Összességében azonban az állatmodellek kritikus vizsgálata, szerepük világosabb meghatározása javítani fogja az állatkísérletek minőségét.



– IRODALOM

- Hackam DG, Redelmeier DA. Translation of research evidence from animals to humans. *JAMA* 2006;296:1731-2.
- CAMARADES collaboration. Collaborative Approach to Meta Analysis and Review of Animal Data from Experimental Stroke. 2008 (cited 2008 17. 11. 2008); Available from: <http://www.camarades.info/index.htm>
- Sandercock P, Roberts I. Systematic reviews of animal experiments. *Lancet* 2002;360:586.
- Dirnagl U. Bench to bedside: the quest for quality in experimental stroke research. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006;26:1465-78.
- Sena E. How can we improve the pre-clinical development of drugs for stroke? *Trends in Neurosciences* 2007.
- Knight A. Systematic reviews of animal experiments demonstrate poor human clinical and toxicological utility. *Altern Lab Anim* 2007;35:641-59.
- Schnabel J. Neuroscience: Standard model. *Nature* 2008;454:682-5.
- Wolf SH. The meaning of translational research and why it matters. *JAMA* 2008;299:211-3.
- Littman BH, Di Mario L, Plebani M, et al. What's next in translational medicine? *Clin Sci (Lond)* 2007;112:217-27.
- Sonntag KC. Implementations of translational medicine. *J Transl Med* 2005;3:33.
- Wehling M. Translational medicine: science or wishful thinking? *J Transl Med* 2008;6:31.
- National Institute of Health. NIH Roadmap for Medical Research. 2008 (cited; Available from: <http://nihroadmap.nih.gov/>)
- Pfizer. Translational Medicine Research Opportunities Requests for Proposals. 2008 (cited; Available from: http://www.pfizer.com/b2b/translational_medicine/translational_medicine.jsp)
- Mazarati A. The best model for a cat is the same cat...Or is it? *Epilepsy Curr* 2007;7:112-4.
- Harding A. More compounds failing phase I. *The Scientist* 2004:47.
- Van Osta P, Ver Donck K, Bols L, et al. Cytomics and drug discovery. *Cytometry A* 2006;69:117-8.
- Fomchenko EI, Holland EC. Mouse Models of Brain Tumors and Their Applications in Preclinical Trials. *Clin Cancer Res* 2006;12:5288-97.
- Good DJ. Obese mouse models. In: Conn M (ed.). Sourcebook of models for biomedical research. New Jersey: Humana Press; 2008.
- Shanks NG, Nobis N, Swingle-Greek J. Do animal experiments predict human responses? *Skeptical* 2007;13.
- Abate-Shen C. A new generation of mouse models of cancer for translational research. *Clin Cancer Res* 2006;12:5274-6.
- UC Davis Center for Animal Alternatives Information. Databases by species/model: identifying potential models. In: 2008.
- Bult CJ, Eppig JT, Kadin JA, et al. The Mouse Genome Database (MGD): mouse biology and model systems. *Nucleic Acids Res* 2008;36:D724-8.
- Ewing Marion Kauffman Foundation. White Paper: 2007 Translational Medicine Forum Proceedings; 2007.
- Európai Közösségek Bizottsága. A Bizottság jelentése a tanácsnak és az Európai Parlamentnek. Ötödik jelentés az Európai Unió tagállamaiban kísérleti és egyéb tudományos célra használt állatok számára vonatkozó statisztikáról. In: 2007.