

TOMASZ J. GUZIK

**MEDYCYNA TRANSLACYJNA – CZYLI O TYM,
CO NAJWAŻNIEJSZE W BADANIACH BIOMEDYCZNYCH***

Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Medycyny Wsi

I Oddział Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Laboratorium Medycyny Translacyjnej

Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie

„Świadomość tego,
Że nasze przekonania i opinie
Mogą być mylne, a rzeczy
Na które najbardziej liczymy
Mogą okazać się niepewne i niestałe
—
oto mądrość“.

Gerard Brown

STRESZCZENIE

Motywacja do podjęcia pracy naukowej jest różna niemal u każdego badacza, jednak z czasem cele rozpoczętej drogi stają się coraz bardziej klarowne i jasne. Podstawową zasadą prowadzenia badań naukowych jest dążenie do poznawania prawdy. Poznanie ukrytej dotąd natury badanych przez nas zjawisk jest nie tylko przyczyną, dla której prowadzenie badań naukowych jest wartościowe, ale to właśnie dlatego warto je podejmować. W poszukiwaniu prawdy leży też radość, którą odczuwamy, gdy naszym oczom ukazuje się długo poszukiwa-

* W przygotowaniu niniejszego wykładu wykorzystano fragmenty rozprawy wygłoszonej na jubileuszowym sympozjum Instytutu im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w 2009 roku (rozprawa ukazała się drukiem: T.J. Guzik, „Kosmos” 2010 [1]).

ny mechanizm lub zjawisko. „Podporządkowanie celów i środków nauki poszukiwaniu prawdy jest w pewnym sensie paradygmatem badań naukowych” [1]. „Tymczasem w tradycyjnym hipokratejskim rozumieniu lekarz w każdych okolicznościach powinien służyć chorej osobie, przedkładając jej dobro ponad wszystko. Coraz większe znaczenie nauki w dostarczaniu medycynie klinicznej praktycznych rozwiązań prowadzi do potrzeby stworzenia nowego paradygmatu nauk biomedycznych” [1]. „Nauka medyczna w wymiarze hipokratejskim powinna w pierwszym rzędzie służyć choremu, a poszukiwanie prawdy powinno nie być jej celem, a podstawowym narzędziem. Istota tego stwierdzenia już dawno w pewnym sensie stała się częścią prowadzenia badań biomedycznych. O ile jednak służba choremu jest bezwarunkowo wpisana w misję lekarza, „o tyle droga naukowca do chorego jest bardziej skomplikowana. Często obejmuje swoistą «podróż» i wiedzie z laboratorium do łóżka chorego, jednak tu się nie kończy, prowadząc dalej, często z powrotem do laboratorium. Uporządkowania tej drogi dokonuje właśnie, nazwana niedawno, choć istniejąca od początku badań biomedycznych – medycyna translacyjna” [1].

Medycyna translacyjna w najprostszym rozumieniu tej relatywnie niedawno sformułowanej, lecz praktykowanej od dziesięcioleci części medycyny ma na celu doprowadzenie do skutecznego wykorzystania wiedzy naukowej jako podstawy uzyskania korzyści klinicznych. Mimo iż wydaje się to oczywiste, ostatnie lata wyraźnie wskazują na istotne problemy, które wymagają systemowego podejścia, aby usprawnić proces „ukliniczniania” wyników badań naukowych. Okazuje się bowiem, że zwiększającej się niemal eksponentalnie ilości publikowanych danych naukowych nie towarzyszy zadowalający rozwój możliwości diagnostycznych i terapeutycznych w klinice. Co więcej, zaobserwowano nieustannie powiększającą się przepaść pomiędzy nakładami finansowymi na badania naukowe a ich skutecznością, analizowaną jako liczba rejestracji nowych leków.

