



STATYSTYKA W MEDYCYNIE TRANSLACYJNEJ, CZYLI Z LABORATORIUM DO KLINIKI... I Z POWROTEM

*Tomasz J. Guzik, Szpital Specjalistyczny im. J. Dietla w Krakowie;
Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum*

*"Nieruchoma potęgo, wieczny, niezmienny kryształ,
Liczbo, treści bez form, duchu bez twarzy i ócz,
Córo praw wiekuistych, co w wiekuistej swej chwale
Dały ci światów rząd - i nieskończonych bram klucz!
(Antoni Lange "Cyfra i słowo", II, w. 1-4)*

Statystyka towarzyszy naszemu codziennemu życiu, jednak wydaje się, iż najbardziej wtargnęła w ostatnich latach w życie lekarzy. Do niedawna domena zaawansowanych badań naukowych – dziś stała się podstawowym narzędziem, które staje się przydatne w codziennej praktyce lekarskiej. Jednakże, jak w przypadku każdego potężnego narzędzia – jego zastosowanie wymaga coraz większej wiedzy, gdyż nieumiejętne jej zastosowanie w praktyce może być szkodliwe... a w medycynie szkodliwość w liczbach, o których mowa w powyższym motcie, szybko przekłada się na szkodliwość zagrażającą podstawowej zasadzie medycyny „primum non nocere”. Metody statystyczne, takie jak *data mining*, będące dotychczas domeną ekonomii i marketingu, stają się częścią poszukiwania odpowiedzi na ważne pytania biomedyczne.

Rola biostatystyki rośnie też w odniesieniu do zaawansowanych badań biomedycznych. Wraz z wkroczeniem w erę epidemiologii, genomiki, proteomiki, a wreszcie ostatnio coraz bardziej docenianej metabolomiki, biostatystyka staje się podstawowym językiem, dzięki któremu możemy zbliżyć się do zrozumienia tajemnic życia, które te dziedziny ze sobą niosą.

Biostatystyka – wyzwanie dla klinicystów

Niedawno opublikowana analiza metod statystycznych stosowanych w publikacjach głównego czasopisma medycznego na świecie *The New England Journal of Medicine* (Horton i wsp., NEJM, 2005) wskazuje, iż samo stosowanie statystyki w publikacjach naukowych, na podstawie których podejmujemy codzienne decyzje kliniczne, nie zmieniło się w ciągu ostatnich 20 lat (ok. 85% w 1989 r. i w 2005 r.). Gwałtownie natomiast wzrosła częstość publikacji wykorzystujących tabele kontyngencji, statystykę epidemiologiczną, metody



analizy przeżycia, wieloraką regresję, porównania wielokrotne i analizę mocy (tabela 1). Liczba różnych metod statystycznych stosowanych w badaniach klinicznych (w przeliczeniu na 1 artykuł) zwiększyła się z 1,9 w roku 1979, poprzez 2,7 w roku 1989, do 4,2 w roku 2005!

Tabela 1. Stosowanie wybranych metod statystycznych w publikacjach medycznych w NEJM w latach 1978/79 oraz 2004/2005 (zmodyfikowano na podstawie Horton i wsp., 2005).

Metoda statystyczna	Artykuły oryginalne zawierające metody	
	1978/79	2004/2005
Brak metod statystycznych lub tylko statystyki opisowe	27%	13%
Test t-Studenta	44%	26%
Korelacje Pearsona	12%	3%
Regresja liniowa prosta	8%	6%
Poprawki i standaryzacja	3%	1%
Korelacje nieparametryczne	4%	5%
Transformacje	7%	10%
Tabele wielozdzielcze	4%	13%
Analiza wariancji (ANOVA)	8%	16%
Porównania wielokrotne	3%	23%
Testy nieparametryczne	11%	27%
Statystyki epidemiologiczne	10%	35%
Analiza mocy testu i szacowanie liczebności próby	3%	39%
Tabele kontyngencji	27%	53%
Regresja wieloraka	5%	51%
Metody analizy przeżycia	11%	61%
Analiza czułości	0	6%
Analiza danych z powtarzanimi pomiarami	-	12%

