

PREGLEDNI ČLANCI REVIEW ARTICLES

Akademija medicinskih nauka
Srpskog lekarskog društva, Beograd

Pregledni članak
Review article
UDK 001:616"71"

OD NAUČNE IDEJE DO KLINIČKE PRIMENE*

FROM A SCIENTIFIC IDEA TO CLINICAL APPLICATION

Radoslav BOROTA

Sažetak - U devetnaestom veku medicina je, pre toga empirijska veština, dobila svoju naučnu podlogu zahvaljujući razvoju fizike, hemije, biologije, fiziologije, histologije, biohemije i drugih prirodnih nauka. To je omogućilo brz razvoj medicine ali je istovremeno jako otežalo uvođenje novih dijagnostičkih i terapijskih postupaka. Zbog toga najveći broj ovakvih naučnih ideja ne ulazi u uspešnu kliničku primenu, a one koje imaju nepovoljan odnos cene i koristi, i ako uđu, ne mogu da opstanu, što je ilustrovano sa dva primera iz iskustva autora. Prvi je uvođenje radioobeleživača i kinetičke analize u kliničku primenu u vidu nuklearne medicine, koje je bilo veoma uspešno, ali čija klinička upotreba sve više opada zbog neadekvatne upotrebe i nepovoljnog odnosa cene i koristi. Drugi je primer uvođenje hematopoeznih faktora rasta u terapiju hematoloških bolesti, koje je samo delimično opravdalo očekivanja. Za popravljavanje ovog stanja predlaže se bolja organizacija naučnoistraživačkog rada u medicini, te finansiranje od strane državnih fondova i farmaceutske industrije.

Ključne reči: Nauka; Klinička medicina; Klinička istraživanja; Nuklearna medicina; Eritropoetin; Istraživanja

Neosporno je da je klinička medicina najviši stepen umetnosti lečenja obolelih ljudi, što je bio i jeste krajnji cilj svih lekara koji su tokom vekova služili tom plemenitom cilju. Isto je tako nesporno da je medicina tokom svih tih vekova bila zasnovana na empiriji, a da je tek krajem osamnaestog veka dobila svoju naučnu podlogu. Do tada su, naime, svi postupci dijagnostike i lečenja bili zasnovani na slučajnim pozitivnim iskustvima koja su kasnije prenošena sa generacije na generaciju usmenim, a kasnije i pismenim predanjem. Tek razvojem fizike, hemije, biologije, fiziologije, histologije, biohemije i drugih prirodnih nauka u devetnaestom veku, omogućeno je da se korišćenjem njihovih naučnih metoda objasni poreklo bolesti i utemelji njihovo lečenje. Od tada pa sve do danas svaki napredak u medicinskoj praksi zasniva se na napretku i novim dostignućima navedenih nauka koje predstavljaju naučnu osnovu medicine. Tako je zahvaljujući razvoju bazičnih nauka u dvadesetom veku i u medicini došlo do veoma velikog napretka pa su otkriveni uzroci većine bolesti, razjašnjena njihova patogeneza, a farmakoterapija je omogućila veliki napredak u lečenju.

Proces uvođenja naučne ideje u kliničku primenu

Tokom svih navedenih događanja, skoro spontano su se ustanovila pravila u odnosima između bazičnih naučnih oblasti medicine i medicinske kliničke prakse. U kliničke protokole dozvoljenih postupaka dijag-

nostike i terapije svrstavani su samo oni postupci koji imaju naučno objašnjenje i osnovu u bazičnim prirodnim naukama. Zbog toga, sve je duži i skuplji postajao put uvođenja nekog novog dijagnostičkog ili terapijskog postupka u dozvoljenu kliničku upotrebu. Tako danas za rešavanje nekog medicinskog problema, prvo treba da se pojavi teorijska ideja zasnovana na poznatim činjenicama i na prihvatljivoj teorijskoj pretpostavci. Takva sveža naučna ideja mora prvo da prođe eksperimentalnu proveru *in vitro* i *in vivo* na životinjskim eksperimentalnim modelima, da bi se zatim uz veliki oprez i poštovanje etičkih pravila proverila preklinički na primatima, a tek zatim kliničkim ispitivanjima prvog i drugog stepena na ljudima. Ako sva ta ispitivanja potvrde neškodljivost novog postupka, dolazi poslednja provera odnosa cene i koristi koji mora biti veoma povoljan da bi se postupak zadržao u kliničkoj primeni.

