

Zavedenie Štokholmskej deklarácie do reality: Vytvorenie infraštruktúry na svetovej úrovni pre onkologický výskum v Európe

Hannah Brown, in *Molecular Oncology* 2008

Európa potrebuje lepšiu organizáciu. Je to jednomyselný záver onkologickej komunity v rámci starého kontinentu po rokoch diskusií o možnostiach, ako sa popasovať so stagnáciou a bariérami vo výskume. Proces revízie a analýzy o situácii v Európe, ktorý začal v roku 2004 Eurokomisár pre výskum Phillipe Busquin, priniesol konkrétny návrh, sústrediť sa na frustráciu zdieľanú všetkými. Aby sa tento plán pohol vpred a uľahčil tak príliv nových liečebných a diagnostických postupov z laboratórií ku pacientom, vedci musia zvládnuť niekoľko politických lekcií. Aktivita, ktorá v súčasnosti zamestnáva celú onkologickú komunitu naštartoval projekt financovaný posledným európskym rámcovým programom – hlavný mechanizmus prostredníctvom ktorého Európska únia rozdeľuje centrálné držané financie na vedu – identifikovať bariéry, ktoré brzdia pokroky v onkologickom výskume. Projekt, ktorého akronym je EUROCAN+Plus, 4-ročná analýza, ktorý publikoval záverečnú správu tento rok (EurocanPlus, 2008), zväzil všetky aspekty financovanie výskumu, organizácie, infraštruktúry a koordinácie v Európe. Podľa Julia Celisa, jedného z partnerov projektu EUROCAN a zároveň hlavného editora časopisu *Molecular Oncology* „je hlavným výsledkom projektu sformovanie onkologickej komunity do takej miery, aká tu ešte nikdy predtým nebola“.

Akokoľvek, odhodlaná skupina vedúcich osobností z oblasti onkologického výskumu, ktorá reprezentuje 16 najväčších a zároveň najúspešnejších európskych onkologických centier, prišla s riešením na mnohé nespokojnosti, ktoré prezentoval EUROCAN projekt.

Ako bolo načrtnuté v dokumente označovanom ako „Štokholmská deklarácia“ (Ringborg, 2008), tieto vedúce osobnosti onkologického výskumu navrhli inovatívnu platformu pre translačný výskum v Európe, aby sa zosieťovali veľké komplexné onkologické centrá a inštitúcie so základným a predklinickým výskumom naprieč celým kontinentom, aby sa vytvorila rozhodujúca sila, ktorá je potrebná na riešenie vzrastajúcej komplexnosti biologických a klinických otázok a zosúladiť metódy, infraštruktúru a reguláciu pre uľahčenie medzinárodného výskumu. Očakáva sa, že platforma bude podporovať onkologické „tímy snov“ („dream teams“) budúcnosti.

1. Vybudovanie siete onkologických centier

Deklarácia vyzýva na okamžité kroky pre vytvorenie siete, aby sa dosiahla lepšia spolupráca a zosúladenie naprieč celou EÚ. Jej hlavnými princípmi sú tri nové predstavy: i) koncepcia pacienta v onkologickom výskumnom centre; ii) potreba, aby investori spojili svoje sily a zdroje na boj s rakovinou a iii) nevyhnutnosť onkologickej komunity hovoriť jednotne, aby strategicky usmernili politické sily. “Štokholmská deklarácia signalizuje „revolúciu vo vede“, ktorá bola urýchlená záväzkami a spoločnou víziou vedcov základného a klinického výskumu.“ vysvetľuje Celis.

Dôvody, prečo je takýto plán potrebný, sú nesporné. Základný výskum je nasmerovaný na hľadanie odpovedí na neustále komplexnejšie otázky o podstate biologických systémov a interakciách molekúl v rámci ich fyziologického prostredia. Komplexné systémy a riešenie komplexných otázok vyžadujú ohromnú výpočtovú silu, sofistikované modelovacie sústavy a výpočtové metódy, aby spojili všetky informácie do dynamických predpovedí biologického chovania sa.

Podľa Yosefa Yardena z Weizmannovho ústavu v Izraeli, základný výskum ako tento potrebuje spoluprácu, pretože nasledujúci vývoj vyplynie zo začlenenia objavov na molekulárnej úrovni do ich systémového kontextu. A pokroky v klinickom výskume, ktorého hlavný cieľ je „terapia šitá na mieru“, potrebuje čím ďalej tým väčšie počty pacientov pre klinické štúdie, úzke prepojenie medzi lekármi a experimentálnymi výskumníkmi a neustály dialóg medzi laboratóriom a klinikou.

