



ZNALEŹĆ, CZYLI SZUKAĆ DALEJ

O złowieszczej sile chorób, przykazaniach dla redaktorów naukowej prasy i patriotyzmie uczonych mówi **prof. dr hab. Anetta Undas** z Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego.

PROF. DR HAB. ANETTA UNDAŚ

ACADEMIA: Stworzyła pani ośrodek badań nad fibryną – białkiem wytrącającym się z osocza podczas procesu krzepnięcia krwi i stanowiącym podstawową część zakrzepu. W jakim stopniu pani badania mogą przyczynić się do zrozumienia przyczyn groźnych manifestacji zaburzeń krzepnięcia i optymalizacji ich leczenia?

ANETTA UNDAŚ: Większość mojego dorobku naukowego dotyczy patofizjologii najczęstszych przyczyn chorobowości i śmiertelności w krajach rozwiniętych, to jest zakrzepowo-zatorowych powikłań chorób układu sercowo-naczyniowego. W szczególności zawału serca, udaru mózgu, zatoru tętnicy płucnej, a także zakrzepicy żyłnej w różnych lokalizacjach, która dotyczy od jednej do trzech na tysiąc dorosłych. Moje badania są dobrym przykładem tematyki interdyscyplinarnej mieszczącej się na styku badań klinicznych i nauk podstawowych. W ciągu ostatnich dziesięciu lat głównym tematem moich zainteresowań stała się fibryna, czyli włóknik – końcowy produkt układu krzepnięcia krwi, powstający z fibrynogenu w reakcji katalizowanej przez trombinę. Badam, jakie czynniki decydują o tym, że struktura sieci fibryny i w konsekwencji jej właściwości mechaniczne i czynność, zwłaszcza podatność na enzymatyczną degradację, są tak zróżnicowane wśród ludzi. Jeden człowiek tworzy zakrzepy zawierające zbite, cienkie włókna fibryny, między którymi z trudem przemieszczają się białka układu fibrynolizy i trudno jest je rozpuścić, by ułatwić utrzymanie lub sprawne przywrócenie drożności naczynia. Inny człowiek wykazuje skłonność do tworzenia sieci fibryny, w których włókien jest stosunkowo niewiele – przypominają poplątane nici – i łatwo poddają się działaniu silnych endogennych oraz podawanych z zewnątrz enzymów litycznych. Czasem struktura fibryny wykazuje bardzo nieregularną budowę ze skupiskami zbitych włókien, między którymi sieć staje się luźna i podatna na rozpuszczenie. Procesy determinujące tę heterogenność są częściowo uwarunkowane genetycznie, a częściowo wynikają z przejściowych czynników. Na przykład proces zapalny lub palenie papierosów czyni sieć fibryny zbitą i oporną na lizę, co jak już wiemy, oznacza zwiększone ryzyko zawału serca, udaru niedokrwiennego mózgu oraz nawrotów zakrzepów i zatorów w układzie żylnym, a także – jak wskazują moje ostatnie badania opublikowane w „Stroke” – tak zbita struktura zmniejsza skuteczność stosowanego leczenia przeciwkrzepliwego, przynajmniej wśród chorych z migotaniem przedsionków. To choroba prowadząca do najgorzej rokujących udarów mózgu z nawet dwudziestopięcioprocentowym ryzykiem zgonu w ciągu 30 dni od wystąpienia. Wciąż nieznanne są mechanizmy regulujące strukturę sieci fibryny, wciąż jeszcze jest dużo do odkrycia. Swoiste leki modyfikujące fibrynę są obecnie w trakcie badań i budzą duże nadzieje.

Wpływ leków obniżających stężenie cholesterolu na krzepnięcie krwi prezentowały artykuły w „Circulation”, „Blood” i „Arterioscler Thromb Vasc Biology”, których była pani pierwszą autorką. Czy te działania leków mogą zapobiegać zawałom serca, udarom mózgu czy zakrzepicy żyłnej? Czy dieta, na przykład śródziemnomorska, może oddziaływać podobnie?