Kada se sve to ima u vidu, postaje razumljivo koliko je danas teško uvesti neku medicinsku novinu u kliničku primenu, pogotovo u našoj sredini. Ako neko ima originalnu, svežu i teorijski potpuno opravdanu naučnu ideju odmah nailazi na ogromnu prepreku njene naučne provere za koju su potrebni posebni materijalni, tehnički i kadrovski uslovi. Veoma je teško ostvariti i uslove za kliničku proveru, pa konačno, ako se i to sve ostvari, moguće je da klinička primena doživi neuspeh zbog nepovoljnog odnosa cene i koristi. Zbog svega toga, uvođenje medicinskih novina u kliničku upotrebu, danas je moguće samo ako postoji neka grupacija kojoj je to uvođenje nove vine interes, finansijski ili prestižni, i koja onda organizuje sve neophodne uslove za napred opisani proces.

* Pristupno predavanje za člana Akademije medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva održano u Beogradu 19. marta 2001.

Skraćenice

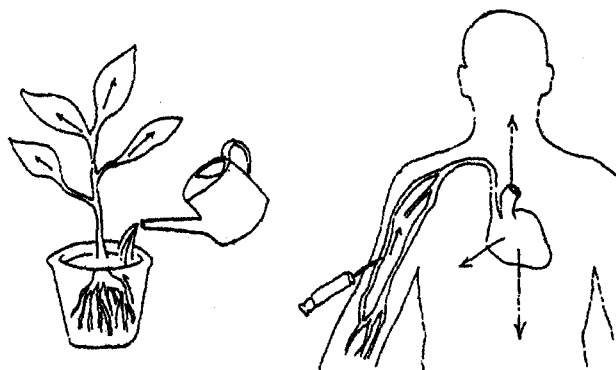
NASA	- National Aeronautics and Space Administration
NIH	- National Institutes of Health
SPECT	- Single Photon Emission Computerized Tomography
CT	- kompjuterizovana tomografija
NMR	- Nuclear Magnetic Resonance
ELISA	- Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
DNK	- dezoksiribonukleinska kiselina
HPLC	- High Performance Liquid Chromatography
DEAE	- DiEthyl Amino Ethylcellulose
LSTE	- Liver Spleen Thrombocytopoietic Extract
STP	- stimulator trombocitopoeze
SMP	- stimulator megakariocitopoeze

Jedna od prvih država koja je shvatila ove odnose i koja je sebi istakla kao interes naučno unapređivanje medicinske prakse, bile su Sjedinjene Američke Države, tačnije njen dalekovidi predsednik Džon Kenedi. Opredeljujući se da je za afirmaciju njegove države kao napredne sile sveta, mnogo važnije ulaganje u nauku nego u naoružanje, on je osnovao ne samo agenciju za svemirska istraživanja (NASA), nego i ustanovu pod nazivom Nacionalni institut za zdravlje (NIH) u kojem su ostvareni idealni uslovi za inovativni razvoj medicine. Bez ulaženja u detalje te organizacije, ističem samo da su u njoj na unapred smišljen način pod istim krovom spojene bazične nauke na kojima se zasniva medicina, sa klinikama tj. neposrednom proverom i primenom novih medicinskih postupaka. Stoga nije iznenađujuće, što je u holu upravne zgrade te institucije postavljena kame- na ploča sa impozantnim spiskom svih značajnih medicinskih otkrića i unapređenja, koja su u njoj ostva- rena. Na ovom spisku se nalaze imena samo onih otkrića i njihovih autora, koja su sa uspehom uvedena u kliničku upotrebu, a na njemu se naravno ne nalaze spiskovi miliona ideja i njihovih autora širom sveta, u koje je uložen ogroman rad, ali koje iz ovih ili onih razloga nisu doživele očekivanu kliničku primenu. Upravo njima želim da posvetim dalje izlaganje, iznoseći dva primera u kojima sam i lično učestvovao uz pokušaj objašnjenja razloga njihovih relativnih neuspeha.

Od radioaktivnosti do nuklearne medicine

Početkom dvadesetog veka zahvaljujući mukotrp- nom istraživanju Marije Kiri i njenih sledbenika razjašnjena je pojava radioaktivnosti. Utvrđeno je da su radioaktivni izotopi atomi nekog elementa koji imaju iste hemijske osobine ali se razlikuju po tome što izotop iz svoga jezgra emituje zračenje poznato kao radioaktivno zračenje. U vezi s tim odmah su se pojavile i mnogobrojne naučne ideje o mogućnosti praktične primene ove novootkrivene pojave.

