

Od medicíny renesancie k renesancii medicíny a späť

Ján Radvánszky

Ústav klinického a translačného výskumu, Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied, Bratislava

NewsLab, 2018; roč. 9 (1): 54 – 55

Priznám sa, že s výberom témy pre aktuálne vydanie som mal menšie problémy. Počas posledného obdobia ma totiž zaujalo niekoľko zaujímavých tém, ktorým by sa oplatilo venovať medzi novinkami, ako možnosť vývoja nanorobotov pracujúcich v našich telách, napr. na dopravu spermií so zníženou pohyblivosťou na „liečbu“ určitých typov neplodnosti, alebo výsledky druhej fázy veľkého mikrobiómového projektu človeka, prípadne prehľad histórie sekvenovania DNA, čo tiež oslavovalo výročie. Nakoniec moja voľba padla na inú tému, ktorá však tak trochu súvisí s predchádzajúcimi dvoma. Ale poďme pekne po poriadku. Keď som počas svojich stredoškolských štúdií čítal životopisy „slávnych“, vždy ma fascinovalo, ako mohol niekto (jediný človek) študovať teológiu, medicínu, právo, históriu, filozofiu, umenie, prípadne, ako mohol byť jeden človek zároveň maliarom, sochárom, architektom, lekárom, vynálezcom, geológom, biológom, filozofom, atď. Vždy ma fascinovali obrazy pracovní a alchymistických pivníc, kde na jednej strane sú steny plné knižnic prepchatých starými knihami a pergamenmi (poriadne zaprášenými), inde je položená psia lebka (na ktorej sedí obrovský pavúk), v rohu vypreparované zviera (to je jedno aké, len nech je tam), niekoľko rôznych minerálov poukladaných v peknom slede na polici (ale môžu byť aj na hromade v kúte, vysypané z prevráteného koša), inde na stene (ale aj na dajakom vedľajšom stole a, prirodzene, pod stolom a okolo neho) rôzne náčrty, projekty, mapy, poznámky (ako aj mnoho iných vecí, ktoré sa dajú nanieť na papier). A v neposlednom rade, v strede takejto miestnosti nemôže chýbať rozpitvaná mŕtvola človeka (dakajého chudáka ukradnutého pred dvoma dňami z miestneho cintorína) s jeho orgánmi starostlivo uloženými v sklenených nádobách naplnených konzervačnou tekutinou a, prirodzene, ešte starostlivejšie odváženými a zapísanými na zožltnuté listy polorozpadajúceho sa zošita s koženou väzbou. Áno, nechal som sa uniesť fantáziou, ale to len a len kvôli tomu, aby som mohol načrtnúť svoju predstavu „renesančného človeka“, ktorého síce na takomto obraze nevidíme, ale presne vieme, že tam je, že tam pracuje, a ešte aj to presne vieme, ako vyzerá (ale to už nechám na predstavivosť každého z vás). A hlavne, že všetky tie „rôzne“ veci tam má nazhromaždené preto, lebo podľa definície, „jeho záujem a expertíza pokrývajú väčší počet odlišných vedných a/alebo spoločenských oblastí“, pričom vie pracovať s komplexnými vedomosťami na vyriešenie určitého problému. A keď slovné spojenie „renesančného človeka“ nahradíme iným, napr. „polyhistorom“, tak s pokojným svedomím môžeme v našich predstavách zanechať renesančne „osvietené“ severotalianske mestá a môžeme sa presunúť prakticky hocikam, od antického „filozofického“ Grécka až po „dickensovský“ Londýn viktoriánskeho Anglicka. Okrem tej

zlatej éry „modernej vedy“ 20. storočia, vyhlasujúcej rigoróznú „redukcionistickú“ vedeckú metódu za absolútne potrebnú a nevyhnutnú, v ktorej celé vedecké skupiny začali sústreďovať svoju pozornosť na jedinú konkrétnu vec záujmu, ale to s dovedy nevidanou hĺbkou a precíznosťou. Keď som prišiel na univerzitu, všetky „zložky“ opísaného obrazu som videl na vlastné oči, ale málo z nich sa nachádzalo na jednom mieste a ani náhodou sa im nevenoval jediný človek. Všetko bolo na svojej fakulte, na svojej katedre, na svojom oddelení, prípadne sa tomu venovala jedna výskumná skupina, čo ma pomaličky presvedčilo, že počas toho 20. storočia nadobro odzvonilo obdobiu polyhistorov a „renesančných ľudí“.