Z týchto požiadaviek vyplýva naliehavá potreba väčších centier. Podľa slov Yardena, vedci a manažéri v existujúcich centrách nemôžu čeliť týmto výzvam osamotene, pretože „neustále sa zvyšujúce náklady na základný výskum, kvalifikovaná pracovná sila, rozsiahle tímy a prístrojové vybavenie znamenajú, že všetky inštitúcie sú vystavené problémom s modernizáciou, častým vylepšovaním prístrojov (napríklad potreba výmeny hmotnostného spektrometra za každé 3-4 roky) a prijímaním mladých vedcov, ktorí by týmto výzvam čelili“. Jediným logickým riešením je, aby veľké centrá spolupracovali, čo umožní napredovanie výskumu.

Martine Piccartová, špecialistka na rakovinu prsníka a prezidentka Európskej organizácie pre výskum a liečbu nádorových ochorení (European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC) má rovnaký názor. Hovorí, že najdôležitejšími cieľmi

prosperujúceho onkologického výskumu v Európe je garancia najlepšej medicínskej praxe, identifikácia nadmernej, nedostatočnej, či dokonca zlej liečby a poskytnutie pacientom čo najrýchlejší prístup k novým vylepšeniam. Avšak pre základný cieľ, ktorým je implementácia „terapie šitej na mieru“ - „správna starostlivosť pre správneho pacienta v správnom čase“, je potrebná omnoho intenzívnejšia spolupráca s vedcami základného výskumu.

Podľa Piccartovej klinické štúdie musia upustiť od tradičných metód, ktoré porovnávajú dve liečivá, z ktorých to lepšie poputuje do klinickej praxe. „Musíme byť schopní povedať, že molekulárny marker číslo 1 bude správne reagovať na staré liečivo, molekulárny marker číslo 2 bude potrebovať nový liek a molekulárny marker číslo 3 nezareaguje ani na jedno z nich a bude preň potrebný iný liek“. Na dosiahnutie takéhoto stupňa klinickej precíznosti sú potrebné nové klinické štúdie so zameraním na spoločný vývoj liekov a biomarkerov. A toto následne vyžaduje delenie sa o údaje o biomarkeroch a vzorky nádorov medzi jednotlivými centrami a vytvorenie siete medzi inštitúciami na uskutočnenie klinických štúdií s dostatočnou veľkosťou a štatistickou silou – všetky tieto návrhy sú predložené v Štokholmskej deklarácii. Ako Piccartová dodáva, dôležitou súčasťou týchto nových klinických štúdií je zaangažovanie priemyslu do vývoja inovatívnych zlúčenín a pritiahnúť ich do financovanie rozsiahlych štúdií.

Preto lepšia výmena informácií medzi centrami, krajinami a disciplínami v Európe je nevyhnutná pre klinických výskumných pracovníkov, ktorí sa usilujú o aplikáciu najlepšej liečby. Pre vedcov základného výskumu je nevyhnutné pochopiť skutočnú biologickú súvislosť svojich zistení. Pre priemysel je nevyhnutné, aby čo najefektívnejšie vyvíjal a testoval nové, účinnejšie liečivá. Pre akadémie je nevyhnutné, aby zvyšovali kvalitu práce v Európe a vedcov vytvorených Európu. A v konečnom dôsledku je pre spoločnosť nevyhnutné zozbierať ekonomické a sociálne výhody zo všetkých týchto snažení, aby pomohla Európanom žiť dlhšie a zdravšie.

Ulrik Ringborg, riaditeľ Onkologického centra Karolinska vo Švédsku, jeden z hlavných zástancov Štokholmskej deklarácie, hovorí: „Spolupráca medzi jednotlivými výskumnými skupinami už nie je viac riešením. Potrebujeme taktiež spoluprácu medzi centrami, aby sa garantovala podpora infraštruktúry, rozhodujúca váha kvalifikácie a zdroje“.

