

La Medicina Traslazionale: un ponte tra laboratorio e letto del paziente?

Gohar F, Gohar A, Hülskamp G, Debus O.

The Translational Medicine Professional: A Bridge Between Bench and Bedside?

Front Med (Lausanne). 2018 Oct 17;5:294. doi: 10.3389/fmed.2018.00294. PMID: 30386781

Rubrica L'articolodelmese
commento di Daniele De Brasi

La Medicina Traslazionale (TM) può essere definita come l'applicazione interdisciplinare della ricerca biomedica per il miglioramento della salute dei pazienti e della società. Il focus della TM è stato finora in gran parte incentrato sulla transizione della ricerca dal banco di laboratorio al letto del paziente piuttosto che dal letto del paziente alla comunità. Parecchie Valli della Morte sono state descritte in questo processo, identificando fallimenti transizionali in grado di fermare o ostacolare il percorso di sviluppo di medicinali, tecnologie e/o linee guida EBM. Per contribuire a colmare queste lacune, una ricerca più orientata verso il paziente potrebbe migliorare il successo dei progetti e aumentarne l'impatto sociale. Aumentare l'accessibilità e il coinvolgimento dei pazienti nella TM al di fuori dei centri di ricerca tradizionali, come le università e gli ospedali universitari, rappresenta un prerequisito cruciale. Ad esempio, laddove vengono istituite unità di ricerca clinica con collegamenti attivi con le università locali, la partecipazione alla ricerca può essere incrementata. Tali centri di ricerca non tradizionali (NTRC) potrebbero comprendere servizi di cure mediche primarie o secondarie, o anche istituti di assistenza sociale. Professionisti della TM (TMP) provenienti da contesti multidisciplinari, con esperienza lavorativa in ambito universitario o di centri di ricerca e con esperienza nella TM, potrebbero svolgere un ruolo fondamentale in questo cambiamento organizzativo. TMP collocati all'interno dei NTRC potrebbero collaborare con le università locali, con i centri di ricerca più importanti e con organizzazioni commerciali di ricerca e sviluppo, e lo scambio di informazioni potrebbe avvantaggiare tutti gli shareholder coinvolti. Le TMP possono anche stimolare l'educazione e il pensiero innovativo, necessari per la TM per raggiungere un pieno impatto sociale. Nell'articolo, si discute la portata di un potenziale ruolo dei TMP negli NTRC, così come le possibili barriere e difficoltà che i TMP potrebbero incontrare, insieme alle misure che potrebbero ampliare l'accessibilità della TM al di fuori dei contesti tradizionali.

Translational Medicine: a bridge between bench and patient bedside?

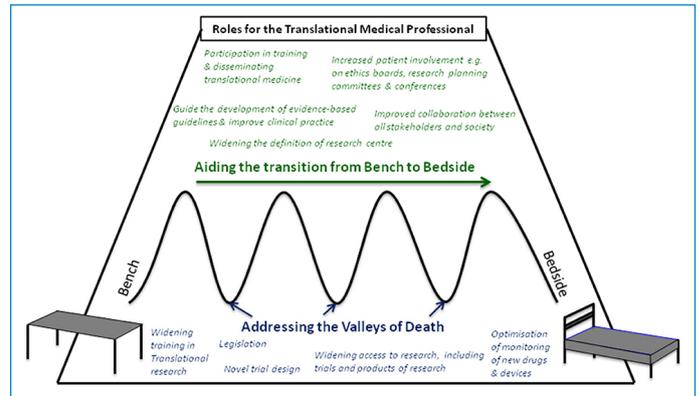
Translational medicine (TM) can be defined as the interdisciplinary application of biomedical research for the improvement of health of patients and society. The focus of TM has so far been largely on the bench-to-bedside rather than bedside-community transition of research. Several "Valleys of Death" in this process have been described, identifying transitional failures that may halt or impede