Prišlo však 21. storočie a medicína spolu s laboratórnou diagnostikou sa podľa všetkého chystajú spraviť veľký skok v rámci bežne existujúcich kontinuálnych zmien. Chystajú sa vrátiť tak trochu k „holistickejšiemu“ koreňom, ale s „redukcionistickou“ rigoróznosťou. A v tomto celom procese by som chcel upriamiť pozornosť na jednu štúdiu, ktorá vyšla v augustovom vydaní časopisu Nature Biotechnology⁽¹⁾ a ktorá mala aj jednoduchší, popularizačnejší štýlom napísaný „sprevádzajúci“ článok⁽²⁾. Ide o „wellness štúdiu“, v ktorej sa zbierali a hodnotili osobné medicínske údaje 108 pacientov počas 9-mesačného obdobia. Niektoré údaje, ako prehľad histórie zdravotných záznamov, životospráva alebo genomická informácia vo forme celogenómového sekvenovania, sa stanovili raz, na začiatku štúdie. Z genomických dát sa vypočítalo rizikové skóre pre 127 častých, polygénne determinovaných ochorení alebo kvantitatívnych znakov. Iné analýzy, ako rôzne klinické testy, metabolómová, proteómová, a mikrobiómová analýza sa uskutočnili trikrát počas trvania štúdie v trojmesačných odstupoch. Na analýzy sa využili biologické vzorky ako krv, stolica, ranný moč a sliny. V každom stanovenom čase, čiže každý tretí mesiac, sa u každého jedinca uskutočnilo 218 klinických laboratórnych testov aj meranie 643 metabolitov, 262 proteínov, spolu s hodnotením abundancie 4 616 operačných taxonomických jednotiek v rámci črevného mikrobiómu. Na týždennej báze zase účastníci zaznamenávali údaje ako hmotnosť, krvný tlak a srdcový tep, pričom merania fyzickej a spánkovej aktivity jedincov sa uskutočnili ešte s vyššou frekvenciou, pomocou nositeľného fitnessového náramku. Vcelku sofistikovanými štatistickými analýzami sa spracovali zozbierané dáta, vytvorili sa inter-omické korelačné siete, či už prierezové, alebo delta-korelačné (meniace sa časom). Tu by som podotkol, že grafické znázornenia výsledkov nemajú významný len „výsledkový“ aspekt, ale aj estetický (rozumej tomu: sú naozaj veľmi pekné na pohľad). Potvrdilo sa niekoľko už aj doteraz známych korelácií, napr. medzi určitým genetickým rizikom (vypočítaným vo forme polygénneho rizikového