Autorzy tego opracowania konkludują, że nieustannie zwiększające się użycie coraz bardziej zaawansowanych metod biostatystycznych w publikacjach medycznych może utrudniać rozumienie wyników badań przez klinicystów, a przez to spowolnić wprowadzanie wyników do praktyki. Jednakże rozwiązaniem tego dylematu nie jest paradoksalnie uparte stosowanie jedynie najprostszych metod statystycznych, lecz konieczność zmian w nauczaniu medycyny i samej biostatystyki w medycynie, które przybliżą lekarzom i naukowcom siłę, jaką dać im może znajomość bardziej zaawansowanych technik statystycznych i ich umiejętne stosowanie.



Konieczność poszerzenia naszej wiedzy statystycznej wynika z kilku ważnych przesłanek. Po pierwsze podejmowanie decyzji klinicznych staje się coraz bardziej złożonym procesem wymagającym umiejętnej interpretacji wyników badań naszego pacjenta w kontekście literatury naukowej. Po drugie, rola klinicysty jako odbiorcy wiedzy publikowanej w periodykach naukowych nieustannie ewoluuje. Coraz częściej stajemy wobec konieczności oceny sposobu zaplanowania badania oraz analizy statystycznej, gdyż są one najważniejszymi elementami decydującymi o wiarygodności prezentowanych danych klinicznych. Co więcej, narastająca liczba periodyków naukowych prowadzi do upośledzenia jakości publikacji ukazujących się w nich, pozostawiając odbiorcy ocenę, w jakim stopniu wiarygodne są prezentowane analizy. Po trzecie coraz trudniej jest uzyskać prostą i szybką radę ekspertów biostatystyki, których wiele instytucji (nawet instytucji naukowych) w Polsce niestety nadal nawet nie zatrudnia.

Badanie ankietowe przeprowadzone wśród pracowników jednego z wiodących centrów medycznych w USA (Mayo Clinic) przez West i Ficalora (Mayo Clin Proc, 2007) wskazuje na to, iż ponad 75% pracowników medycznych stwierdza, iż obecny poziom kształcenia medycznego nie zapewnia odpowiedniej wiedzy w zakresie biostatystyki dla zapewnienia potrzeb codziennej praktyki klinicznej i tak zwanego nieustawicznego kształcenia, poprzez korzystanie z nowych danych naukowych. Nawet pracownicy o znacznym doświadczeniu w prowadzeniu badań naukowych, zarówno podstawowych, klinicznych, jak i translacyjnych nie wykazują wystarczającej kompetencji w zakresie biostatystyki. Uważa się, iż wynika to przede wszystkim z faktu relatywnie małego nacisku na zrozumienie biostatystyki podczas studiów w specjalnościach medycznych w stosunku do innych przedmiotów. Dopiero po zakończeniu formalnej edukacji młody lekarz zderza się ze znaczną potrzebą zrozumienia metod biostatystycznych w codziennej praktyce. W prowadzonej przeze mnie Klinice rezydenci podczas szkolenia specjalistycznego są zobowiązani do okresowego opracowania i prezentacji wiodących badań wpływających na naszą praktykę i mam okazję zaobserwować trudność, jaką sprawia im interpretacja jakości analiz statystycznych prezentowanych przez autorów prac.

Podczas gdy dodatkowe kursy biostatystyki są niewątpliwie wartościowym poszerzeniem horyzontów badaczy oraz klinicystów nauk medycznych, niestety nie zapewniają one wystarczającego poziomu wiedzy, jak wskazuje analiza umiejętności biostatystycznych pracowników zatrudnionych w instytucjach, które na edukację w zakresie statystyki kładą odpowiedni nacisk. Rozwiązaniem wydaje się być natomiast włączenie nauczania biostatystyki do wszystkich głównych dziedzin nauczania medycyny, w tym: fizjologii, farmakologii, chorób wewnętrznych czy też chirurgii. Choć takie przedsięwzięcie wydaje się trudne do zrealizowania i być może dziwne, dopiero ono może w wystarczającym stopniu przygotować absolwentów kierunków medycznych do wyzwań, jakie stawia im obecna medycyna i jej postęp.