the pathway, which would otherwise lead to the development of medicines, technologies, and/or evidence-based practice guidelines. In order to help bridge these gaps, increasing patient-orientated research at each stage could improve the success of projects and increase societal impact. Increasing the accessibility and involvement of patients in TM outside of traditional research centers, such as universities and teaching hospitals, is one crucial pre-requisite. For example, where clinical research units with active links to local universities have been set-up, research participation can be increased. Such non-traditional research centers (NTRCs) might include primary or secondary care services, or even social care institutions. TM professionals (TMPs) from multi-disciplinary backgrounds, with work experience in university or research centers and with experience of TM, could play a vital role in this organizational change. TMPs in NTRCs are well placed to collaborate with local universities, larger research centers and commercial research and development organizations. Exchanging information could benefit all shareholders involved. TMPs can also stimulate the education and innovative thinking that is required for TM to achieve its full societal impact. We discuss the scope of a potential role for TMPs in NTRCs, as well as the possible barriers and difficulties they might face, along with measures that could widen the accessibility of TM outside of the traditional setting.

I La Società Europea di Medicina Traslazionale (EUSTM)[1] definisce la Medicina Traslazionale (TM) come branca interdisciplinare della biomedicina sostenuta da tre pilastri: banco (laboratorio), letto del paziente e comunità. Il suo obiettivo è quello di migliorare la salute della società migliorando la gestione delle malattie, ad esempio mediante nuove terapie. La TM si è concentrata prevalentemente sull'approccio dal banco al letto del paziente, con la maggior parte delle attività di ricerca condotte in centri di ricerca tradizionali come centri specialistici e università. Sono state descritte parecchie Valli della Morte in TM, ovvero le difficoltà del percorso banco-letto del paziente, definito come la via tra lo sviluppo di farmaci o tecnologie (il banco) e la sua integrazione nell'assistenza clinica (il letto del paziente). Le valli rappresentano delle lacune che ostacolano il percorso, impattando sullo sviluppo di farmaci, tecnologie e/o linee guida pratiche basate sull'evidenza. Fino ad ora, meno attenzione è stata posta sul terzo pilastro della TM: il coinvolgimento più ampio della

comunità, cioè la fase dal letto del paziente alla comunità. Cambiamenti organizzativi e innovazioni multiformi, ad esempio nel disegno delle sperimentazioni, sono necessari per colmare queste valli, dato che i tassi di successo delle sperimentazioni che raggiungono l'ultima fase dei clinical trial restano insufficienti. L'aumento della ricerca orientata al paziente in tutte le fasi di studio migliora il successo dei progetti e ne aumenta l'impatto. L'orientamento della ricerca si concentra usualmente su gruppi selezionati di pazienti, ad esempio quelli affetti da malattie rare o malattie accademicamente "attraenti", trattate principalmente negli ospedali o nei centri di ricerca tradizionali collegati. Tale modello organizzativo si traduce in un sistema intrinsecamente distorto sotto molti aspetti, anche nella definizione di programmi di ricerca e nell'assegnazione dei finanziamenti di progetti. Tali fattori potrebbero almeno in parte spiegare il successo ancora limitato della ricerca nella TM. L'ottimizzazione dell'accessibilità dei pazienti al di fuori dei tradizionali centri di ricerca è un prerequisito fondamentale per innovare la TM a beneficio della società. Per affrontare questo problema sono state organizzate Unità di Ricerca Clinica (CRU) per collegare le università e gli ospedali locali. Il finanziamento attraverso le infrastrutture europee di ricerca clinica (ECRIN) ha ulteriormente incoraggiato il collegamento di istituti di ricerca, comprese le CRU, denominate anche CTU (Clinical Trial Units) o CRC (Clinical Research Centers), organizzate in hub e reti di ricerca in 14 paesi in tutta Europa. Inoltre, la partecipazione alla ricerca di centri di ricerca non tradizionali (NTRC), come le strutture di cure primarie e secondarie, o i servizi sociali e le istituzioni di assistenza sociale, dovrebbe essere analizzata. La richiesta degli enti finanziatori della ricerca di prove di precoce e costante ingresso dei pazienti negli studi clinici, già a partire dalle fasi iniziali, potrebbe essere una ulteriore spinta per il cambiamento. Un'ampia gamma di professionisti è coinvolta nella TM, dagli scienziati di base, allo staff dei laboratori, alle agenzie di regolamentazione, alle strutture educative, ai membri di comitati etici, alle riviste scientifiche. Professionisti con competenze multidisciplinari in TM (TMP) potrebbero svolgere un ruolo nell'innovazione della stessa (Figura 1). TMP posti all'interno dei NTRC potrebbero collaborare con i centri di ricerca tradizionali e con gli *shareholder* e coordinare lo scambio di informazioni, oltre a stimolare la formazione e il pensiero innovativo. Mentre esistono alcuni percorsi accademici clinici per la formazione dei TMP, questi possono non avere un focus specifico sulla TM. Sebbene la maggior parte dei TMP restino all'interno delle organizzazioni in cui sono formati, cioè università e centri di ricerca, molti trascorrono almeno una parte del loro tempo di formazione in NTRC. Incoraggiare tali TMP a proseguire la ricerca in tali siti avrebbe il duplice effetto di evitare che queste competenze vadano a sprecarsi e massimizzare l'estensione della TM nei NTRC. Ad esempio, gli NTRC possono essere soggetti a meno vincoli nel loro lavoro, con la libertà di condurre progetti a beneficio della società, piuttosto che per raggiungere il prestigio in termini di pubblicazioni scientifiche ad alto impatto e grossi finanziamenti, che possono essere viceversa adeguati alla ricerca nei centri specialistici. Nelle NTRC, l'integrazione della ricerca con la pratica clinica quotidiana fornisce i vantaggi della TM, come l'aumento della soddisfazione nel lavoro e nello sviluppo professionale, e permette di costruire un gruppo più ampio di professionisti. Tuttavia, i TMP negli NTRC devono affrontare alcune sfide, come l'errata convinzione di lunga data che la ricerca deve essere mar-