2. Spúšťacia politická zmena

S tak silnou názorovou zhodou hľadá teraz vedecká onkologická komunita spôsoby, ako posunúť myšlienku platformy smerom vpred. Stretnutie¹ sponzorované Dánskou onkologickou spoločnosťou (Danish Cancer Society), ktoré sa konalo minulý mesiac v Paríži

- Iniciatíva pre vedu v Európe (the Initiative for Science in Europe – ISE) a UNESCO, znamenalo prvý krok pri presadení Štokholmskej deklarácie do reality. Miestom konania, hlavné sídlo organizácie UNESCO v Paríži, malo historický význam pre skupinu vedúcich osobností v onkológii a zainteresovaných politikov. Stretnutie sa uskutočnilo v budove UNESDO v Paríži, kde sa pred piatimi rokmi začali diskusie o v súčasnosti založenej Európskej rade pre výskum (European Research Council - ERC). Táto význačná zmena v spôsobe financovania európskej vedy sa stala od svojho vzniku majákom nádeje európskych vedcov: v protiklade so všadeprítomným rozčarováním, ktorý mnohí cítili pri existujúcich štruktúrach, vzrastajúcej byrokracii a politických vrtochoch, založenie tejto nezávislej agentúry poukazuje na to, že vedci môžu dosiahnuť veci, po ktorých túžia.

„Európska rada pre výskum je príkladom demokratickej zodpovednosti, ktorá sa realizovala kvôli odhodlaniu vedeckej komunity vytvoriť novú entitu“, vysvetľuje Busquin. „Existovala potreba vytvoriť štruktúru na stimulovanie výskumu, niečo čo nebolo presadzované v európskych dohodách, pretože výskum je predurčený na financovanie konkurencieschopnosti európskych firiem.“

Pre vedcov bolo založenie Európskej rady pre výskum nielen významné víťazstvo, ale taktiež lekcia. Zmeniť vecí v Európe vyžaduje nielen mať dobrú myšlienku a logiku (história spoločnej európskej vedy je plná príkladov racionálnych návrhov, ktoré nikam nevedli), ale chce to vziať medzi seba aj politické organizácie a robiť veci ich spôsobom. Získanie politickej podpory, prezentácia myšlienok v správnom čase a porozumenie delikátnemu spôsobu vyjednávania, to je to, čím sa odlišujú úspešné ideje od tých neúspešných.

¹*The meeting at the UNESCO headquarters was organised by Julio E. Celis, Luc van Dyck, Maciej Nalecz, Ulrik Ringborg and Thomas Tursz.*

3. Získavanie externej podpory

Busquin prezentoval z pohľadu zainteresovaného pred publikom 150 vedcov, lekárov, politikov, manažérov, združení pacientov a reprezentantov priemyslu v Paríži ako získať podporu Európskej komisie (EC). Po prvé, vysvetlil, vedci musia koncipovať výzvu takým spôsobom, aby zacielila na špecifické zodpovednosti Európskej komisie, ktoré sú odlišné od národných zodpovedností. Keď sa hovorí o výskume v oblasti zdravia, je to špecifický problém, pretože zdravie a vedecké výstupy pre pacientov nie sú striktno starosť Európskej

komisie, hovorí Busquin. Na rozdiel od toho, veda a jej potenciál oživiť ekonomiku v Európe je európska kompetencia, v rámci ktorej majú komisári právo vydávať zákony a rozdeľovať financovanie.

Vysvetľuje, že takéto rozdelenie zodpovedností viedlo k všeobecne uznávaným problémom so smernicami pre klinické štúdie, ktoré v konečnom dôsledku brzdili klinických výskumných pracovníkov v ich práci. „Smernice pre klinické štúdie mali niekoľko základných slabín a boli premetom vášnivých diskusií,“ hovorí Busquin. „Pretože toto nebolo bezprostredným záujmom Európskej komisie, smernica bola iniciatívou farmaceutického priemyslu a výsledkom sú potenciálne problémy narážajúce pri ich implementácii.“

Busquin dodáva: „Nejedná sa len o otázku získania podpory členov Európskeho parlamentu, ale je to záležitosť prechodu k vyšším formám spolupráce. Priemysel súhlasil pracovať ruka v ruke v technických oblastiach, spolufinancovať niektoré výskumné programy upstream od začiatku, ako sa stalo s nedávnym európskym projektom „the Innovative Medicines Initiative“. Tieto programy sa týkajú predovšetkým otázky biomarkerov. „Bolo by nemožné, aby členské štáty poskytli potrebnú infraštruktúru sami“, vysvetľuje Busquin.