Biostatystyka – podwaliny pod fundament EBM (medycyny opartej na faktach)

Jedną z kluczowych dziedzin, które w ciągu ostatnich 20 lat zrewolucjonizowały badania naukowe i ich zastosowanie w Klinice, jest tak zwana Medycyna Oparta na Faktach (EBM – *Evidence Based Medicine*). Jej inkorporacja w nauczanie na kierunkach medycznych nie budzi wątpliwości. Co więcej, podstawowym językiem, jakim posługuje się EBM jest właśnie biostatystyka. W swej naturze EBM jest wynikiem przenikania się epidemiologii klinicznej z praktyką kliniczną, która jest możliwa dzięki zastosowaniu odpowiednich metod statystycznych. Podstawowym przesłaniem medycyny opartej na faktach jest to, że podejmowanie decyzji klinicznej wymaga zdolności do krytycznej oceny zarówno biologicznych, jak i metodologicznych (w tym statystycznych) aspektów badań, na których decyzję chcemy oprzeć. Dlatego też zintegrowane nauczanie biostatystyki najprościej zawrzeć w elementach EBM, jakie są nauczane w ramach niemal każdego z obecnie prowadzonych kursów na kierunkach medycznych. Niestety wielu statystyków nie wykorzystuje tej oczywistej możliwości zwiększenia zrozumienia zagadnień statystycznych w świecie medycznym. Podobnie badacze zaangażowani w nauczanie EBM często pomijają kluczowe aspekty statystyki, traktując je po części jako zbyt złożone i niekoniecznie potrzebne, a koncentrując się jedynie na zasadach epidemiologicznych EBM.

Medycyna translacyjna – wyzwanie dla biostatystyki

Jednym z największych problemów współczesnej medycyny jest fakt, iż zwiększającej się niemal eksponencjalnie ilości publikowanych danych naukowych nie towarzyszy zadowalający rozwój możliwości diagnostycznych i terapeutycznych w klinice. W ostatnich latach zaobserwowano brak korelacji pomiędzy nakładami finansowymi na badania naukowe a ich skutecznością, analizowaną jako liczba rejestracji nowych leków w USA.

Pomimo wielkiego postępu technik molekularnych, które dostarczają nam wciąż nowych narzędzi do poznawania prawd biomedycznych, często zapominamy o ostatecznym celu prowadzonych badań, jakim powinno pozostać dobro chorego. W tradycyjnym, hipokratejskim rozumieniu, lekarz w każdych okolicznościach powinien służyć chorej osobie, przedkładając jej dobro ponad wszystko. Tymczasem podstawową zasadą etyki badań naukowych jest służba i podporządkowanie wszystkich celów i środków dla poszukiwania prawdy. Coraz większe znaczenie nauki w rozwiązywaniu problemów medycznych prowadzi do sytuacji, w której konieczne staje się stworzenie nowego paradygmatu nauk biomedycznych. Można by zaryzykować tezę, iż nauka medyczna, rozumiana w wymiarze hipokratejskim, powinna w pierwszym rzędzie służyć choremu, a poszukiwanie prawdy powinno być nie celem, a podstawowym narzędziem. Teza ta jest naturalnie i podświadomie akceptowana przez naukowców pracujących w dziedzinach biomedycznych. O ile jednak służba choremu jest bezwarunkowo wpisana w misję lekarza, o tyle droga naukowca do chorego jest bardziej skomplikowana. Często obejmuje swoistą „podróż” i wiedzie z laboratorium do łóżka chorego, jednak tu się nie kończy, prowadząc dalej, często