Mogućnost primene u biologiji prvi je proverio mađarski hemičar, dobitnik Nobelove nagrade Heve- sy György, koji je 1923. godine izučavajući fiziolo- giju biljaka iste zalivao rastvorom radioaktivnog olo- va i merenjem radioaktivnosti listova pratio brzinu



Slika 1. Shematski prikaz primene radioobeleživačke kinetičke analize na biljkama (levo) i na ljudima (desno)

Fig. 1. Schematic representation of radiolabelling kinetic analysis on plants (left) and on humans (right)

njegovog širenja kroz biljku (slika 1). Na ovaj način on je uspostavio i u biologiju uveo radioobeleživački princip i kinetičku analizu. Odmah je postalo jasno da bi primena ovog principa na ljudima mogla da pruži revolucionarno nove podatke i da se iskoristi u medicini u dijagnostičke pa i terapijske svrhe. Nauč- na ideja je bila rođena ali je trebalo da prođe dve de- cenije dok ona nije primenjena u praksi u svetu u vidu nuklearne medicine, a više od tri decenije dok ta primena nije stigla i do naše sredine. Dijagnostička primena radioaktivnih izotopa na ljudima omogućena je tek 1940. godine proizvodnjom veštačkog radioak- tivnog izotopa joda J-131 koji je veoma uspešno pri- menjen u dijagnostici i lečenju bolesti štitaste žlezde. Od tada počinje veoma intenzivna proizvodnja raz- ličitih radiofarmaceutika kojima se mogu pratiti od- ređeni fiziološki procesi u organizmu i uvođenje velikog broja novih dijagnostičkih metoda u svakod- nevnu medicinsku praksu.

U našoj zemlji radioaktivni jod u dijagnostici bo- lesti štitaste žlezde prvi su primenili Vojislav Arnov- ljević, a zatim i Petar Milutinović pedesetih godina i njima svakako pripada prvenstvo, ali ovde ću da iznesem kako se to odigralo u mom neposrednom radnom okruženju. Prvu nuklearnomedicinsku labo- ratoriju u Vojvodini osnovao sam 1963. godine u Novom Sadu uz ogromne materijalne i druge teškoće [1]. Za to je bilo prvo potrebno da se prođe dodatno stručno usavršavanje u školi u Vinči, kao i klinička obuka kod napred navedenih pionira nuklearne medi- cine u nas. Nakon što su savladane nebrojene pre- preke finansijske prirode i dobijene sve potrebne li- cence, krajem 1964. godine u bivšoj bolničkoj vešer- nici počela je sa radom prva medicinska radioizo- topna laboratorija na tlu Vojvodine, i to u sastavu Kliničkog laboratorijuma tadašnje Kiničke bolnice u Novom Sadu. Prve analize koje su se tada izvodile bile su pre svega određivanje fiksacije radioaktivnog joda, proteinski vezani jod i određivanje veka eri- trocita pomoću Cr-51.

U toku dve decenije od 1970. do 1990. godine ova laboratorija je, uz još dve novootvorene u Sremskoj Kamenici i Šubotici, uspeła da u našu sredinu uvede sve nuklearnomedicinske metode ispitivanja koje su se koristile u savremenoj medicini. Ove ustanove su svojim kvalitetnim radom zauzele značajno mesto u jugoslovenskoj pa i evropskoj nuklearnoj medicini, jer su u njima pored mnogih originalnih tehničkih rešenja [2,3,4], po prvi put u našoj sredini primenjene neke veoma složene metode ispitivanja. Tako su u laboratoriji u Novom Sadu uvedene prve radioimunološke analize [5], vršene dekonvolucione studije funkcije bubrega pomoću raznih izotopa [6] kao i ispitivanja cirkulacije mozga SPECT metodom [7], u isto vreme kad i u evropskim ustanovama te vrste. Smatram da sam zajedno sa još mnogim pregaocima nuklearne medicine makar malo doprineo procesu koji je jednu naučnu ideju doveo do kliničke primene i u našoj sredini. To je ostalo zabeleženo u brojnim radovima a i u vidu prvog celovitog udžbenika nuklearne medicine na našem jeziku [8].

Nažalost, posle višedecenijskog rada velikog broja istraživača i velikih materijalnih ulaganja, klinička primena nuklearne medicine je u poslednjoj deceniji dvadesetog veka izgubila jako mnogo od svog ranijeg značaja. Razlog tome je uvođenje drugih, pogodnijih ili jeftinijih dijagnostičkih metoda kao što su ultrazvuk, CT, NMR, i ELISA. Zbog toga se danas nuklearnomedicinske metode moraju primeniti samo u onim slučajevima gde se neki poremećaji u sklopu određenih bolesti mogu utvrditi jedino primenom radioobeleženih jedinjenja.