Niewątpliwie największym moim osiągnięciem, zwłaszcza oceniając liczbę cytowań artykułów, jest odkrycie, że u ludzi podawanie leków silnie obniżających stężenie cholesterolu, zwanych statynami – inhibitorów reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylokoenzymu A – wywiera liczne działania na kilku etapach prowadzących do produkcji trombiny i powstawania fibryny, czyli włóknika, najważniejszego objętościowo składnika większości zakrzepów w naczyniach. Wystarczają trzy dawki tych leków, typowo zapisywane pacjentom ze stabilną chorobą naczyń na podłożu miażdżycy, aby zaobserwować w ich krwi 20–30-procentowy spadek szybkości reakcji sprzyjających powstawaniu trombiny, najważniejszego enzymu krzepnięcia, a jednocześnie osłabieniu ulegają mechanizmy przeciwkrzepliwie, głównie poprzez układ białka C, co najwyraźniej widać tam, gdzie trzeba, czyli w naczyniach w modelach miejscowego uszkodzenia ściany. To naturalny bodziec do aktywacji hemostazy. Działania „antykoagulacyjne” statyn nie wiążą się ze stopniem redukcji stężenia cholesterolu. Są z tym najważniejszym działaniem statyn słabo powiązane. Od ponad 15 lat postulowano, by statyny stanowiły dobrą opcję terapeutyczną nie tylko w zawałe serca i udarze mózgu, w których skuteczność kliniczna tych leków dobrze koreluje ze spadkiem stężenia cholesterolu, ale także w zapobieganiu pierwszym i kolejnym epizodom zakrzepicy żyłnej i – lub – zatorowości płucnej. Jednak dane potwierdzające słuszność tej hipotezy były przez kilka lat dalekie od przekonujących. Wyniki badania JUPITER ogłoszone w 2009 r. wsparły mocno zwolenników koncepcji klinicznie istotnych efektów stosowania statyn, pokazując redukcje o około 20% występowania zakrzepicy żyłnej po dwóch latach przyjmowania jednego z takich leków, rozuwastatyny, zapewniając drugą młodość i kolejne cytowania moim artykułem o statynach z lat 2001–2005. Cierpliwość w nauce opłaca się.

Kilka artykułów poświęciła pani zmianom w układzie krzepnięcia w chorobach autoimmunologicznych, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów, których częstość występowania w populacji ogólnej rośnie.

Czy te zmiany mogą mieć znaczenie kliniczne?

Większość chorób autoimmunologicznych, przede wszystkim te reumatyczne, w tym poza reumatoidalnym zapaleniem stawów – RZS – toczy się rumie-

Prof. dr hab. Anetta Undas

kieruje Zakładem Kardiologii, Anestezjologii i Kardiologii Doświadczalnej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego. Jej praca badawcza koncentruje się na zagadnieniach krzepnięcia krwi, zwłaszcza związanych z miażdżycą. Stypendystka Fundacji na rzecz Nauki Polskiej i Fundacji Fulbrighta. Laureatka wielu nagród, w tym Nagrody Premiera (2007) za badania nad wpływem statyn i aspiryny na krzepnięcie krwi, Nagrody Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego za całość badań nad krzepnięciem krwi w chorobach sercowo-naczyniowych (2009) i nagrody Wydziału Nauk Medycznych PAN (medal im. Jędrzeja Śniadeckiego, 2011). Autorka ponad 300 artykułów naukowych, które ukazały się m.in. na łamach „Lancet”, „Circulation”, „Blood”, „Arterioscler Thromb Vasc Biol”, „Diabetes Care”, „Stroke”.

mmundas@cyf-kr.edu.pl
anetta.undas@uj.edu.pl

niowaty uogólniony czy twardzina układowa, charakteryzuje tendencja do występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych, zwłaszcza w układzie tętniczym. Mechanizmy, jak to zwykle czytamy w artykułach na taki temat, są albo niejasne, albo słabo poznane. Mój drobny wkład w tej dziedzinie to wykazanie, że u chorych na RZS proces zapalny zwiększa syntezę i aktywność czynników prozakrzepowych, zwłaszcza czynnika VIII, nasilając generację trombiny we krwi, co sprzyja zakrzepicy. Ponadto odnośnie do RZS jako pierwsi opisaliśmy nieprawidłowe, zbite sieci fibryny słabo rozpuszczające się nawet przy znacznych stężeniach enzymów fibrynolitycznych. Dziś wiemy, że tylko stłumienie procesu zapalnego w tych chorobach może poprawić równowagę hemostatyczną, zmniejszając ryzyko incydentów zakrzepowo-zatorowych. Te dane dostarczają dodatkowych argumentów wspierających koncepcję silnych i „niebezpiecznych związków” między zapaleniem i krzepnięciem, nie tylko w chorobach reumatycznych.

