

Transzlációs medicina

Dobszai Dalma*– **Hegyi Péter**** – **Szentesi Andrea*****

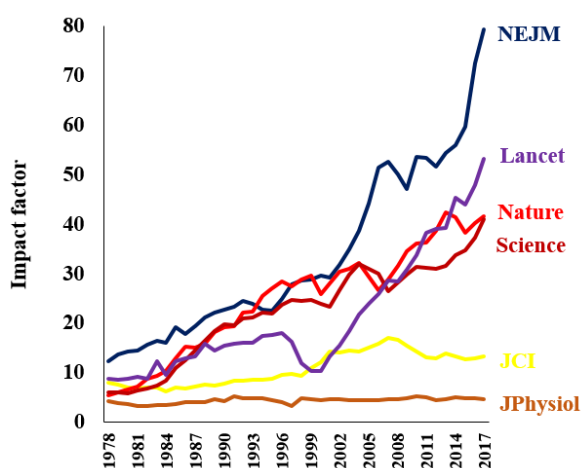
*kommunikációs csoportvezető, **egyetemi tanár,

***tudományos munkatárs

Pécsi Tudományegyetem, Transzlációs Medicina Intézet

Történeti áttekintés

Az elmúlt évszázad legnagyobb kihívása volt annak megértése, hogy hogyan működik szervi és sejtszinten az emberi szervezet (anatómia, fiziológia, biokémia, biofizika) majd, hogy hogyan alakulnak ki a betegségek (patológia, patofiziológia). Enélkül a tudás nélkül a klinikai tudományok természetesen nem tudtak fejlődni. Legtöbbször a laboratóriumi kutatásokat tartották igazi tudománynak ellentétben a betegágy melletti kutatással. A 20. században a legtöbb tudományos folyóirat alapkutatási eredményeket közölt és a hatása is nagyobb volt ezeknek a folyóiratoknak, mint a klinikaiaknak (Narin, 1976). Ez a minta teljesen megváltozott a 21. században. Ma a folyóiratok többsége klinikai orientációjú, és a legnagyobb kihívás az orvostudományban az, hogy a tudományos eredményeket hogyan tudjuk felhasználni a mindennapi klinikai gyakorlatban. Az egyik legjobb példa a tudomány fejlődésének szemléltetésére az alap- és klinikai kutatási orientációjú folyóiratok impakt faktorainak időbeli változása (1. ábra).



1. ábra. Alap- és klinikai kutatási folyóiratok impakt faktorai 1977–2017

Míg ez a kétirányú változás zajlott az alap- és klinikai kutatásban, egyre több erőfeszítés történt arra vonatkozóan, hogy az alapkutatói eredmények valóban hasznosuljanak. Mind a pályázatokat elbíráló bizottságok, mind a politikusok olyan tudományos tevékenységeket kívántak támogatni, amelyek hasznosítható alkalmazásokként valóban megjelennek a gyakorlatban. Ezért a pusztán alapkutatói pályázatok megnyerésének esélye drámaian csökkent szemben azokkal a pályázatokkal, amelyeknek a hasznosíthatósága részletesen alátámasztott volt. Ennek az igénynek a kiszolgálására jött létre az 1990-es években a tudományok egy új kategóriája, a Transzlációs Medicina (TM), nem meglepően alapkutatók kezdeményezésére. Ezzel párhuzamosan a klinikusok is rendszeresen figyelmeztettek arra, hogy klinikai kutatások nélkül az alapkutatói eredmények többségében elméletiek maradnak, és nem kerülnek át a klinikai gyakorlatba (Chabner, 1998). Mivel különböző és egymással nem összhangban lévő definíciókat használtak a Transzlációs Medicinára, ennek rendezésére a kutatók 2000 júniusában összehívtak egy kerekasztal megbeszélést. (Sung, 2003). A Transzlációs Medicina gyors fejlődése miatt a definíciókat több lépésben és több munkacsoport is átdolgozta az elmúlt két évtizedben, azonban a változtatásokat főként alapkutatói szempontok vezérelték. A korábbi elméletek 3 fő csoportját különböztethetjük meg:

Egyirányú elmélet

Ez az elmélet a Transzlációs Medicinát a „labortól a betegágyig” egyirányú útvonalon képzelel el, ahol az alapkutatói felfedezések továbbfejleszthetők új gyógyszerekké, eszközökké és a betegellátásban megjelenő kezeléssé (Chabner, 1998; Saijo, 2002). Ezt az elméletet klinikusok fejlesztették tovább, akik a Transzlációs Medicinát eszköznek tekintették a kutatási eredmények klinikai gyakorlatban való hasznosításában (Woolf, 2008).