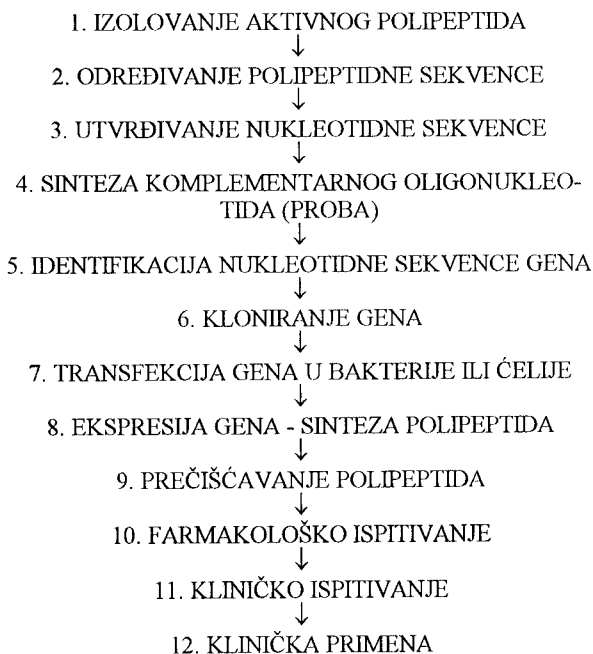
Od eksperimentalnog krvarenja do eritropoetina

Drugi primer mukotrpnog puta od naučne ideje do kliničke primene iskusio sam na primeru hematopoeznih faktora rasta. Naime, prvi dokazi da je hematopoeza humoralno regulisana objavljeni su pre tačno 100 godina, kada je genijalni francuski naučnik Pierre Carnot, diskutujući o regeneraciji krvi posle krvarenja, napisao: "Zapazili smo da je ova regeneracija pod uticajem jednog humoralnog procesa i da serum ili krv životinje uzeti za vreme perioda aktivne regeneracije krvi i injicirani drugoj životinji prouzrokuju u ovoj razbuktavanje hematopoeze. Mi smo dali ovoj supstanciji pripadajuće ime 'Hemopoietine'." Za proteklih sto godina ova tvrdnja je bila dugo osporavana ali je u poslednjih 25 godina doživela potpunu afirmaciju i danas je opšteprihvaćeno da je ceo proces hematopoeze, koji podrazumeva deobu i diferencijaciju ćelija krvnih loza, regulisan velikim brojem humoralnih faktora rasta koji zajedničkim usklađenim delovanjem obezbeđuju stvaranje potrebnog broja zrelih ćelija periferne krvi.

Čim je naučna ideja o postojanju faktora rasta koji regulišu hematopoezu neosporno potvrđena, probudene su ogromne teoretske nade u mogućnost njihove kliničke primene. Veliki broj istraživača radio je tokom skoro sto godina na razjašnjavanju uloge

hematopoeznih faktora rasta, a još više njih je učestvovalo u ostvarivanju osnovnog uslova za kliničku primenu, a to je njihova farmaceutska proizvodnja. Osnovni pokretački motiv za istraživanje hematopoeznih faktora rasta bila je pretpostavka da bi oni mogli da budu veoma efikasno terapijsko sredstvo u svim stanjima u kojima je produkcija krvnih ćelija smanjena, pa čak i u stanjima gde postoji poremećaj u njihovoj diferencijaciji. Taj primamljivi izazov učinio je da su intenzivna istraživanja dovela do izolacije i utvrđivanja hemijskog sastava mnogobrojnih faktora rasta, ali njihova klinička upotrebljivost nije dugo mogla biti proverena iz veoma jednostavnog razloga. Svi faktori rasta su po svome hemijskom sastavu glikoproteini čiji proteinski deo čine veliki polipeptidi složene konformacije, tako da njihova farmaceutska produkcija putem hemijske sinteze nije bila moguća.

Odlučujući napredak postignut je tek kada je uvedena tehnologija genetskog inženjerstva i kada je proizveden rekombinantni eritropoetin u većim količinama. Od tada su na ovaj način proizvedeni i svi ostali hematopoezni faktori rasta u količinama koje omogućuju njihovo kliničko ispitivanje. Farmaceutska proizvodnja proteinskih supstanci je veoma složen proces koji iziskuje saradnju velikog broja stručnjaka (slika 2). On uključuje hemijsku izolaciju u čistom stanju, tačno utvrđivanje molekulske mase i sekvence aminokiselina, sintezu komplementarnih oligonukleotidnih lanaca (tzv. probe) i pomoću njih pronalaženje delova DNK u humanim hromozomima