skóre) a konkrétnymi biomarkermi, prípadne sa identifikovali aj nové potenciálne biomarkery pre rôzne ochorenia, ako je diabetes, zápalové črevné ochorenia, kardiovaskulárne ochorenia alebo rakovina močového mechúra. Významným faktorom je identifikácia viacerých korelácií medzi mierou genetického rizika a konkrétnymi meranými markermi, čo by mohlo predstavovať odhalenie molekulárnych dráh vedúcich k manifestácii špecifických genetických predispozícií. Aby to malo aj praktické aspekty, súčasťou štúdie boli tiež osobné stretnutia hodnotených jedincov s vhodným expertom na interpretáciu dát, na ktorých sa preberali osobné výsledky každého z nich spolu s odporúčaniami a diskusiami týkajúcimi sa možností zmien životosprávy, prípadne terapie na zlepšenie ich zdravia. V prípade potreby boli tiež odporúčané ďalšie klinické postupy. Hlavným fókusom boli zdravotné oblasti, ako kardiovaskulárne ochorenia, diabetes, zápal a výživa, pričom hlavné skupiny odporúčaní zahŕňali fyzické cvičenia, manažment stresu, stravu a potravinové doplnky. Tento prístup mal za cieľ zmeniť hodnoty vychýlených biomarkerov aj kompenzáciu zistených genetických predispozícií na základe individuálnych dát, životosprávy a schopností/možností konkrétnych jedincov. Tento cieľ sa vo viacerých prípadoch podarilo dosiahnuť, špecificky v prípade vychýlených hladín vitamínu D, ortuti, glykovaného hemoglobínu, cholesterolu, inzulínu, glukózy, zápalových interleukínov atď. Medzi zaujímavé nálezy patrila hemochromatóza u jedného pacienta, identifikovaná na základe prehľadu klinických záznamov, zvýšenej nameranej hladiny feritínu v krvi a identifikovaného kauzatívneho genetického podkladu, pričom následná klinická akcia viedla k náprave hladín feritínu v krvi počas celého zvyšku štúdie. Podarilo sa identifikovať vyše tritisíc štatisticky významných prierezových korelácií a vyše dvetisíc delta korelácií. Čo však mňa osobne prekvapilo, bola nízka miera dodržiavania tých meraní, ktoré boli na strane zahrnutých jedincov. Iba 64 % z nich bolo schopných napr. splniť 40-dňové

kontinuálne používanie fitnessového náramku. Ale čo je určite pozitívne prekvapenie, autorský kolektív plánuje rozšírenie tejto ich štúdie, nazvanej „Pilotná 100 wellness štúdia“, na úroveň 100 tisíc zahrnutých pacientov, a to do roku 2020.

Čo je z opísanej štúdie asi najlepšie si zapamätať? Asi to, že využitie takýchto „personálnych, hustých, dynamických dátových cloudov“ (personal, dense, dynamic data clouds) by umožnilo identifikáciu rôznych perturbácií v individuálnych profiloch jedincov, ktoré by mohli naznačovať predispozície na špecifické ochorenia alebo už aj ich konkrétny nábeh. To by znamenalo mať diagnostický postup na včasnú identifikáciu nielen rizika na určité ochorenie, ale aj počiatočnú fázu jeho prepuknutia, a tiež dizajn a výber terapeutického/intervenčného postupu zameraného na konkrétny molekulárny základ konkrétneho ochorenia u konkrétneho pacienta. V skratke, uvedené postupy by mohli predstavovať niečo, čo by malo byť základnou a esenciálnou metodikou tej ospevovanej personalizovanej medicíny.

Na záver musím s pokorou konštatovať, že sa nemení iba medicína. Neustále sa menia aj moje svetonázory. Teraz si myslím, že obdobie polyhistorov je asi naspäť a začína nás „strašiť“ slovnými spojeniami ako „systémová medicína“, „P4 medicína“ (prediktívna, preventívna, personalizovaná, participatórna), prípadne „personálne, husté, dynamické dátové cloudy“. Pracovne a alchymistické pivnice sú už prakticky virtuálne a ich binárne priestory sú naplnené už len unikátnymi kombináciami dvoch znakov, „0“ a „1“. Zatiaľ si myslím, že to rozpitvané telo v centre pozornosti je ešte stále ľudské, a preto verím tomu, že stojíme na prahu novej renesancie medicíny. Ale vôbec nie som si istý v tom, akého „majstra“ si mám predstaviť do týchto moderných virtuálnych pracovných prostredí. Kto je schopný spracovať takéto množstvo extrémne heterogénnych dát? Silno pochybujem, že tým moderným „renesančným človekom“ je stále ešte ľudská bytosť. Ale to je možno príbeh na pokračovanie...

REFERENCIE

1. Price ND, Magis AT, Earls JC, et al. A wellness study of 108 individuals using personal, dense, dynamic data clouds. *Nat Biotechnol* 2017; 35(8): 747-756.

2. Butte AJ. Big data opens a window onto wellness. *Nat Biotechnol* 2017; 35(8): 720-721.



RNDr. Ján Radvánszky, PhD.

Ústav klinického a translačného výskumu
Biomedicínske centrum, Slovenská akadémia vied
Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava
e-mail: jan.radvanszky@savba.sk