Kétirányú elmélet

A „laboratóriumtól a betegágyig és vissza a laboratóriumba” elmélet már azt is számításba vette, hogy a klinikumban történt megfigyelések alapját képezhetik további alapkutatóknak (Chan, 2005; Goldblatt, 2010; Recke 2014). Az alapkutatók kiemelték a klinikai tudás fontosságát és a megoldatlan klinikai kérdéseket felhasználták az alapkutatói projektek tervezésénél.

Egyirányú többlépcsős elmélet

A kutatói társadalom felismerte, hogy a molekuláris tudás betegek javára való fordítása nem valósulhat meg egyetlen lépésben. Négy fázisát határozták meg a transzlációs folyamatnak (T0–4): T0: orvosbiológiai alapkutató T1: továbblépés a humán kutatáshoz, T2: továbblépés a betegekhez, T3: továbblépés a gyakorlati

alkalmazáshoz, T4: továbblépés a széleskörű (társadalmi) hasznosításhoz. Ebben az elméletben fontos szerepet kapott a társadalom, beleértve a betegeket, az egészséges népet, az egészségügy minden résztvevőjét és a társadalmi szerveket is. (Surkis, 2016; Cohrs 2015).

Ezen elméletek közül azonban egyik sem fedte le a teljes translációs körfolyamatot, amely a népességben vagy a betegágy mellett felmerülő klinikai kérdéssel kezdődik, és egy olyan használható válasszal zárul, amely emeli a közösség egészségi szintjét. Ezen kívül számos lépés hiányzik a folyamatból, amely jelentősen lassítja a tudományos tudás társadalomban történő hasznosulását. Például (1) rendkívül kevés a kommunikáció a TM egyes résztvevői (orvosok, alapkutatók, gyógyszercégek, klinikai kutatók, gazdasági és politikai döntéshozók és közösségek) között (Skinner, 2018). (2) Néhány terület kiemeltebb, jóval nagyobb támogatásban részesül, míg más területek nem kapják meg a szükséges forrásokat és nincs lehetőségük a fejlődésre, ami szintén akadályozza a translációs folyamatot. (3) Az akadémiák és az egyetemek különbözőképpen és ellentmondásosan kezelik a különböző fázisokból származó eredményeket, publikációkat (Puljak, 2017). (4) Kevés példa akad arra, hogy interdiszciplináris csoport, köztük biostatistikusok, informatikusok, adatmenedzserek, közgazdászok és etikai valamint jogi szakértők, segíti a kutatók munkáját a TM központokban. (5) Végül, de nem utolsó sorban hiányoznak a TM komplex oktatási anyai is.

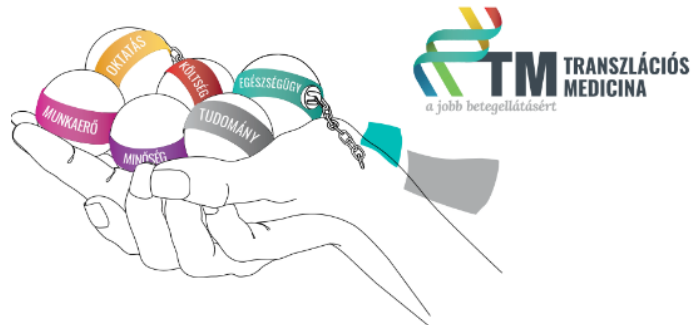
Jelen helyzet

Ismert, hogy Magyarországon a betegellátás, a klinikai tudomány és oktatás nehéz, Nyugat-Európához képest elmaradott helyzetben van. A minőség monitorozása és fejlesztése nem valósul meg. A költséghatékonyság kialakítása és fenntartása, valamint a munkaerő megtartása komoly nehézségeket okoz. Nem véletlen, hogy az utóbbi évtizedben minden ágazatban komoly erőfeszítések történtek, hogy egyes területeket felemeljének. A számtalan program és ráfordított milliárdok ellenére jelentős áttörés nem következett be. Ennek fő oka, hogy az országos és egyetemi programok, fejlesztések, ösztöndíjak elsősorban az egyes területeket más időpontokban és egymástól függetlenül próbálták javítani (2. ábra).