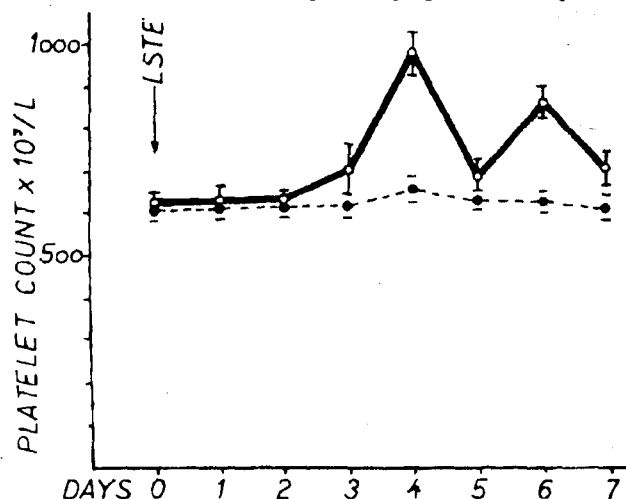
Slika 2. Faze u farmaceutskoj proizvodnji i uvođenju hematopoeznih faktora rasta u kliničku upotrebu

Fig. 2. Phases of pharmaceutical production and introduction of hematopoietic growth factors into clinical application

na kojima se nalaze geni koji kodiraju sintezu odgovarajućeg faktora rasta. Tek tada je moguće "iseći" taj deo DNK, izvršiti njegovo umnožavanje (kloniranje) i ubacivanje (transfekciju) u bakterije ili tumorske ćelije. Ukoliko se postigne povoljna rekombinacija genetskog materijala i uspešna ekspresija prenetog gena, ove bakterije će u velikim količinama sintetisati željeni faktor rasta.

Kada se ceo ovaj dugotrajni i veoma skupi proces privede kraju, obavezno je i rigorozno pretkliničko farmakološko ispitivanje, a tek posle toga faktor rasta se ispituje na zdravim dobrovoljcima kao i na grupama bolesnika u kojih se teorijski očekuje povoljan efekat. Kada se ima u vidu "sve napred izneto, može se razumeti zašto se, i pored toga što je poznat veliki broj hematopoeznih faktora rasta, za sada u vidu registrovanih komercijalnih preparata mogu u svetu nabaviti svega dva: eritropoetin i granulocitni faktor rasta. Iz istih razloga je razumljivo i zašto hematopoezni faktori rasta spadaju među najskuplje lekove u prometu.

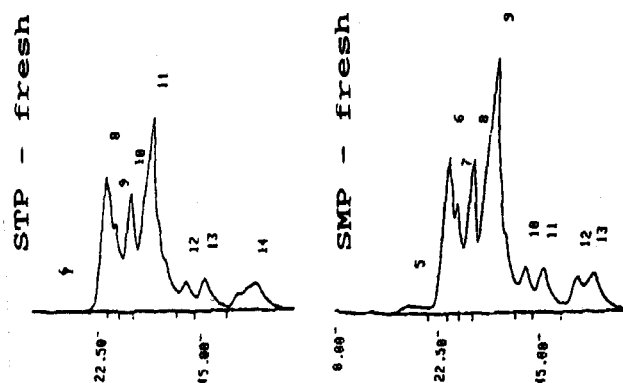
Želim da istaknem da je istraživačka laboratorija u kojoj sam proveo decenije, imala vrednih dostignuća u istraživanjima hematopoeznih faktora rasta. To se posebno odnosi na činjenicu da je u njoj još 1974. godine, primenom posebno obrađenog aktivnog uglja, iz plazme i organa trombocitopeničnih životinja izolovan delimično prečišćen preparat sa veoma snažnim trombocitopoetičnim dejstvom koje je nedvosmisleno dokazano u *in vivo* sistemu [9] (slika 3). Istovremeno izvršeno je i dalje prečišćavanje do-



Slika 3. Kretanje broja trombocita u perifernoj krvi miša nakon intravenske injekcije delimično prečišćenog preparata trombopoetina (LSTE)

Fig. 3. Changes of platelet count in the peripheral blood platelet blood of mice after intravenous application of partially purified thrombopoietin

bijenog preparata, iz njega izdvojena dva polipeptida različitih bioloških svojstava pa je čak određen i njihov približni aminokiselinski sastav [10]. Postupak prečišćavanja i analize navedenih frakcija ponovljen je i nedavno uz upotrebu savremenijih metoda,



Slika 4. HPLC hromatogram dve frakcije (STP i SMP) delimično prečišćenog preparata trombopoetina (LSTE)

Fig. 4. HPLC chromatogram of two fractions (STP and SMP) of partly purified thrombopoietin (LSTE)

Sephadex G-15 hromatografije, HPLC i izoelektričnog fokusiranja. Ove analize potvrdile su ranije rezultate s tim da je HPLC hromatografija pokazala u delimično prečišćenim biološki aktivnim preparatima prisustvo 14 frakcija (slika 4), a izoelektrično fokusiranje da bi bilo moguće iz ove smeše upotrebom DEAE jonoizmenjivačke hromatografije izolovati čiste peptide za analizu biološke aktivnosti i proučavanje njihove strukture [11]. Nažalost, za dalji rad na ovim preparatima, koji bi doveo do njihove kliničke primene, u našoj zemlji ne postoje tehničke mogućnosti, a u inostranstvu ne postoji adekvatno interesovanje za njih.