Jaki projekt NCN pani obecnie realizuje?

Mój grant ma na celu wyjaśnienie mechanizmów prozakrzepowych właściwości sieci fibrynowej u chorych z ostrym zatorom tętnicy. To choroba częsta, zabijająca około 10% chorych – a nawet więcej w przypadku pacjentów będących w podeszłym wieku – w ciągu 30 dni. Przykład zgonu uprzednio zdrowej, wysportowanej Kamili Skolimowskiej w 27. roku życia z powodu zatoru tętnicy płucnej dobrze ilustruje złowieszcza siłą tej czasem podstępnie rozwijającej się choroby. Warto jednak podkreślić, że zatorowości płucnej, tak jak zakrzepicy żyłnej jednak można zapobiegać i skutecznie ją leczyć w większości przypadków. Jednak zator tętnicy płucnej wciąż ukrywa wiele tajemnic. Większość materiału zamykającego światło różnego kalibru tętnic płucnych stanowi właśnie fibryna oplatająca krwinki czerwone. Zatem scharakteryzowanie struktury i czynności sieci fibrynowej w tej chorobie i ich zmian w czasie leczenia przeciwkrzepliwego w pierwszych godzinach od rozpoznania może pomóc zidentyfikować chorych, którzy zadowalająco odpowiedzą na standardowe leczenie, i tych, którzy mogą wymagać innego postępowania. Nie wiadomo, czy odległe rokowanie oraz późniejsze powikłania mogą zależeć od tego, jakie są wyjściowo właściwości fibryny w ostrym zatorze płucnym, a jakie po 24 godzinach leczenia różnymi lekami przeciwkrzepliwymi. Chciałabym, by mój projekt wyjaśnił tę kwestię. Chociaż jak zwykle jestem świadoma, że znaleźć odpowiedź to znaczy szukać dalej i stawiać kolejne pytania. To w nauce lubię najbardziej – bezkres nieznanego i znaki zapytania, których liczba rośnie wraz z każdym pytaniem, na które już znaleźliśmy odpowiedź.

Jest pani redaktorem naczelną miesięcznika „Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej”.

Jak ocenia pani poziom polskich wydawnictw naukowych w porównaniu z uznanymi tytułami, jak i tych podobnych do rodzimych, a publikowanych w krajach sąsiednich?