Je nevyhnutné získať podporu ostatných investorov mimo Európskej komisie, dodáva Busquin, vrátane samotných členských štátov, agentúr pre podporu výskumu, Európsky parlament, občiansku spoločnosť, lekárske a vedecké organizácie, univerzity, výskumné centrá, nemocnice, etické a zákonné orgány a samozrejme privátny sektor. No snáď najvýznamnejšia úloha, vyplývajúca pre onkologickú komunitu z programu Štokholmskej skupiny je, že kľúčom pre ktorékoľvek vedecké zmeny by malo byť zameranie sa na pacienta. Sandy Crain, zástupca Európskej koalície onkologických pacientov (the European Cancer Patient Coalition), asociácia skupín pacientov v Európe, povedal delegátom v Paríži, že „informovaní pacienti je realita dneška,“ a dodal „ak vedecká komunita môže pracovať s informovanými pacientmi, môže napredovať v práci rýchlejšie a my môžeme vidieť skutočný efekt vášho úsilia.“

4. Správny prostriedok

Hoci máte na svojej strane všetkých investorov, myšlienka nemusí byť financovaná. Taktiež vedci musia zvoliť správny prostriedok, aby sa myšlienka dostala do politických kruhov. To znamená zaoberať sa možnosťou existujúcich zdrojov financovania a v podstate využiť súčasnú iniciatívu, aby sa doplnilo viac odporúčaní špecifických pre onkológiu. „Ako vždy, aj

tu je prvoradá otázka, kde získať peniaze“, hovorí Busquin. "Je to vždy o vytvorení vhodnej dynamiky, rýchlosti. Musíme sa vyvarovať dojmu, že Európa je bohato obdarená finančnými zdrojmi. Európa môže katalyzovať, ale skutočné finančné zásoby musia prísť z členských štátov.“

Majúc toto na pamäti, Štokholmská skupina pochopila, že základnou otázkou pri vytvorení platformy na podporu lepšieho translačného výskumu v Európe je infraštruktúra. Výskumná infraštruktúra má potenciál pomáhať pri budovaní komunit, pomáhať pri výmene skúseností a podporovať interdisciplinaritu. Lepší translačný výskum vyžaduje lepšie technické platformy pre genomiku, proteomiku, metabolomiku, zobrazovanie, funkčnú genomiku, bioinformatiku, skrínigové vybavenie pre nové protinádorové prípravky, si-RNA a sDNA knižnice, biobanky so zladenými postupmi a predpismi a spoločnú profesnú štruktúru v onkologických centrách. Väčšina infraštruktúr pre translačný výskum je dostupná v Európe, ale nie sú organizované, koordinované s inými zariadeniami alebo legalizované takým spôsobom, aby mohli byť dostupné pre iných vedcov alebo aby účinnejšie prispievali k všeobecným cieľom.

Ringborg spojil túto predstavu do konceptu vytvorenia komplexných onkologických centier (CCC), ktoré sú podstatou Štokholmskej deklarácie. Komplexné onkologické centrá je veľmi dôležitý koncept, pretože je to unikátna štruktúra s nevyhnutnou váhou skúseností a zdrojov, v ktorých onkologická starostlivosť a prevencia sú zjednotené s výskumom a vzdelaním v oblasti translačného onkologického výskumu. Európa má množstvo unikátnych silných stránok: silný základy a predklinický výskum, najmodernejšie technologické platformy, celonárodné registre pacientov, biobanky, systém pre validáciu biomarkerov pre klinické využitie a zavedenú infraštruktúru v rámci klinických štúdií. Aby sa toto existujúce imanie dostalo na vyššiu úroveň nevyžaduje dôkladnú generálku, ale trochu financovania, niekoľko špecifických plánovaní a hlavne veľa motivácie.

Európske strategické fórum pre výskumné infraštruktúry (the European Strategic Forum for Research Infrastructures - ESFRI) by sa mohlo stať jednou z iniciatív, ktorá napomôže Štokholmskému návrhu v napredovaní. Táto organizácia spája reprezentantov ministerstiev z 27 členských krajín, 9 pridružených štátov, Európsku komisiu a kombináciu vedeckých a administratívnych pracovníkov. Jej cieľom je rozvíjať dlhodobú víziu a podporovať politiku Európskej únie v rámci paneurópskej výskumnej infraštruktúry a priviesť iniciatívy a projekty do bodu, kde sú možné spoločné rozhodnutia.

„Cestovný plán“ Európskeho strategického fóra pre výskumné infraštruktúry (ESFRI, 2008) je hlavným nástrojom, prostredníctvom ktorého nové a aktualizované projekty

získavajú počiatočné prostriedky („seed funds“). Aby sa stali súčasťou tejto schémy, je potrebné, aby boli návrhy projektov pre infraštruktúru prezentované členskými štátmi alebo medzinárodnými organizáciami. Navyše sa musí jednať o vedecký prípad, ktorý prešiel recenzným procesom („peer review“), musí byť významné alebo špičkové vybavenie pre vedeckú komunitu, musí byť mnohoužívateľský, založený na otvorenom profesionálnom súťaživom prístupe a musí byť v globálnom záujme celého paneurópskeho priestoru. Všetky uvedené kritériá spĺňa Štokholmská platforma pre translačný výskum.