Ostvarivanjem neophodnih preduslova, to jest sinteze hematopoeznih faktora rasta putem genetskog inženjerstva, započela je i njihova klinička primena, koja traje nepunih deset godina i još je prerano za konačne ocene. Preparati eritropoetina i granulocitnog faktora rasta koji su registrovani i koji se mogu komercijalno nabaviti upotrebljeni su u svim stanjima u kojima postoji smanjena produkcija krvnih ćelija pojedine loze, prouzrokovana nedostatkom faktora rasta potrebnog za razvoj te loze. U kliničkoj praksi se takođe ispituju i druga stanja koja obuhvataju sve sekundarne anemije, granulocitopenije različite etiologije uključujući i urođene neutropenije dece, mijelodisplastični sindrom, citopenije nastale pri lečenju malignih tumora zračenjem ili citostaticima, različite primene u transfuziologiji, kao i pri transplantaciji koštane srži. I u nekim našim zdravstvenim ustanovama, već dugi niz godina se prati razvoj dostignuća u ovoj oblasti, a čim je bila moguća komercijalna nabavka, prvo eritropoetina, a kasnije i granulocitnog faktora rasta, primenili smo ih i mi u pojedinačnim slučajevima. Preliminarni rezultati ove primene izneti su u posebnim saopštenjima [12,13], a prema našim iskustvima za sada u nas ne postoje uslovi za širu primenu ovih izuzetno skupih lekova. Ipak, u posebno indikovanim slučajevima anemije kod bubrenih bolesnika kao i u neutropenijskom sindromu, oni predstavljaju jedino i najčešće uspešno terapijsko sredstvo. Posle 35 godina eksperimental-

nog i kliničkog ispitivanja hematopoeznih faktora rasta, mislim da sam sa još mnogim pregaocima na polju hematologije makar malo doprineo procesu koji je još jednu naučnu ideju doveo do kliničke primene u našoj sredini. Svi ti naši naponi zabeleženi su i u posebnoj monografiji koja je nedavno objavljena [14].

Umesto zaključka

Posle skoro četiri decenije neprekidnog istraživačkog rada na uvođenju naučnih ideja u kliničku upotrebu, neka mi bude dozvoljeno da umesto zaključka iznesem neka razmišljanja o bilansu toga rada.

Kao prvo, želeo bih da dam ocenu uspeha oba projekta u kojima sam učestvovao. Što se tiče nuklearne medicine, nema sumnje da je ona danas jedna od specijalističkih grana medicine koja ima svoje određeno mesto u savremenom dijagnostičkom i terapijskom tretmanu bolesnika. Kada se, međutim setimo šta se sve očekivalo od uvođenja radioaktivnih izotopa u dijagnostiku, a pogotovu u terapiju, kada se uporedi kakva je bila uloga nuklearne medicine pre uvođenja drugih, boljih ili jeftinijih dijagnostičkih metoda, mora se konstatovati da je današnji status nuklearne medicine ipak svojevrsno razočarenje za mnoge koji su učestvovali u njenom stvaranju. Kliničari nikada nisu u nuklearnoj medicini cenili njenu najveću prednost, a to je *in vivo* merenje funkcije, nego su uvek od nje očekivali morfološku sliku. Kada se tome doda veoma nepovoljan odnos cene i koristi, strah od ozračivanja pacijenta i relativnu nedostupnost nuklearnomedicinskih laboratorija za najširi krug bolesnika, ne čudi što klinička primena naučne ideje radioobeleživačkih kinetičkih analiza nije ispunila očekivanja onih koji su u tu primenu uložili ogroman trud.