Figura 1. Ruoli per il professionista medico traslazionale nell'aiutare la transizione dal banco al letto del paziente (testo verde) e nell'affrontare i potenziali punti di fallimento, o valli della Morte (testo blu).



ginale rispetto ad una buona assistenza clinica e che deve essere limitata ai centri di ricerca. I TMP dovrebbero impegnarsi per migliorare la formazione sulla TM e sui suoi fondamenti per il benessere della società. Gli NTRC potrebbero essi stessi guidare il processo di cambiamento culturale per sostenere e alimentare il processo di ricerca, ad esempio assumendo personale con interesse o esperienze specifiche.

Ampliare la partecipazione

Quando la maggioranza dei NTRC è esclusa dalla partecipazione alla ricerca, è improbabile che sia raggiunto un obiettivo di ampio impatto sociale e di miglioramento della salute. Tutti i membri della società dovrebbero essere considerati come potenziali partecipanti alla ricerca e ricevere l'opportunità di parteciparvi. Infatti, tutti i membri della società saranno influenzati dalle disposizioni sanitarie a un certo punto della loro vita, sia come destinatari degli interventi sanitari, sia come care givers di un'altra persona che riceve assistenza sanitaria. Di conseguenza, gli NTRC dovrebbero includere anche istituzioni di assistenza sociale come gli ospizi, i centri di riabilitazione, le scuole e le case di cura, nonché centri di assistenza medica primaria e secondaria. Inoltre, alcuni ambiti di ricerca sono basati sullo studio della popolazione e richiedono una più ampia e adeguata inclusione dei pazienti nello studio. Per questo, il supporto dei gruppi di difesa dei pazienti e dei comitati di revisione etica è anch'esso vitale per la ricerca, con i TMP che devono sostenere la necessità di ampliare la loro partecipazione ai TM dei NTRCs. Ad esempio, il monitoraggio a lungo termine dell'effetto dei farmaci e degli effetti avversi correlati dopo la conclusione delle sperimentazioni cliniche o della conclusione della fase acuta di una malattia, potrebbe essere meglio eseguito nei NTRC piuttosto che nei centri specializzati. Infatti, mentre la rendicontazione degli effetti collaterali dei farmaci è incoraggiata e richiesta dopo che il farmaco è stato messo in commercio in tutti i paesi, il monitoraggio dei prodotti non è eseguito allo stesso modo. A tal proposito, un programma di sostegno legislativo e di iniziative di formazione sono necessarie per sostenere il processo di coinvolgimento del paziente. Alcune attività di ricerca sono già state trasferite alle NTRC, che possono beneficiare di maggiori flussi di finanziamento e dell'accesso dei pazienti, anche sviluppando legami organizzativi con gli ospedali universitari locali e con le organizzazioni commerciali di ricerca. Anche cambiamenti strutturali all'interno dei NTRC, come l'istituzione di centri di ricerca e sviluppo e strut-