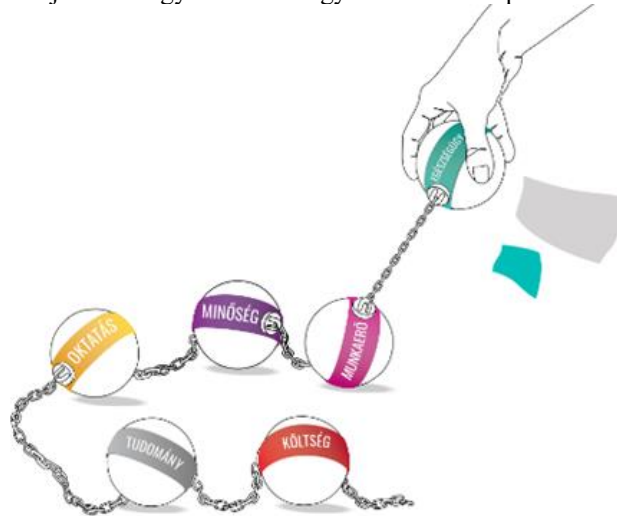
Transzlációs Medicina: a jövő orvostudománya

A Transzlációs Medicina a 21. század áttörése az orvostudományon belül, *amely javítja az egészségügyi prevenciót, felgyorsítja a betegségek diagnosztikáját, javítja a betegellátás minőségét* és végül, de nem utolsó sorban *költséghatékonyabbá* is teszi az egészségügyi ellátást. 2016 januárjában innovatív módon a PTE volt az első magyarországi egyetem, amely

megteremtette ennek az új rendszernek a lehetőségét Magyarországon (<https://tm-centre.org/>), vállalva ezzel egy teljesen egyedi betegellátási, oktatási és tudományos modul elindítását (3. ábra).



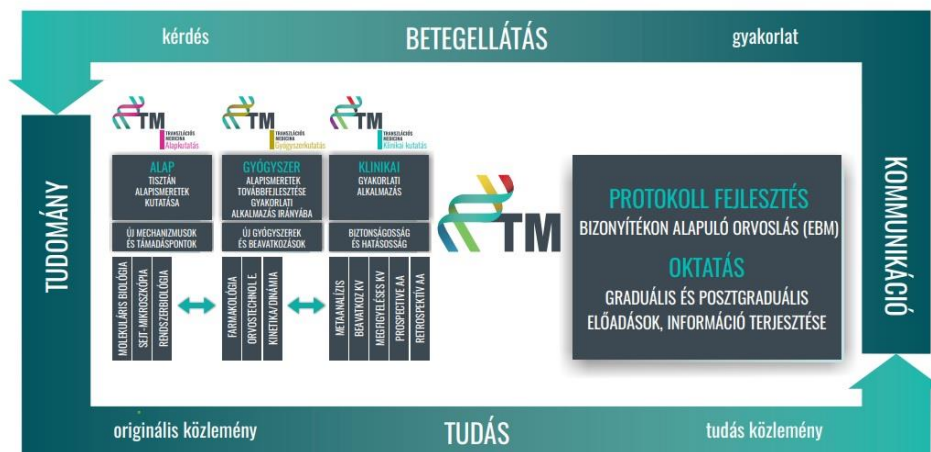
2. ábra: Az egészségügyi rendszer elemeinek fejlesztése, a betegellátás, tudomány és oktatás fejlesztése egyenként és/vagy különböző időpontokban.



3. ábra: Az egészségügyi rendszer elemeinek fejlesztés transzlációs szemléletben.
A betegellátás, tudomány, tudásrendszerezés és a kommunikáció, oktatás összehangolt fejlesztése.

A TM négy elemből (TM-BETEGELLÁTÁS, TM-TUDOMÁNY, TM-TUDÁS, TM-KOMMUNIKÁCIÓ) és az azt segítő TM-INTERDISZCIPLINÁRIS egységből áll. *A kérdéseknek és aktuális kihívásoknak mindig betegség mellett kell megszületniük.* Ezt követően valamelyik tudományterületen, vagy azok

kombinációjában kell a válaszokat kérdéseinkre megtalálni, majd a válaszokat *egységes tudássá*, bizonyítékon alapuló útmutatókká (EBM) kell továbbfejleszteni, és végül az összerendezett tudást oktató és szemléltető anyagok formájában a betegek, betegellátásban résztvevők, biztosítótársaságok, gazdasági vezetők, ipari partnerek és politikai döntéshozók számára *visszajuttatni* (4. ábra).