Ďalší mechanizmus, ktorý pomáha podporovať myšlienku platformy je vývoj Spoločného programovania medzi členskými štátmi (Joint Programming; komunikácia medzi Európskou komisiou a Európskym parlamentom - [Communication from the Commission to the European Parliament, 2008](#)), prostredníctvom ktorého Rady pre národný výskum usmerňujú svoje výskumné priority a vytvárajú spoločné rozhodnutia, aby umožnili cezhraničnú spoluprácu a rozsiahlu koordináciu výskumných projektov. Obidva uvedené mechanizmy by mohli pomôcť platforme z oboch strán. Avšak, varuje Busquin, úspech takýchto projektov závisí predovšetkým na presvedčení jednotlivých vlád financovať infraštruktúru v dlhodobom horizonte, pretože trvalá udržateľnosť potrebuje finančnú dotáciu nielen v počiatočnej, ale kontinuálne príspevky na udržiavanie a vylepšovanie takejto infraštruktúry na svetovej úrovni.

5. Načasovanie je kľúčové

Kľúčovou otázkou pri napĺňaní myšlienok platformy je správne načasovanie, pretože politické agendy, rozpočtové priority a objekty záujmu sú v európskych politických kruhoch fixované na niekoľko rokov vopred v európskych politických kruhoch a diskusia o nasledujúcom Rámcovom programe nezačne skôr ako v roku 2012 a zostáva len veľmi malé okienko pre získanie finančnej podpory. Podľa Busquina budú v roku 2009 prediskutované finančné perspektívy, preto „si onkologická výskumná komunita vybrala vhodný čas spojiť sa.“ Avšak varuje: „Musíme sa poponáhľať s formulovaním špecifických požiadaviek na typy finančnej podpory.“ A práve to je nasledujúci krok, ktorý stojí pred Štokholmskou skupinou v spolupráci s Európskou organizáciou pre onkológiu (European Cancer Organisation - ECCO), Organizáciou európskych onkologických ústavov (the Organisation of European Cancer Institutes (OECI) a Európskou organizáciou pre výskum a liečbu rakoviny (EORTC).

Teraz je jasné, že platforma má nádej kvôli šťastnej zhode priorít. Práve v čase, keď sa onkologická komunita v Európe zaoberá predstavou o napredovaní onkologického výskumu, rastie záujem Európskej komisie o strategickú dôležitosť otázok týkajúcich sa infraštruktúry

vo vede a ekonomike. Navyše, Komisia sa začína zaoberať dlho diskutovanou myšlienkou o Európskom výskumnom priestore (ERA), aby sa Európa stala skutočnou vedomostnou ekonomikou, ako sa zaviazala zrealizovať ju v Lisabonskej agende 2000.

Tento záujem na úrovni Komisie produkuje mechanizmy, pomocou ktorých sa ciele onkologických vedcov platformy pre onkologický výskum sa môžu ľahko a rýchlo stať realitou. Na základe získaných skúseností pri zriaďovaní Rady pre európsky výskum sa onkologická komunita učí vyťažiť z tohto záujmu. Uvedené pozitívne signály dávajú pre Celisa nádej, že Štokholmská deklarácia sa stane úspešným konceptom, podobne ako Rada pre európsky výskum. Ako sám hovorí: „Žijeme v zaujímavej dobe, kedy potrebujeme zistiť, ako prepojiť všetky tieto fenomény spôsobom, ktorý bude produktívny.“

Referencie

EurocanPlus group and the International Agency for Research on Cancer. Feasibility study for coordination of national cancer research activities: Summary report (March 2008). Available from: <http://www.eurocanplus.org/doc/EurocanPlus_Summary_Report.pdf?PHPSESSID=157131b51f5803c48b550c6527de0091> (accessed 07.11.08).

Ringborg, Ulrik, 2008. The Stockholm Declaration. *Molecular Oncology* 2, 10–11.

European Strategy Forum on Research Infrastructures. European Roadmap for Research Infrastructures Report 2006. Available from: <ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/esfri/docs/esfriroadmap-report-26092006_en.pdf> (accessed 07.11.08).

Communication from the Commission to the European Parliament, the Council, the European Economic and Social Committee and the Committee of the Regions. Towards Joint Programming in Research: Working Together to Tackle Common Challenges More Effectively (2008). Available from: http://ec.europa.eu/research/press/2008/pdf/com_2008_468_en.pdf (accessed 07.11.08).