ture per la ricerca clinica, sono di vitale importanza. Mentre il loro assetto finanziario non può essere sotto il controllo dei TMP, questi possono viceversa sostenere il loro sviluppo e coadiuvare il personale. I centri di ricerca clinica spesso includono strutture ambulatoriali con sale di consulenza e posti letto per trattamenti terapeutici, nonché l'accesso a un laboratorio in grado di eseguire procedure di ricerca di base quali real time PCR e citometria a flusso, preparazione del campione per l'estrazione del DNA, o la bio-banca del siero. Pertanto, per essere efficaci, i TMP dovrebbero essere adeguatamente formati e avere una formazione di tipo interdisciplinare, e dovrebbero includere personale di laboratorio e coordinatori di ricerca, infermieri specialistici di ricerca e clinici, nonché medici. Di conseguenza, è necessario anche un programma di ampliamento della partecipazione per i TMP. Nel Regno Unito borse di studio cliniche accademiche (ACF) durante la formazione clinica hanno migliorato l'accesso ai programmi di ricerca per i tirocinanti. A differenza del Regno Unito, una percentuale molto maggiore di studenti di medicina nei Paesi Bassi intraprende PhD durante il loro percorso di studio o all'inizio nella loro formazione. Ancora, in Germania, per ottenere il titolo di Dr. Med, è necessario solitamente completare un periodo di ricerca anche durante gli studi universitari, percorso molto simile ai corsi di laurea interposti nel Regno Unito. Tuttavia, gli ACF e la maggior parte dei Dr. Med e dei PhD, nonché dei programmi di ricerca si svolgono nei centri di ricerca e pongono scarsa o nulla attenzione alla TM o al lavoro interdisciplinare. Un ampliamento di tali programmi, siano essi pre- o post-laurea, a partecipanti di varie discipline, che includano tempo nel programma di sviluppo e nell'insegnamento ad una maggiore partecipazione alla ricerca, nella progettazione e collaborazione a nuovi studi, incluso un periodo di formazione nelle NTRC risulta fondamentale. Peraltro, c'è un consenso generale sul fatto che la ricerca e la TM richiedono una formazione professionale specialistica, ed è crescente la partecipazione finanziaria e strutturale a sostegno dell'interdisciplinarietà in ambito clinico e di ricerca. Molte università hanno sviluppato nuovi rapporti con partner industriali, nonché con medici e ricercatori, e attualmente offrono anche programmi di studio traslazionale. Tuttavia, una delle maggiori sfide nell'ampliare la partecipazione alla TM dei NTRCs è realizzare i cambiamenti organizzativi per supportare tale transizione (**Tabella 1**).

Migliorare la collaborazione

I TMP potrebbero favorire i collegamenti tra gli NTRC e i centri di ricerca locali che eccellono in un particolare campo o guidare nuove collaborazioni e l'ampliamento della partecipazione alla ricerca. Le misure pratiche possono comprendere l'organizzazione di un forum aperto per presentare idee e aggiornamenti per progetti di ricerca nuovi o in corso, che potrebbero contribuire a superare problemi o ostacoli che i progetti possono incontrare. Questo approccio interdisciplinare di condivisione delle informazioni potrebbe portare innovazione e beneficio a tutte le parti coinvolte, ad esempio mettendo in comune i potenziali partecipanti alla ricerca e condividendo l'accesso alla tecnologia o agli specialisti. Ad esempio, obiettivi e sfide comuni potrebbero contribuire a portare a soluzioni quali il reclutamento di un gruppo di controllo adeguato. La collaborazione tra reparti di centri diversi o anche tra reparti dello stesso centro, che potrebbero non essere a conoscenza di servizi per la ricerca presenti o di obiettivi comuni disponibili internamente alle strutture, potrebbe risulta-

Tabella 1.