4. ábra: A translációs medicina elemei.

Betegellátás

Magyarországon a minőségi és költséghatékony betegellátás megvalósításának legfőbb akadálya a *bizonyítékon alapuló orvoslás jelentős hiánya*. A nemzetközi útmutatók kevesebb, mint 5%-a érhető el magyar nyelven, az orvosok jelentős része „egyéni” protokollt használ, mely gazdaságtalan és rosszabb gyógyulási eredményt mutat. A heveny hasnyálmirigy-gyulladás területén országos adatokkal rendelkezünk és 2014-ben a bizonyítékokon alapuló ajánlást is elkészítettük.

Évente 5050 beteget diagnosztizálnak ezzel a kórképpel. 28 kórházból gyűjtött adatok alapján a betegségben az EBM útmutatót csak az esetek felében követik. Amennyiben ez az arány elérné a 100%-ot, 25%-kal lehetne a költségeket csökkenteni (ez kb. 0.5 milliárd forint megtakarítását jelentené) és 116 emberélet megmentésére adna lehetőséget. A betegellátó egységek fontos feladata továbbá, hogy itt fogalmazódnak meg a tudományos kérdések, melyek továbbításra kerülnek a TM-TUDOMÁNY felé.

Tudomány

A 21. század fontos kihívása, hogy a tudományos eredményeknek minél jobb hasznosíthatósága legyen. A TM-BETEGELLÁTÁSBÓL érkező kérdésekre a

TM-TUDOMÁNY-ban végzett alap-, alkalmazott- és klinikai-kutatási módszerekkel lehet a válaszokat megkapni. Ebben a folyamatban az akadémiai és egyetemi kutatócsoportok szoros együttműködésére van szükség.

Tudás és annak rendszerezése

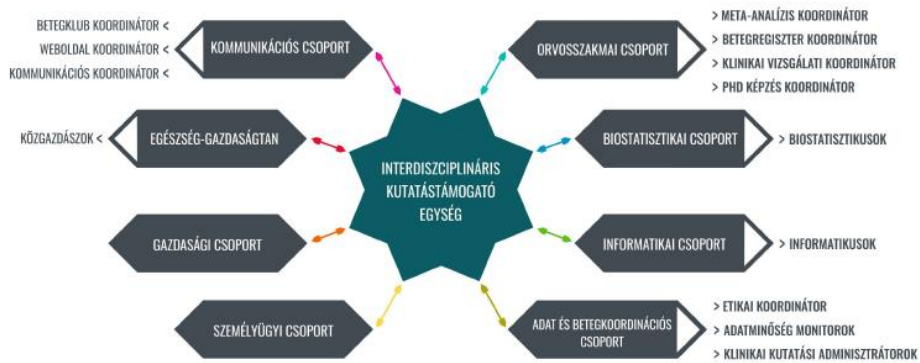
Az egyik legnagyobb akadály a minőségi fejlődésnek, hogy *a tudományos eredmények nem kerülnek vissza a betegágy mellé*, azaz nem hasznosulnak a betegellátásban. 2018-ban 1 335 166 lektorált tudományos közlemény jelent meg a PubMed-en, mely összefoglalás hiányában elakad. Egyedül a hasnyálmirigy betegségeiben történt meg minden nemzetközi EBM útmutató magyar nyelvre történő lefordítása.

Kommunikáció, oktatás

Természetesen nem elég csupán összefoglalni a tudást, azt vissza is kell juttatni a terület egyes résztvevőinek. A tudás csak akkor válik hasznosíthatóvá, ha az orvosi személyzet oktatásába bekerülnek a legújabb TUDÁS adatai (a jelenlegi orvosképzésben az előadók jelentős része 10–20 éves oktatási anyagokkal dolgozik, és a TUDÁS anyagai helyett az egyéni tapasztalatát adja át a hallgatóknak. Ezek minőségi és gazdasági kimenetele lényegesen rosszabb, mint a TM-TUDÁS esetében. Az oktatásba természetesen az orvosok és szakszemélyzet mellett a betegeket is be kell vonni, illetve bizonyítékon alapuló oktatási, információs anyagokat kell összeállítani a politika, biztosító, gyógyszercegek számára is.