z powrotem do laboratorium. Uporządkowania tej drogi dokonuje właśnie, nazwana niedawno, choć istniejącą od początku badań biomedycznych – medycyna translacyjna. Uznanie medycyny translacyjnej jako ważnej gałęzi badań biomedycznych i medycyny nie wywodzi się z pobudek wyłącznie filozoficzno-etycznych, lecz z potrzeby praktycznej. Zwrócono uwagę na problemy powstające pomiędzy odkryciem nowego zjawiska czy mechanizmu a praktycznym wykorzystaniem tego odkrycia w leczeniu chorych. Prowadzi to do braku spójności pomiędzy badaniami podstawowymi (zwanymi często przedklinicznymi) a praktycznym zastosowaniem odkryć. Przyczyny tego zjawiska są złożone, lecz jedną z nich może być niewystarczająca komunikacja między naukowcami zajmującymi się badaniami podstawowymi a klinicystami i badaczami klinicznymi.

Problemy statystyczne jako przyczyna nieskuteczności klinicznej badań podstawowych

Drugim poważnym problemem, poza ograniczoną stroną komunikacji, są problemy w świadomym stosowaniu i wiarygodnej ocenie wyników badań podstawowych. Jedną z podstawowych cech prób biologicznych jest ich zmienność, konieczność powtórzeń oraz zastosowania prawidłowych metod statystycznych biorących pod uwagę niejednokrotną złożoność modeli badawczych. Jednak podczas gdy w naukach klinicznych zaobserwowano znaczny rozwój stosowanych metod statystycznych, analiza prowadzona przez zespół autora wskazuje, iż badania w zakresie nauk podstawowych nie odnotowały tak znacznego, jak opisywany w tabeli 1, rozwoju stosowanych metod statystycznych. Większość autorów nadużywa najprostszych technik analizy, jak: testy t-Studenta lub korelacje Pearsona, często nie informując nawet o istotnych parametrach statystycznych dotyczących badanych populacji i próbek. Nagminnym problemem jest stosowanie na przykład porównań wielokrotnych testami t-Studenta parametrów ocenianych w czasie, bądź bezpodstawne stosowanie całkowicie nieporównywalnych ilościowo grup badanych. To tylko wybrane przykłady problemów prowadzących do nadinterpretacji znamienności wyników badań podstawowych, które mogą leżeć u podstaw faktu, iż nie przekładają się one później na wyniki badań klinicznych.

Kolejny istotny element to różnice w fizjologii i patofizjologii wielu procesów biologicznych u zwierząt i u człowieka. Różnice te prowadzą do sytuacji, w których odkrycia dotyczące mechanizmów obserwowanych w hodowli komórkowej lub modelach zwierzęcych nie okazują się równie skuteczne u człowieka. Wynika to ze złożoności patofizjologii chorób u człowieka, podczas gdy istota modeli doświadczalnych umożliwia badanie jednego z mechanizmów schorzeń człowieka. Takie redukcjonistyczne podejście, kluczowe z punktu widzenia mechanizmów schorzeń, obraca się przeciw badaczom, utrudniając przewidywanie, czy leczenie, które jest skuteczne u zwierząt, będzie skuteczne u człowieka. Przykładem takiej obserwacji może być wysoka skuteczność terapii genowej z zastosowaniem adenowirusów kodujących syntazy tlenu azotu w leczeniu i zapobieganiu restenozy pomostów aortalno-wieńcowych. Zastosowane leczenie praktycznie znosi zjawisko



restenozy w kilku modelach zwierzęcych, jednak próby zastosowania w naczyniach krwionośnych człowieka nie potwierdzają tej skuteczności.

Innym, szeroko obecnie dyskutowanym faktem jest brak skuteczności klinicznej witamin przeciwutleniających w zapobieganiu schorzeniom układu sercowo-naczyniowego. Badania miażdżycy w modelach zwierzęcych (myszy pozbawione genu ApoE oraz LDL-R) wykazywały imponującą zdolność, np. witaminy E, do zapobiegania rozwojowi blaszek miażdżycowych. Wzbudziło to ogromny entuzjazm, którego nie potwierdziły jednak żadne z dużych, wieloosrodkowych badań klinicznych, a ostatnio publikowane metaanalizy wskazują na znaczną szkodliwość witamin przeciwutleniających, stosowanych w wysokich dawkach u człowieka.