Ampliare la partecipazione

- Incoraggiare il coinvolgimento in attività di ricerca dei centri di ricerca non tradizionale (NTRC) di altri partner, tra cui:
 - Istituzioni di assistenza sociale: ad esempio, ospizi, centri di riabilitazione, scuole e case di cura
 - Centri di cure primarie (servizi di medicina generale)
 - Centri di assistenza secondaria (ospedali specialistici o universitari)
 - Partner industriali
 - Università
 - Gruppi di pazienti
 - Comitati etici per la ricerca
- Reclutare e includere pazienti al di fuori dei NTRC negli studi clinici e nel monitoraggio dei dispositivi medici
- Incentivare il trasferimento degli uffici di ricerca e di sviluppo e delle unità di ricerca nelle NTRC, o assumere ruoli in tali centri o lavorare in modo indipendente ma collaborativo con i centri esistenti
- Assumere un ruolo organizzativo nella condivisione di strutture di ricerca come le attrezzature dei laboratori
- Sostenere e incoraggiare una più ampia inclusione dei difensori dei pazienti e dei comitati per l'approvazione dei finanziamenti
- Incoraggiare nuovi finanziamenti e richiedere finanziamenti o altri benefici esistenti, come il riconoscimento di eccellenza ai centri di ricerca che ampliano la loro partecipazione alla Medicina Traslazionale (TM) potrebbe essere un punto focale per i professionisti della TM (TMP) nelle NTRC
- Partecipare e incoraggiare nuovi programmi educativi, pre- e post-laurea per affrontare le sfide che devono affrontare i TMP

re di fondamentale importanza. Scambi di idee aperti e paritari, che sono alla base della ricerca interdisciplinare, aprono le porte a fonti di finanziamento più ampie. Le tradizionali gerarchie di potere che spesso esistono ancora nei centri di ricerca tradizionali possono essere contrastate in modo più efficace quando le commissioni sono interdisciplinari. La collaborazione tra NTRC e centri di ricerca potrebbe anche essere organizzata sotto forma di "programmi di sensibilizzazione" che potrebbero includere lo sviluppo di programmi di tutoraggio. Assumere un ruolo attivo nello sviluppo e nella gestione di tali attività di integrazione e sensibilizzazione potrebbe apportare benefici di carriera ai TMP in fase iniziale, e fornire opportunità di assumere precocemente ruoli di leadership (**Tabella 2**).

Le sfide che i TMP devono affrontare

Alcune sfide che i TMP devono affrontare si concentrano sull'accettazione dell'idea della TM nei NTRC. Molti TMP si sono formati con un focus specialistico. Per il loro nuovo ruolo negli NTRC, i TMP dovranno mantenere questa attenzione ai dettagli, ma anche sviluppare una più ampia capacità di fare ricerca, inclusa la progettazione di nuovi disegni di studio e un modello di lavoro collaborativo che tengano in conto la salute pubblica. Il ruolo di un TMP riguarderà molte sfide, tra cui il fatto che essi devono lavorare sodo nella loro NTRC per essere considerati efficaci e di successo sia nella loro attività clinica che nelle attività di ricerca. I TMP devono inoltre superare barriere quali affrontare le idee sbagliate più comuni, tra cui il fatto che la ricerca non è presente nei programmi di formazione clinica ed essere in grado di promuovere presso i colleghi buone pratiche di ricerca sul posto di lavoro. L'ostacolo principale sarà quello di cambiare

Tabella 1.

Migliorare la collaborazione

- Attività di comunicazione e sensibilizzazione per mettere in contatto i diversi partner di ricerca e i partecipanti
- Organizzazione di forum e incontri collaborativi
- Sviluppo e partecipazione a programmi di mentorship
- Creazione e manutenzione di strutture di biobanca condivise
- Organizzazione dell'utilizzo di attrezzature specialistiche di ricerca tra diversi centri
- Mentoring e supporto ai colleghi non-TMP nella realizzazione dei potenziali benefici personali e più ampi della TM