Przyczyn tego zjawiska upatruje się w kilku faktach. Po pierwsze, codziennie na świecie publikuje się tysiące stron wyników naukowych. Poziom weryfikacji, jakości metod statystycznych oraz słabość stosowanej metodyki w dochodzeniu do wniosków powoduje narastanie tak zwanego „szumu tła”, z którego coraz trudniej wyłowić jednoznaczne i ważne obserwacje. Po drugie, pomiędzy odkryciem nowego zjawiska czy mechanizmu a praktycznym wykorzystaniem tego odkrycia w leczeniu chorych istnieje szereg problemów. Jednym z pierwszych jest fakt, iż mechanizmy są odkrywane w badaniach modelowych, które stanowią znacznie uproszczone układy, podczas gdy w organizmie człowieka mamy do czynienia z wieloczynnikowością większości zjawisk i patogenezы schorzeń. „Prowadzi to do braku spójności pomiędzy badaniami podstawowymi (zwanymi często przedklinicznymi) a praktycznym za-

stosowaniem odkryć” [1]. „Różnice te prowadzą do sytuacji, w których odkrycia dotyczące mechanizmów obserwowanych w hodowli komórkowej lub modelach zwierzęcych nie okazują się równie skuteczne u człowieka. Wynika to ze złożoności patofizjologii chorób, podczas gdy istota modeli doświadczalnych umożliwiała badanie jednego z mechanizmów schorzeń człowieka. Takie redukcjonistyczne podejście, kluczowe z punktu widzenia mechanizmów schorzeń, obraca się przeciw badaczom, utrudniając przewidywanie, czy leczenie, które jest skuteczne u zwierząt, będzie skuteczne u człowieka” [1]. „Przykładem takiej obserwacji może być brak skuteczności klinicznej witamin przeciwutleniających w zapobieganiu schorzeniom układu sercowo-naczyniowego. Badania miażdżycy w modelach zwierzęcych (myszy pozbawione genu ApoE oraz LDL-R) wykazywały imponującą zdolność np. witaminy E w zapobieganiu rozwojowi blaszek miażdżycowych. Wzbudziło to ogromny entuzjazm, którego nie potwierdziły jednak żadne z dużych, wieloośrodkowych badań klinicznych, a ostatnio publikowane metaanalizy wskazują na znaczną szkodliwość witamin przeciwutleniających, stosowanych w wysokich dawkach u człowieka” [1].

Inną kluczową przeszkodą w szybkim wprowadzaniu do kliniki wyników odkryć naukowych może być niewystarczająca komunikacja między naukowcami zajmującymi się badaniami podstawowymi a klinicystami i badaczami klinicznymi. Do niedawna forum komunikacji pomiędzy tymi grupami badaczy było minimalne. „Obie grupy naukowców spotykają się na oddzielnych posiedzeniach i kongresach, zasiadają w różnych komitetach naukowych, co powoduje, że wzajemne nakładanie się ich zainteresowań i płaszczyzn wymiany poglądów może być ograniczone” [1]. Mając okazję uczestniczyć w corocznych zamkniętych konferencjach European Molecular Biology Organization, gdzie swe dane prezentują najważniejsi badacze Europy, a wyniki są publikowane niemal wyłącznie w „Science” i „Nature”, czasem nie sposób było oprzeć się wrażeniu, iż dla większości z tych uczonych jeszcze do niedawna potrzeba zastosowania klinicznego ich przełomowych odkryć, dokonanych w muszkach *D. melanogaster*, niemal nie istniała. Jednocześnie, uczestnicząc w konferencjach klinicznych, można było dostrzec w pewnym sensie lekceważące podejście klinicystów do wyników badań modelowych i podstawowych, które nie dostarczają od razu tak zwanych „twardych punktów końcowych”, jakby zapominali, że zanim zastosowano leczenie prowadzące do zmniejszenia śmiertelności, zjawisko opisywano i weryfikowano przez wiele lat w badaniach naukowych. To rozdarcie wynika właśnie z tak bardzo długiej drogi, dzielącej odkrycie poszczególnego zjawiska od zastosowania klinicznego. Od odkrycia mechanizmów działania angiotensyny II i potencjału inhibitorów konwertazy angiotensyny do ich wprowadzenia do wytycznych postępowania klinicznego upłynęło ponad 20 lat. Fazy badań translacyjnych podsumowano w Tabeli.