Tak więc badania biomedyczne powinny wytworzyć narzędzia, dzięki którym będzie można stosować modele bardziej odpowiadające sytuacjom klinicznym, a przez to przewidzieć skuteczność nowych technologii w praktyce. Narzędzia te muszą w znacznej mierze opierać się na właściwym zastosowaniu i doborze metod statystycznych już od najwcześniejszych etapów odkrywania prawdy o nowych procesach biologicznych.

Tu właśnie swe miejsce znajduje medycyna translacyjna. Rozumienie medycyny translacyjnej jest różne, w zależności od tego, czy jest ona wykorzystywana przez przemysł farmaceutyczny czy staje się narzędziem w rękach badaczy uniwersyteckich. Medycyna translacyjna, w rozumieniu akademickim, obejmuje złożony proces, prowadzący do czerpania korzyści klinicznych z podstawowych odkryć naukowych, a więc w pewnym sensie „tłumaczenia“ odkryć podstawowych na język indywidualnych chorób. Ośrodki akademickie w wielu krajach tworzą centra zorientowane na skoordynowane działania translacyjne. W skład takich konsorcjów coraz częściej wchodzi rozbudowane ośrodki biostatystyki, które w pewnym sensie stanowią trzon scalający liczne aktywności podejmowane w takich centrach.

Statystyka w medycynie translacyjnej – od projektu do efektu

Celem medycyny translacyjnej jest stworzenie struktury, która połączy końcowy efekt, jakim ma być lepsza opieka nad chorymi, z badaniami podstawowymi, prowadzonymi w wiodących instytucjach naukowych. Choć idea ta wydaje się prosta, to wprowadzenie jej w życie jest znacznie trudniejsze, gdyż wymaga zmiany w klasycznym pojmowaniu biomedycznych badań naukowych. Wymaga zrozumienia, jak ważna jest zdolność krytycznej oceny metod badawczych i statystycznych na każdym etapie badania. Już na etapie planowania badań, zarówno podstawowych, jak i klinicznych, czy translacyjnych, konieczne jest zrozumienie potrzeby dla ustalenia właściwej liczebności grup badanych oraz prawidłowego postawienia hipotez zerowych. Kluczem więc do udanego doświadczenia i udanej analizy statystycznej jest planowanie badania/doświadczenia z wykorzystaniem metod statystycznych – między innymi analizy mocy testu i liczebności próby. Coraz częściej już na etapie starania się o grant takie analizy są wymagane. Analizę statystyczną badacze praktycy często rozpoczynają dopiero po zakończeniu zbierania danych, tymczasem jest to wyjątkowo niefortunna droga. **Zapominamy, iż aby analiza była skuteczna**



musi się rozpocząć od prawidłowo postawionej hipotezy, którą wyniki odpowiednio przeprowadzonych doświadczeń mają zweryfikować. Połączenie nauk podstawowych z klinicznymi w ramach medycyny translacyjnej uczy nas tego, zwracając uwagę biologów na ostateczny cel prowadzonych badań, którym – powracając do filozoficznych rozważań – powinno być nie tylko odkrywanie prawdy, ale służba dobru drugiego człowieka i społeczeństwa. Paradoksalnie to jest w pewnym sensie również filozoficzny kontekst biostatystyki. Jednocześnie medycyna translacyjna od klinicystów wymaga zrozumienia wagi znajomości procesów molekularnych na poziomie komórki, porzucenia standardowego hasła klinicznej medycyny końca XX w., w myśl której „nie leczymy poziomów białek ani czynników transkrypcyjnych – leczymy chorego; dlatego dla nas klinicystów liczą się tylko tzw. „twarde punkty końcowe“ czyli przeżycie, krzywa Kaplana-Meiera w dużym badaniu populacyjnym“. Medycyna translacyjna wymaga od klinicysty zrozumienia, iż te traktowane przez niego z góry „białka i czynniki transkrypcyjne“ to może sposób na poprawę w „krzywej Kaplana-Meiera“. Wymaga wreszcie zrozumienia, iż właściwy dobór metod statystycznych jest równie kluczowy w badaniu komórek w hodowli, co w analizach klinicznych skuteczności leczenia, gdyż to badanie tych komórek daje fundament nowych metod leczenia.