Jestem dumna ze swojego dziecka, jakim jest oficjalny organ Towarzystwa Internistów Polskich wydawany od 1923 r., czyli Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej, którym kieruję od 2008 r. Od początku 2017 r. ten miesięcznik wydawany jest pod nazwą *Polish Archives of Internal Medicine*. Czasopismo to osiągnęło duży sukces, biorąc pod uwagę pozycję nauki polskiej i polskich uniwersytetów na świecie, czego wyrazem jest nasz ostatni Impact Factor za rok 2016 wynoszący 2,309, co daje nam pozycję lidera wśród polskich i środkowoeuropejskich czasopism klinicznych. Będąc przez sześć lat członkiem ministerialnej komisji ds. upowszechniania nauki, odpowiedzialnej za dofinansowanie czasopism naukowych, byłam absolutnie zaskoczona, widząc, ile setek czasopism każdego roku otrzymuje wsparcie z publicznych pieniędzy. Ogromna większość z nich o kilkunasto- lub kilkudziesięcioletniej historii nadal była głęboko „zakonspirowanymi” periodykami znanymi małej grupie sympatyków, bez pomysłu, jak przebić się ze swoimi artykułami do szerszego kręgu odbiorców. Liczba czasopism z Impact Factor wśród polskich periodyków rośnie, ale wolno i na pewno jeszcze wolniej rośnie ich Impact Factor, z trudem pokonując relatywnie wysoki próg Impact Factor równy 2. Przyczyn tego jest wiele, ale przykład mojego czasopisma pokazuje, że narzekanie na niedofinansowanie i poziom nauki polskiej jako podstawową przyczynę tego stanu to zbyt uproszczenie i słaba wymówka. Moja diagnoza jest następująca. Budowanie pozycji czasopisma, jak i ośrodków naukowych, jest wszędzie oparte na jednej i w gruncie rzeczy prostej zasadzie, to jest zasadzie doskonałości naukowej. To ona powinna być pierwszym i jedynym przykazaniem redakcyjnej pracy. Artykuł powinien zatem być przede wszystkim obiektywnie oceniony przez redaktora. Tylko ten zawierający nowe i ważne spostrzeżenia powinien być poddany recenzji z udziałem zagranicznych ekspertów i w ciągu średnio do 28 dni odesłany autorowi do poprawy lub z recenzjami uzasadniającymi jego odrzucenie. Bez względu na osobę autora i ośrodki, z których artykuły pochodzą, bez żadnych wyjątków. Musi temu towarzyszyć sporo pasji i poczucia misji – że bierze się udział w czymś ważnym, wartym wysiłku. W sierpniu 2017 r. dr A. Hill, redaktor naczelny tygodnika „Circulation”, uważanego za najlepsze czasopismo kardiologiczne na świecie, napisał w swoim artykule wstępny, że był nawet nazywany „masowym mordercą” przez rozgoryczonych autorów artykułów, które nie zyskały uznania w oczach recenzentów, gdyż ich zdaniem ważne zagadnienie kliniczne nie skłoniło go do akceptacji pewnego manuskryptu.

PROF. DR HAB. ANETTA UNDAŚ

Tego jeszcze nie usłyszałam, ale groźby i pretensje to chleb powszedni i trzeba na to być przygotowanym. Budując i wciąż wzmacniając pozycję czasopisma, kształtuje się do pewnego stopnia środowisko naukowe, przyszłych i byłych autorów, sugerując, jak poprawić artykuł, jak przyjąć krytykę, a uwagi potraktować jako cenne wskazówki na przyszłość. Głęboko wierzę, że wiele czasopism może poprawić swoją pozycję wraz ze zmianą polityki wspierania czasopism w MNiSW, skierowanej teraz na jakość wspierania najlepszych, mogących wejść do przynajmniej drugiej ligi naukowych periodyków w poszczególnych dziedzinach, i zaprzestaniem marnowania pieniędzy na słabych, którzy od lat nie mają nawet ambicji wejść do uznanych, międzynarodowych baz czasopism.

Jakie cechy charakteru powinien mieć naukowiec, by odnieść sukces w swojej dziedzinie?

Z każdym rokiem pracy narasta we mnie przekonanie, że nie można osiągnąć sukcesu w pracy naukowej bez wytrwałości. Ona jest najważniejsza. Jest w głównej mierze wrodzoną cechą i nie da się jej nauczyć. To wytrwałość nie pozwala się zniechęcić przy niespójnych wynikach doświadczeń, negatywnych recenzjach artykułów, odrzucaniu wniosków grantowych, brakach kadrowych i niemal wszechmocnej biurokracji wydłużającej większość działań badawczych do granic trudno wyobrażalnych na początku. Wytrwałości towarzyszy zazwyczaj niezwykle przydatna odporność na porażki i krytykę, nierzadko złośliwą czy wręcz obraźliwą. Odporność badacza powinna być równa tej wykazywanej przez rasowych polityków. Nasza karawana idzie dalej, bo cel, idea, w którą wierzymy, daje tę siłę, która wciąż nas wzmacnia. Zawsze niezawodna jest pasja badawcza i niepołamana ciekawość. Prawdziwy badacz wie, że wszystko, co planuje, opisuje, przedstawia w projekcie lub artykule, nie jest perfekcyjne, ale to ta wytrwałość wraz z zawsze nienasyconą pasją poznawania nieznanego każe walczyć o swoje idee. Można je modyfikować z niezbędną dawką pokory wobec konstruktywnej krytyki, ale wytrwałość obroni rdzeń koncepcji, ten nasz okrucieństwo tworzenia, głos w naukowej dyskusji, którym pragniemy się podzielić z innymi badaczami. Jednak bycie naukowcem ma w sobie radość tworzenia hipotez, radość zauważania nieoczywistych związków, możliwości dotąd umykających innym bystrym kolegom, radość swoistej przygody, w której badacz niczym sławni XIX-wieczni podróżnicy określa kierunek wyprawy, sposób dotarcia do celu i w końcu ten sam cel z prawem zmiany trasy, gdy inny cel okaże się bardziej intrygujący i wart wysiłku. Nauka to też, moim zdaniem, coś dla niespokojnych duchów i wątpiących Tomaszów, którzy wiele czasu i wysiłku gotowi są