le percezioni, facendo in modo che la ricerca sia vista come parte della pratica quotidiana nei NTRC e non come un'attività supplementare o orientata all'avanzamento di carriera. I TMP hanno anche necessità di sviluppare capacità di gestione del tempo e di leadership e capacità di delega, se vogliono realizzare tutte le attività connesse con la TM, tra cui: insegnamento, pubblicazione di articoli, scrittura di progetti di ricerca per ottenere finanziamenti. Bilanciare le aspettative di colleghi, supervisori e pazienti sarà fondamentale. Al fine di raggiungere la varietà di obiettivi discussi, nonché eccellere nella comunicazione e guidare l'innovazione, i TMP devono essere creativi, un'abilità difficile da insegnare e misurare. Questa creatività è fondamentale per guidare nuovi concetti nella progettazione e nell'esecuzione di sperimentazioni cliniche o nello studio di prodotti medici, e nell'organizzazione della TM stessa. I TMP devono infine saper usare la loro creatività per sviluppare collaborazioni con centri di ricerca, Università e centri di studio di organizzazioni commerciali. Tutto questo può essere raggiunto con il supporto di colleghi, mentori e pratiche collaborative come discusso sopra. In conclusione, è indispensabile prestare maggiore attenzione all'aspetto sociale della TM, necessario per affrontare le cosiddette *valli della morte*. Il TMP potrebbe essere il promotore fondamentale del processo di innovazione e di organizzazione della TM, processi entrambi necessari per il suo sviluppo. Tuttavia, se da un lato si pone attenzione sulla TM e sul numero di TMP che potrebbe essere incrementato, dall'altro i TMP devono ancora affrontare molte sfide. È evidente in ogni caso che il ruolo dei TMP è fondamentale per contribuire ad ampliare l'accesso alla TM e migliorare la collaborazione all'interno della TM.

Commento

Il concetto di Medicina Traslazionale (TM) parte da lontano. Nel 1992, Science propose per la prima volta che la ricerca medica seguisse il concetto del modello "dalla piattaforma sperimentale al letto d'ospedale". Successivamente, nel 1995, The Lancet ha applicato per la prima volta il nuovo termine "medicina di trasformazione". Al giorno d'oggi, la TM può essere intesa come l'applicazione interdisciplinare della ricerca biomedica per il miglioramento della salute dei pazienti e della società, e di fatto costituisce quella branca medica che cerca di trovare sistemi più rapidi, meno costosi e più efficaci per tradurre la ricerca di base in applicazioni cliniche. L'attuale definizione di TM della Società Europea di Medicina Traslazionale [1] include tre pilastri: il banco (laboratorio), il letto del paziente e la comunità. Di tali pilastri spesso sono attualmente privilegiati i primi due (banco e letto del paziente), a scapito del terzo, la comunità, che rappresenta

per alcuni versi la vera novità rispetto al passato. Pertanto, risulta chiaro che l'ampliamento della TM al territorio rappresenta la chiave di questa nuova disciplina, che punta alla creazione di sistemi di ricerca più vicini ai setting assistenziali, con il vantaggio di fare ricerca mentre si fa clinica [2,3]. Peraltro, tale modello prova a "far uscire" la ricerca dai centri che tradizionalmente la detengono (università, centri di ricerca), consentendo l'ingresso anche a strutture che tradizionalmente si occupano quasi esclusivamente di assistenza medica, e in cui la ricerca viene effettuata (laddove possibile) esclusivamente come attività collaterale su base volontaristica. Chiaramente tutto ciò necessita di un percorso formativo prolungato e accurato, che non può prescindere da chi è deputato alla formazione, università e centri di ricerca in primis, e che parta dagli studi universitari e continui nelle attività quotidiane, come suggerito dagli autori dell'articolo. La creazione di un professionista della TM (TMP) che abbia nel suo bagaglio il concetto di multidisciplinarietà delle conoscenze rappresenta la chiave di questo modello, rappresentando una figura trasversale implicata nella ricerca, potendo essere impersonato dal medico ospedaliero o del territorio, dall'infermiere, dallo staff di laboratorio, ma anche da figure territoriali, quali i comitati etici, i caregiver e i pazienti stessi. Ci sentiamo di condividere questo modello, auspicando una sua piena realizzazione ed una sua ampia diffusione.

1. EUSTM <https://eutranslationalmedicine.org/>
2. Paquette, JS., Zomahoun, H.T.V., Diendere, E. et al. Collaboration between biomedical research and community-based primary health care actors in chronic disease management: a scoping review. *transl med commun* 7, 11 (2022)
3. Brendan Delaney, Primary care research in the era of translational medicine, challenges and successes, *Family Practice*, Volume 27, Issue 2, April 2010, Pages 127–128