Za kliničku primenu hematopoeznih faktora rasta za sada se može tvrditi da je i ona umnogome izneverila očekivanja onih koji su decenijama radili na pretvaranju naučne ideje humoralne regulacije hematopoeze u kliničku primenu hematopoeznih faktora rasta. Ne samo što su kliničke indikacije eritropoetina i granulocitnog faktora rasta svedene na veoma mali broj bolesti, nego je i upotreba trombopoetina iz za sada nejasnih razloga potpuno bezuspešna. Iako bi za krajnje korisnike uspeši postignuti u lečenju teške hronične neutropenije po principu supstitucije već i sami bili dovoljni da opravdaju ogromna ulaganja u proučavanje i proizvodnju granulocitnih faktora rasta, mora se priznati da je kod mnogih istraživača prisutno i određeno razočaranje. Naime, iz ranijih radova jasno je vidljivo da je ogroman entuzijazam koji je postojao u istraživanjima ovih faktora bio zasnovan na opravdanom očekivanju da će oni moći da isprave poremećaj u diferencijaciji granulocitne loze te da se upotrebe kao kauzalni lek za mijeloidne leukemije. Takva očekivanja su se zasnivala na pouzdanim eksperimentalnim rezultatima na indukciji diferencijacije raznih linija leukemičnih ćelija u kulturi, koji nažalost *in vivo* nisu mogli biti potvrđeni. Ipak, indukcija diferencijacije malignih ćelija

pomoću faktora rasta i dalje ostaje veliki izazov za budućnost.

Tokom svodenja pomenutog bilansa pokušao sam takođe sebi da objasnim i zašto je realizacija naučnih ideja u medicini, pogotovo u našoj sredini, povezana sa toliko nepremostivih finansijskih i organizacionih teškoća. Suština organizacionih problema je svakako u tome što postoji nedovoljna povezanost, pa čak i antagonizam, naučnoistraživačkih institucija bazičnih medicinskih nauka i klinika. Bez najtešnje interesne povezanosti ova dva učesnika istraživanja u medicini i timskog rada, danas je nemoguće postići bilo kakav inovativni napredak u medicinskoj praksi. Dokle god kliničari budu pokušavali sami da se bave naučnim istraživanjima kopajući po istorijama bolesti, a oni koji se bave fundamentalnim naukama budu samozadovoljno sedeli u svojim muzejski opremljenim laboratorijama, put od naučnih ideja do kliničke primene biće trajno zatvoren.

Finansiranje naučnoistraživačkog rada je svakako preduslov svih uslova, i ne treba da čudi što on u jednoj siromašnoj i zaostaloj zemlji kao što je naša nikada nije bio zadovoljavajuće rešen. Taj problem postoji i u daleko bogatijim zemljama, jer su veoma retke vlade koje znaju da je nauka dugoročna ali strateški veoma dobra investicija, i koje obezbeđuju izdašno finansiranje nauke iz državnog budžeta. S druge strane, farmaceutska i druga prateća industrija koja ima ogromna materijalna sredstva, ulaže ih prema svojim programima koji su, nažalost, zasnovani isključivo na brzom profitu. Farmaceutska industrija nije spremna da investira sredstva u razvoj novih preparata, na primer hematopoeznih faktora rasta, ako broj bolesnika koji bi se njima lečio nije dovoljan za visoku profitabilnost. Ovo je problem i sa drugim dostignućima medicine i zaista je veoma frustrirajuća situacija za svakog istraživača kada posle velikog naučnog rada i truda dođe do sredstva kojim bi se mogli lečiti bolesnici, ali do njegove kliničke primene nikada ne dođe samo zato što bolest o kojoj se radi nije dovoljno učestala (tzv. *orphan diseases*). Za to da se ovaj problem i sa malim sredstvima može rešiti, imamo dokaz u bliskom susedstvu gde je jedan ministar dalekovidom i mudrom politikom unapredio medicinu svoje zemlje do svetskog nivoa [15], te omogućio za svoju naciju čak i Nobelovu nagradu iz te oblasti (1937. g. Szent Györgyi za vitamin C).

I konačno, neizbežno pitanje koje svako sebi postavlja na kraju putovanja: da li bih ponovo išao istim putem? I pored toga što od istraživačkog rada nisam imao nikakve materijalne koristi, naprotiv, često sam od svoje plate kupovao hranu eksperimentalnim životinjama da ne bi uginule, i pored toga što sam svoje slobodno vreme provodio po laboratorijama a uskraćivao ga svojoj porodici, odgovor je nedvosmisleno potvrđen. Lično zadovoljstvo koje se ima pri istraživanju nepoznatog dovoljno je za onoga ko u tome ume da uživa. Ali ostaje nam obaveza, i lična, a i naše institucije, da se svim silama borimo da ostvarimo uslove za pravi naučnoistraživački rad u medicini generacijama koje dolaze za nama.