„Tak więc badania biomedyczne powinny wytworzyć narzędzia, dzięki którym będzie można stosować modele bardziej odpowiadające sytuacjom klinicznym, a przez to przewidzieć skuteczność nowych technologii w praktyce” [1]. Jedynym sposobem na rozwiązanie tego problemu jest właśnie ściśle współdziałanie badaczy szeregu obszarów nauk biomedycznych, mające na celu wzajemne zrozumienie ograniczeń, które stoją przed każdą z tych dziedzin, a także celów, które każda z nich sobie stawia. Współdziałanie to nie obejmuje już tylko naukowców klinicznych i podstawowych, ale także przemysł farmaceutyczny, a ponad wszystko kolejny etap łańcucha wprowadzającego wyniki badań podstawowych i klinicznych do praktyki – zdrowie publiczne i organizacje rządowe odpowiedzialne za prowadzenie polityki zdrowotnej.

Dlatego właśnie w pewnym sensie „zinstytucjonalizowano” istniejącą już od dawna dziedzinę medycyny jako medycynę translacyjną. Ma ona stanowić „strukturę, która połączy końcowy efekt, jakim ma być lepsza opieka nad chorymi, z badaniami podstawowymi, prowadzonymi w wiodących instytucjach naukowych. Choć idea ta wydaje się prosta, to wprowadzenie jej w życie jest znacznie trudniejsze, bowiem wymaga zmiany w klasycznym pojmowaniu biomedycznych badań naukowych” [1]. Dlatego większość postępowych uniwersytetów na świecie tworzy obecnie centra i instytuty medycyny translacyjnej, które stają się sercem nowatorskich i odkrywczych badań naukowych będących owocem współpracy.

„Tradycyjny podział na klinicystów i badaczy nauk podstawowych staje się przeżytkiem” [1], tak jak stał się przeżytkiem system nauczania medycyny w blokach klinicznych i przedklinicznych. „Nowoczesny klinicysta, korzystający z bogactwa, jakie dają mu współczesne nauki biomedyczne, musi rozumieć zjawiska molekularne w równym stopniu, jak znać standardy leczenia opracowywane przez klinicystów. To być może dwa razy więcej pracy, ale taka jest cena postępu. Rozumiejąc ten problem, kraje takie jak USA oraz Wielka Brytania w swych najlepszych ośrodkach kształcenia specjalistycznego włączyły w tryb szkolenia okres prowadzenia badań naukowych (w zależności od stopnia zainteresowania naukowego lekarza trwający od roku do trzech lat). W tym czasie klinicysta często dokonuje ciekawych obserwacji naukowych, poszerza horyzonty myślenia i wnioskowania klinicznego. Niestety, brak tego zrozumienia w polskim systemie kształcenia lekarzy specjalistów. Tymczasem zarówno historia polskiej medycyny, jak i medycyna współczesna dostarczają jasnych dowodów, iż najwybitniejszymi klinicystami są często (choć nie wyłącznie) aktywni badacze nauki. Przykładem mogą być profesorowie Uniwersytetu Jagiellońskiego, wielcy interniści, którzy dokonywali równie wielkich odkryć naukowych: Profesor Tadeusz Tempka, jeden z prekursorów interni-

stycznej szkoły krakowskiej, pionier w badaniach hematologicznych i odkrywca między innymi tzw. «pałeczki olbrzymiej» w szpiku kostnym chorych z niedokrwistością złośliwą, czy też bardziej nam współczesny Profesor Andrzej Szczeklik» [1]. Za jednego z pionierów medycyny translacyjnej uznawany jest szwedzki uczony Arvid Carlsson, laureat Nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny w roku 2000, honorującej odkrycie mechanizmów działania dopaminy, co bardzo szybko znalazło swe odzwierciedlenie w praktyce klinicznej. W swym wykładzie noblowskim Carlsson podkreślał, iż odkrycie to jest przykładem, „w jaki sposób interakcja całkowicie różnych umysłów może prowadzić do ważnego postępu naukowego w medycynie” – odnosząc się do bardzo szybkiego wprowadzenia do kliniki wyników jego badań nad rezerpiną i L-DOPA z końca lat 50. (opublikowanych w 1957 roku) przez innego badacza-klinicystę, Ole Horynkiewicza, który już w początkach lat 60. wykazał niedobory dopaminy w mózgu pacjentów z chorobą Parkinsona, a następnie zainicjował badania kliniczne, które stworzyły podstawy do pierwszego użycia L-DOPA w leczeniu choroby Parkinsona w 1961 roku. Chcielibyśmy, aby i dziś udawało się tak sprawnie i szybko przechodzić przez kolejne etapy translacji odkryć naukowych do medycyny klinicznej.