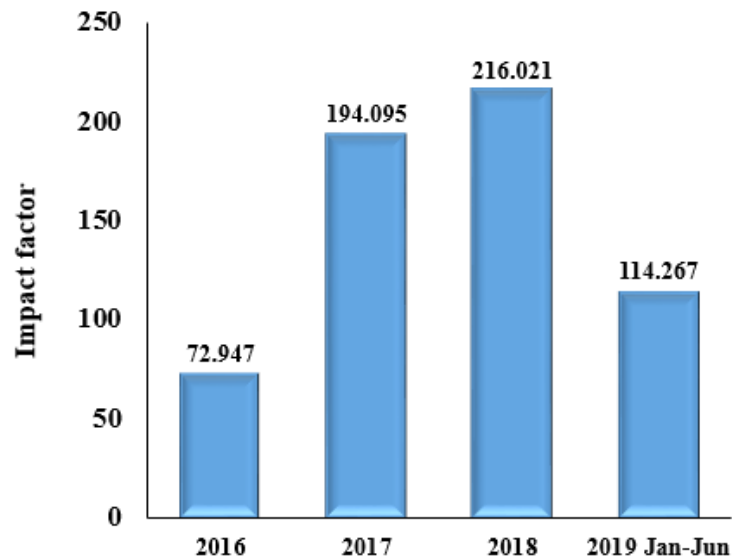
Interdiszciplináris támogatás

A fenti négy egység hatékony működéséhez elengedhetetlen az interdiszciplinaritás. Az *informatikusok* nélkülözhetetlenek a multicentrikus regiszter és klinikai vizsgálat fejlesztésben, a *biostatistikusok* az adatgyűjtés tervezésében, a bejövő adatok elemzésében. Az *adatmenedzsment* fontos résztvevői a betegbevonásokat segítő, adatokat feltöltő klinikai kutatási adminisztrátorok és az adatminőséget biztosító monitorok. Ma már nem elég a nagy mennyiségű adat, a minőség is elengedhetetlen a precíz következtetések levonásához. Az *egészség-gazdaságtan* szakértők modellezni tudják és pontos adatokkal, számításokkal alá tudják támasztani a rendszer működésének és a beavatkozásoknak a költséghatékonyságát. Az információk lakossághoz történő eljuttatása is alapvető fontosságú a prevenció növelésében, ebben segít a *kommunikációs csoport*. Az *orvosszakértői csoport* a regiszterek, meta-analízisek és klinikai vizsgálatok tervezéséhez, kivitelezéséhez biztosít alapvető háttérrel (5. ábra).



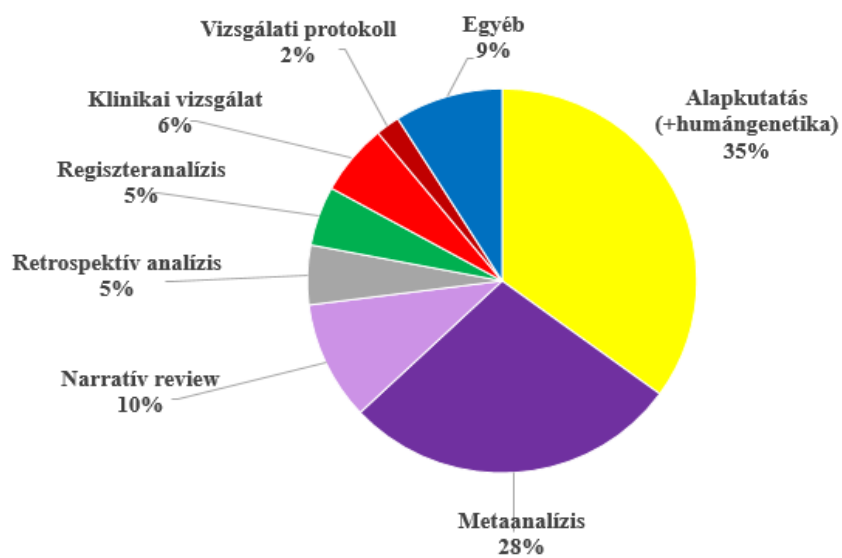
5. ábra: Az Interdiszciplináris kutatástámogató egység felépítése.