włożyć w to, aby sprawdzić, dlaczego dzieje się tak, a nie inaczej i czy nie można tego zmienić. Praca naukowca to w gruncie rzeczy *fun*, to oczekiwanie na wynik, radość udanego eksperymentu i rozczarowanie, które zaraz pasja ukoł, podsuwając kolejny pomysł, może nawet lepszy niż ten poprzedni, który w końcu nie był taki genialny, jak się nad nim ponownie zastanowić... i tak dalej, do kolejnego wyniku. Ciągłe wyzwania, zadania – to jest nauka.

Nakłady na naukę w Polsce są od lat bardzo niskie, wciąż poniżej 1% PKB, co sytuuje nas w ogonie Europy. Jak dokonywać ważnych odkryć w takich warunkach?

W Polsce, w której mimo istotnej poprawy – *vide* środki przeznaczane na granty NCN w ostatnich trzech latach – na naukę z budżetu przeznaczają się mniej niż na przykład w USA dostaje Stanford University, zajmujący 2. pozycję w rankingu szanghajskim, praca uczonego ma w sobie coś heroicznego. Jednak wytrwałość wraz z pasją razem mogą wiele. Skromne środki uczą dobrego gospodarowania nimi i stawiania na młodych, bo to do nich należy przyszłość nauki polskiej. Wsparcie wynikające z doświadczeń z wyjazdów, stypendiów zagranicznych i często nawiązywanej dzięki nim długotrwałej współpracy z zagranicznymi naukowcami ma fundamentalne znaczenie. Bycie naukowcem zatem jest w swej istocie elitarnie i uczelnie oraz centralnie finansowanie powinny to zauważyć i instytucjonalnie wspierać, dostrzegając najlepszych, cenić ich. Sprawiedliwość w nauce to właśnie przetrwanie najlepszych, rozkwit najlepszych, otwartych na nowe pomysły, technologie, kontakty z lepszymi od siebie w doceniającym ich środowisku najlepszych ośrodków. Często w takiej czy innej formie słyszę pytanie, po co się tak staram, gdy zawód lekarza wsparty dochodami w komercyjnych badaniach klinicznych zapewnić może znacznie większe dochody niż pensja profesora uniwersyteckiego i granty naukowe. Jak wyjaśnić coś, co umyka racjonalnej, powszechnie zrozumiałej motywacji większości pracowników? Jak wyjaśnić ciekawość, która nie pozwala przestać być uczonym? I jeszcze jedno zdanie, które lubię przytaczać za prof. Markiem Naruszewiczem, wybitnym naukowcem z dziedziny farmacji: „Praca naukowca w Polsce ma wymiar patriotyczny”. Polska afiliacja w artykułach, ukazujących się w czasopismach z wysokim Impact Factor – zwłaszcza gdy badanie, którego ten artykuł jest udokumentowaniem, powstała i została wykonana w polskim ośrodku – jest zaznaczeniem obecności Polski w nauce. Naszym małym wkładem w polską sprawę.

Z PROF. DR HAB. ANETTĄ UNDAŚ
 ROZMAWIAŁA ANNA KILIAN
 ZDJĘCIE JAKUB OSTAŁOWSKI

O doświadczeniach prof. Anetty Undas jako panelistki European Research Council czytaj na: www.naukaonline.pl.