Podsumowując, najważniejszą zasadą prowadzenia badań naukowych powinno być według liderów współczesnej medycyny klinicznej sir Richarda Peto oraz sir Richarda Dole’a (RP, RD) z Uniwersytetu w Oksfordzie „podejmowanie wyłącznie badań, które pomogą nam odpowiedzieć na ważne pytania biomedyczne”. Nie sposób niestety prosto i jasno sformułować recepty na zdefiniowanie „pytań ważnych”, choć najprostszą definicją mogą być pytania na które odpowiedź będzie służyła szeroko pojmowanemu „dobru chorego”. Co więcej, w tym zadaniu powinniśmy umieć skutecznie wybierać „jedynie techniki w pełni wiarygodne” (RP, RD), pamiętając, że „nie istnieje droga na skróty do miejsca, do którego dojść warto” (*Beverly Sills*). A droga ta będzie skuteczna, tylko jeśli dobrze zrozumiemy konieczność współdziałania klinicystów, badaczy nauk podstawowych, badaczy zdrowia publicznego i instytucji rządowych w tym procesie.

Tab. 1. Podsumowanie faz badań translacyjnych (kluczowe jest skoordynowanie badań podstawowych i klinicznych, a nie prowadzenie ich równolegle)

| | Nauki podstawowe | Nauki kliniczne |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Faza 1 | <ul style="list-style-type: none"> • badania podstawowe identyfikujące nowe biomarkery lub cele terapeutyczne; • rozwój nowych metod modyfikacji zjawisk biologicznych; • określenie ich celowości, skuteczności w modelach komórkowych i zwierzęcych | <ul style="list-style-type: none"> • zastosowanie odkryć podstawowych w tworzeniu hipotez klinicznych; • badanie bezpieczeństwa i wstępne określenie skuteczności; • identyfikacja biomarkerów klinicznych w określaniu bezpieczeństwa i skuteczności; <i>szczególnie ważny cel medycyny translacyjnej dla przemysłu farmaceutycznego</i> |
| Faza 2 | <ul style="list-style-type: none"> • dalsze precyzowanie celów terapeutycznych na podstawie wyników obserwacji fazy 1; • badania w modelach hodowli tkankowych człowieka (np. badania molekularne izolowanych naczyń krwionośnych) | <ul style="list-style-type: none"> • określenie, czy obserwacje z fazy 1 wykazują skuteczność, gdy są zastosowane w praktyce klinicznej (aplikacja nowych technologii w środowisku klinicznym, <i>patient driven environment</i>); • dostarczanie informacji o potrzebach terapeutycznych i skuteczności do tworzenia wytycznych leczenia i diagnostyki chorób |
| Faza 3 | wykorzystanie wytycznych leczenia i prewencji w stabilnych systemach ochrony zdrowia, np. przez towarzystwa naukowe przygotowujące w y t y c z n e oraz agendy rządowe finansujące leczenie lub przemysł farmaceutyczny | |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie T.J. Guzik, „Kosmos” 2010 [1]

PROPONOWANA LITERATURA

1. Guzik T.J., *Medycyna translacyjna – czyli z laboratorium do łóżka chorego... i z powrotem*, „Kosmos” 2010, Vol. 59.
2. Fitzgerald G.A., *Clinical pharmacology or translational medicine and therapeutics: reinvent or rebrand and expand?*, “Clinical Pharmacology & Therapeutics” 2007, Vol. 81 (1).
3. Hiss R., *Fundamental issues in translational research. Translational research – two phases of a continuum. From clinical trials to community: the science of translating diabetes and obesity research*, Natcher Conference Center, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA 2004.
4. Littman B.H., Di Mario L. et al., *What's next in translational medicine?*, “Clinical Science” 2007, Vol. 112 (4).
5. Mankoff S.P., Brander C. et al., *Lost in Translation: Obstacles to Translational Medicine*, “Journal of Translational Medicine” 2004, Vol. 2 (1).
6. Andersen J.K., *Arvid Carlsson: An early pioneer in translational medicine*, “Science Translational Medicine” 2009, Vol. 1 (2).
7. Contopoulos D.G., Alexiou G.A., Gouvas T.C., Ioannidis J.P.A., *Life Cycle of Translational Research for Medical Interventions*, “Science”, Vol. 321.