Literatura

1. Borota R, Stefanović Lj, Lemberger J. Razvoj nuklearne medicine u Vojvodini. *Med Pregl* 1992;45:71-4.
2. Borota R. Tehnika obeležavanja eritrocita tehnecijumom. *Radiol Jugosl* 1977;11:347-50.
3. Borota R. Optimizacija sopstvene radiosaturacione analize za određivanje ukupnog tiroksina. *Radiol Jugosl* 1978;12:423-7.
4. Kaluđerski S, Borota R, Dujmović F, Pejin D. Mogućnost računarske obrade skena celog tela u scintigrafiji kostne srži. *Radiol Jugosl* 1981;15:329-32.
5. Borota R, Prudan R, Mirković Z, Sedlak V. Radioimunološko određivanje gonadotropnih hormona i neki aspekti kliničke primene. In: *Nuklearna medicina - Zbornik radova I jugoslovenski kongres za nuklearnu medicinu*. Split, 1974;203-6.
6. Sedlak-Vadoc V, Bačić M, Kaluđerski S, Marušić M, Negrojević M, Borota R. The effect of radiopharmaceutical choice on the assessment of the relative renal function in upper urinary tract obstruction. *Eur J Nuclear Med* 1988;14:32-6.
7. Nikolić I, Borota R, Mihaljev-Martinov J. Nove dijagnostičke mogućnosti nuklearne neurologije. *Med Pregl* 1987;40:547-52.
8. Borota R, Stefanović Lj, eds. *Nuklearna medicina*. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, 1992:1-796.
9. Borota R, Marinkov S, Popov J, Borota J. Some characteristics of a thrombocytopoietic extract isolated from liver and spleen of guinea pig. I. The effect on the platelet count in peripheral blood. *Jugosl Physiol Pharm Acta* 1989;25:113-7.
10. Marinkov S, Borota J. Aminokiselinski sastav humanih i životinjskih humoralnih regulatora trombocitopoeze. *Zbornik radova II Kongres hematologa i transfuziologa Jugoslavije, Ohrid* 1974;299-303.
11. Borota R, Borota J, Hranisavljević J. Some characteristics of a thrombocytopoietic extract isolated from liver and spleen of guinea pig. IV. Partial chemical characterization. *Jugosl Physiol Pharm Acta* 1999;35:No 1. 61.
12. Borota R, Borota J, Belić A, Gebauer E, Stefanović N. Klinička upotreba hematopoeznih faktora rasta - opšti principi. *Med Pregl* 1996;49:185-93.
13. Borota R, Borota J, Belić A, Gebauer E, Stefanović N. Klinička upotreba faktora stimulacije granulocitnih kolonija (GM-CSF i G-CSF). *Med Pregl* 1997;50:87-93.
14. Borota R, Borota J. Hematopoezni faktori rasta u kliničkoj primeni. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, 2000:1-97.
15. Hencz Peter. Grof dr. Klebelsberg Kuno (1875-1932). *Orvosi Hetilap* 1999;140:1365-9.

Summary

Introduction

In the nineteenth century, medicine, a former empiric skill, obtained its scientific basis owing to the development of physics, chemistry, biology, physiology, histology, biochemistry and other natural sciences. Fast progress in medicine was thus possible, but at the same time made the introduction of new scientific ideas into clinical use very difficult and therefore majority of them never reach satisfactory clinical application. Two examples from the author's own experience are presented here.

From radioactivity to nuclear medicine

Soon after the discovery of radioactivity, George Hevesy gave a scientific basis for its use as a diagnostic and therapeutic tool in medicine. The first nuclear medicine laboratory was established in Vojvodina in 1963 and during the following twenty years, clinical application of radioactive tracers was developed very successfully in this area. But in the subsequent years the use of nuclear medicine methods declined dramatically for many reasons, mainly because of unsatisfactory cost/benefit ratio.

Key words: Science; Clinical Medicine; Clinical Trials; Nuclear Medicine; Erythropoietin; Research

Rad je primljen 2. IV 2001.

Prihvaćen za štampu 26. VI 2001.

BIBLID.0025-8105;(2001):LIV:7-8:347-352.

From experimental bleeding to erythropoietin

The scientific idea of humoral regulation of hematopoiesis was proposed by Carnot at the beginning of the twentieth century, but it was introduced for clinical application only a hundred years later. It became possible by pharmaceutical production of recombinant hematopoietic growth factors by genetic engineering, and some of them, erythropoietin and granulocyte CSF, are available at high prices. They were used successfully for anemia in renal failure and some cases of neutropenic syndrome respectively, but compared to the initial expectations and quantity of research invested this is an unsatisfactory result.

Instead of conclusion

The introduction of these two presented scientific ideas into clinical application failed because of inadequate organization of medical scientific research and lack of financial support.