Medycyna translacyjna w służbie przemysłu farmaceutycznego i biomedycznego

W ostatnich latach wszystkie większe firmy farmaceutyczne wprowadziły medycynę translacyjną jako integralną część warsztatu odkrywania leków, równoległe do klasycznych schematów poszukiwania i rozwoju nowych leków. Jednym z największych problemów przemysłu farmaceutycznego jest fakt, iż nowe leki, pomimo skuteczności w badaniach podstawowych czy nawet modelach zwierzęcych, nie wykazują korzyści klinicznych na dalszych etapach łańcucha wprowadzania leku na rynek. Łańcuch ten jest niezwykle złożony i długi, zarówno w skali czasowej, jak i przestrzennej. Niestety 70% leków, które wprowadza się do pierwszej fazy badań klinicznych nie kończy ewaluacji w kolejnych fazach badań. Dlatego misja medycyny translacyjnej w rozumieniu przemysłu farmaceutycznego jest inna niż w rozumieniu Akademii – jest nią poprawa przewidywalności potencjalnej skuteczności leku, podczas jego przechodzenia przez kolejne etapy rozwoju nowego leku. Medycyna translacyjna w rozumieniu przemysłu jest skutecznym narzędziem, które ma dostarczyć cennych biomarkerów, które posłużą do monitorowania skuteczności leczenia w badaniach na zwierzętach, a następnie u człowieka. Te biomarkery, zidentyfikowane i potwierdzone przez centra medycyny translacyjnej z zastosowaniem na ogół zaawansowanej statystyki, są wykorzystywane na każdym etapie odkrywania nowego leku. Służą początkowo potwierdzeniu, czy wyznaczony cel terapeutyczny ma wartość, a ingerencja w jego biologię lub fizjologię jest celowa. Na kolejnych etapach określania interakcji między celem terapeutycznym a lekiem biomarkery mają definiować te interakcje fizykochemicznie. To biomarkery określone w wyniku tych wysiłków stają się analizowanymi zmiennymi w kolejnych badaniach klinicznych i podstawowych. Dlatego metodologia ich identyfikacji, w tym metody statystyczne są wyjątkowo ważne.



Tabela 2. Schematyczne podsumowanie faz badań translacyjnych. Kluczowe jest skoordynowanie badań podstawowych i klinicznych, a nie prowadzenie ich równoległe. (na podstawie Guzik T.J., Kosmos, 2010).

	Badania podstawowe	Badania kliniczne
Faza 1	badania podstawowe identyfikujące nowe biomarkery lub cele terapeutyczne; rozwój nowych metod modyfikacji zjawisk biologicznych; określenie ich celowości, skuteczności w modelach komórkowych i zwierzęcych	zastosowanie odkryć podstawowych w tworzeniu hipotez klinicznych; badanie bezpieczeństwa i wstępne określenie skuteczności; identyfikacja biomarkerów klinicznych w określaniu bezpieczeństwa i skuteczności;
Faza 2	dasze sprecyzowanie celów terapeutycznych na podstawie wyników obserwacji fazy 1; badania w modelach hodowli tkankowych człowieka(np badania molekularne izolowanych naczyń krwionośnych)	określenie, czy obserwacje z fazy 1 wykazują skuteczność, gdy są zastosowane w praktyce klinicznej (aplikacja nowych technologii w środowisku klinicznym <i>patient driven environment</i>); dostarczanie informacji o potrzebach terapeutycznych i skuteczności do tworzenia wytycznych leczenia i diagnostyki chorób
Faza 3	wykorzystanie wytycznych leczenia i prewencji w stabilnych systemach ochrony zdrowia, np. przez agendy rządowe finansujące leczenie lub przemysł farmaceutyczny	