Össességében *csak a fenti öt egység együttes működése vezethet átfogó és egyben látványos sikerhez a betegellátás, tudomány és oktatás területén.* A fenti rendszer az elmúlt 3.5 év alatt *minden területen fejlődést hozott.* A heveny hasnyálmirigy-gyulladás (AP) területén (az első betegségcsoport, amiben ezt az új modult az egyetem kipróbálta). Más egyetemmel összehasonlítva átlagosan két nappal *kevesebb lett a betegek bennfekvésének ideje,* fele az antibiotikum használata, harmada *a halálozás* és 25%-kal alacsonyabb a betegek ellátásának *költsége* (Gódi, 2018).



6. ábra: A PTE Transzlációs Medicina Központ közleményei 2016–2019.

A tudományos siker sem maradt el. A központ megalakulása óta 150 közleményt publikált (6. ábra), melyeknek 73%-a Q1-es, 18%-a Q2-es folyóiratban jelent meg. Kiemelendő, hogy az alapkutatás mellett a publikációk jelentős részét a különböző klinikai kutatási metodikák tették ki (7. ábra).



7. ábra: PTE Transzlációs Medicina Központ közleményei 2016–2019. Kutatási metodikák.

Az eredményeket látva folyamatosan kapcsolódnak be új szereplők a programba: 2018 márciusában Pécs után Székesfehérváron jött létre újabb felnőtt TM Betegellátó egység, 2018 októberében pedig a Heim Pál Országos Gyermekgyógyászati Intézetben megnyílt az első gyermek TM Betegellátó Központ is. A további fejlődés szempontjából kiemelkedően fontos, hogy más egyetemeken és betegellátó intézményekben is lehetővé váljon a translációs központok megalakulása, így a betegellátás javítása és a kutatási metodikák fejlesztése és támogatása.

Irodalom

- Chabner, B.A., A.L. Boral, and P. Multani, *Translational research: walking the bridge between idea and cure--seventeenth Bruce F. Cain Memorial Award lecture*. Cancer Res, 1998. **58**(19): 4211–6.
- Chan, J.Y., A.Y. Chang, and S.H. Chan, *New insights on brain stem death: from bedside to bench*. Prog Neurobiol, 2005. **77**(6): 396–425.
- Cohrs, R.J., et al., *Translational Medicine definition by the European Society for Translational Medicine*. New Horizons in Translational Medicine, 2015. **2**(3): 86–88.
- Godi S, Eross B, Gyomber Z, Szentesi A, Farkas N, Parniczky A, et al. Centralized care for acute pancreatitis significantly improves outcomes. J Gastrointestin Liver Dis 2018; 27:151–7.
- Goldblatt, E.M. and W.H. Lee, *From bench to bedside: the growing use of translational research in cancer medicine*. Am J Transl Res, 2010 **2**(1): 1–18.
- Narin, F.P., G; Gee, HH, *Structure of the Biomedical Literature*. Journal of the American Society for Information Science, 1976. **27**(1): 25–45.
- Puljak, L. and D. Sapunar, *Acceptance of a systematic review as a thesis: survey of biomedical doctoral programs in Europe*. Syst Rev, 2017. **6**(1): 253.
- Recke, A. and R.J. Ludwig, *From bedside to bench--reverse translational medicine. Scientific lessons from revertant mosaicism in 'knockout' humans*. Exp Dermatol, 2014. **23**(8): 549–50.
- Saijo, N., *Translational study in cancer research*. Intern Med, 2002. **41**(10): 770–3.
- Skinner, J.S., et al., *Community Experiences and Perceptions of Clinical and Translational Research and Researchers*. Prog Community Health Partnersh, 2018. **12**(3): 263–271.
- Sung, N.S., et al., *Central challenges facing the national clinical research enterprise*. JAMA, 2003. **289**(10): 1278–87.
- Surkis, A., et al., *Classifying publications from the clinical and translational science award program along the translational research spectrum: a machine learning approach*. J Transl Med, 2016. **14**(1): 235.

Woolf, S.H., *The meaning of translational research and why it matters*. JAMA, 2008. **299**(2): 211–3.