Podsumowanie

Ważne jest zrozumienie, iż dla stworzenia skutecznej medycyny translacyjnej konieczne jest w najbliższych latach ściśle współdziałanie badaczy podstawowych mechanizmów komórkowych, badaczy klinicznych i klinicystów, we współpracy z przemysłem farmaceutycznym oraz pomocy organizacji rządowych i społecznych. Wspólnym językiem, jaki powinien umożliwiać komunikację pomiędzy pozornie tak rozbieżnymi grupami badaczy, może być właśnie biostatystyka. Jest to jednak język, którego musimy się wszyscy nauczyć. Zrozumienie istoty prawidłowego stosowania metod statystycznych, zarówno w badaniach klinicznych, jak i podstawowych w medycynie, jest coraz szersze. Wiąże się ono nierozzerwanie z celem, jaki powinniśmy sobie stawiać jako uczeni, „aby zadawać jedynie ważne pytania i odpowiadać na nie wyłącznie wiarygodnymi metodami” (Sir Richard Peto; Prof. SalimYusuf). Drogowskazem na tej trudnej drodze powinna się stać dla nas prawidłowo stosowana biostatystyka.

Podziękowania

Badania prof. T Guzika są wspierane przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej (program Welome/2009/2). W omówieniu problematyki medycyny translacyjnej wykorzystano fragmenty rozprawy autora wygłoszonej na jubileuszowym sympozjum Instytutu im. M. Nenckiego Polskiej Akademii Nauk w Warszawie w 2009 roku (Guzik TJ, Kosmos, 2010).



Literatura

1. Cozzi J., Fraichard A. et al. (2008). Use of genetically modified rat models for translational medicine. *Drug Discov Today* 13 (11-12): 488-94.
2. Feuerstein G.Z., Chavez J. (2009). Translational medicine for stroke drug discovery: the pharmaceutical industry perspective. *Stroke* 40(3 Suppl): S121-5.
3. Fitzgerald G.A. (2007). Clinical pharmacology or translational medicine and therapeutics: reinvent or rebrand and expand? *Clin Pharmacol Ther* 81(1): 19-20.
4. Garfield S.A., Malozowski S., et al. (2003). Considerations for diabetes translational research in real-world settings. *Diabetes Care* 26(9): 2670-4.
5. Guzik T. (2010). *Medycyna translacyjna – czyli z laboratorium do łóżka chorego... i z powrotem*. Kosmos. Tom 59 2010 (1–2): 257-262.
6. Hiss R. (2004). Fundamental issues in translational research. Translational research - two phases of a continuum. From clinical trials to community: the science of translating diabetes and obesity research. Natcher Conference Center, National Institute of Health, Bethesda, Maryland, USA.; 11-4.
7. Ho R.J., Chien J. Y. (2008). Drug delivery trends in clinical trials and translational medicine: Updated analysis of ClinicalTrials.gov database. *J Pharm Sci* 98(6): 1928-1934.
8. Horton N.J., Switzer S.S. (2005). Statistical Methods in the Journal. *New Engl. J Med.* 2005; 353: 1977-1979.
9. Keun H.C. (2007). Biomarker discovery for drug development and translational medicine using metabolomics. *Ernst Schering Found Symp Proc*(4): 79-98.
10. Littman B.H., Di Mario L. et al. (2007). What's next in translational medicine? *Clin Sci (Lond)* 112(4): 217-27.
11. Mankoff S.P., Brander C. et al. (2004). Lost in Translation: Obstacles to Translational Medicine. *J Transl Med* 2(1): 14.
12. Schnapp L.M., Vaught M. et al. (2009). Implementation and impact of a translational research training program in pulmonary and critical care medicine. *Chest* 135(3): 688-94.
13. West C.P., Ficalora R.D. (2007). Clinician Attitudes toward biostatistics. *Mayo Clin Proc*, 2007; 82 (8):939-943.