

GINOP-2.3.2-15-2016-00048

Projekt címe: Életet veszélyeztető Akut megbetegedések súlyossági és halálozási mutatóinak javítása transzlációs orvostudományi - megközelítésben - STAY ALIVE

Támogató alap: [ERFA](#) [1]

Projekt Azonosító	GINOP-2.3.2-15-2016-00048
Projekt neve	Életet veszélyeztető Akut megbetegedések súlyossági és halálozási mutatóinak javítása transzlációs orvostudományi megközelítésben - STAY ALIVE
Szakmai vezető, elérhetőségek	Dr. Hegyi Péter, hegyi.peter@pte.hu [2]
Projektmenedzser, elérhetőségek	Gayár Csilla, gayar.csilla@pte.hu [3]
Projekt teljes költségvetése	1 494 053 285 Ft
Projekt időtartama	2017.02.01-2021.01.31

Projektünk hazánkban és Közép-Kelet Európában is egyedülálló és hiánypótló célokat valósít meg. A súlyos, akut, életet veszélyeztető állapotok közül, több megbetegedésben is a megfelelően gyors orvosi beavatkozás ellenére is elfogadhatatlanul magas, 30-50%-os a halálozás. Ezen betegségekben történő eredményes kutatás csak az alapkutatók és klinikusok összefogásával, azaz a transzlációs medicina mentén valósíthatóak meg. A transzlációs medicina hidat képez a klinikai és az alapkutatások között. Egy gyűjtőfogalom, amely a **preklinikai kutatási eredmények „átfordítását” jelenti a mindennapi klinikai gyakorlatba** és betegellátásba, vagyis fogalmazhatunk úgy is, a laboratóriumtól a betegágyig (from bench to bedside) tartó folyamat.

A transzlációs medicina legkiválóbb nemzetközi központjai, ahol elsőként intézményesítették az orvostudomány transzlációs szemléletét: National Institutes of Health, The Harvard Clinical and Translational Science Center. De ma ilyen központok találhatóak például Cambridge-ban és Oxfordban is. Ma ők uralják a világ kutatási potenciáljának nagy részét, közleményeik a legjelentősebb tudományos folyóiratokban jelennek meg. Kelet-Közép-Európa, azon belül Magyarország szinte nincs jelen ezen a platformon, a transzlációs medicina fogalom ismeretlen a legtöbb hazai egészségügyben dolgozó szereplő (beleértve az orvostanhallgatókat, klinikusokat, elméleti szakembereket). A projekt hatására jelentősen növekedhet a Transzlációs Medicina magyarországi megismerése, mivel európai szinten is jelentős központ kerül kialakításra.

A projekt a Pécsi Tudományegyetem vezetésével, a Debreceni Egyetem és a Szegedi Egyetem kooperációjával jön létre. A tervezett kutatások a különböző szakterületek szakértőinek közös, összehangolt munkájára épülnek pankreatológiai, kardiológiai és stroke témában.

2. év eredményei

**STAY ALIVE - TRANZLÁCIÓS MEDICINA A JOBB MINŐSÉGŰ BETEGELLÁTÁSÉRT
ÉLETET VESZÉLYEZTETŐ AKUT MEGBETEGEDÉSEK SÚLYOSSÁGI ÉS HALÁLOZÁSI
MUTATÓINAK JAVÍTÁSA TRANZLÁCIÓS ORVOSTUDOMÁNYI MEGKÖZELÍTÉSBN - STAY
ALIVE**

Budapesten tartotta éves találkozóját a három egyetemen átívelő, alapkutatók és

klínikusok összefogásával megvalósuló projekt, melynek célja az életveszélyes, nagyon súlyos, akut kórképekben szenvedő betegek életben tartása. A 2021. januárig futó pályázatban három fő tudományterületen, az akut hasnyálmirigy-gyulladás, az agyérkatasztrófa, illetve a szívinfarktus és hirtelen szívhalál kezelése kapcsán fognak össze a szakemberek a betegek javára.

A találkozón az 1,494 milliárd forint európai uniós támogatás segítségével megvalósuló projekt eddigi eredményeit, előrehaladását foglalták össze a résztvevők. A Pécsi Tudományegyetem vezetésével két további egyetemen, a Szegedi Tudományegyetemen és a Debreceni Egyetemen is folynak a kutatások. Az akut hasnyálmirigy-gyulladás, a szívinfarktus és az agyérkatasztrófa is olyan betegség, ahol még mindig elfogadhatatlanul magas a halálozás. Ezen betegségekben történő eredményes kutatás csak az alapkutatók és klínikusok összefogásával, azaz a translációs medicina mentén valósíthatók meg. A translációs medicina hidat képez a klínikai és az alapkutatások között, a preklinikai kutatási eredmények „átfordítását” jelenti a mindennapi klínikai gyakorlatba és betegellátásba, vagyis a laboratóriumtól a betegágyig (from bench to bedside) tartó folyamat.

A projekt több kiemelt célkitűzése már most megvalósult. A program egyik legfontosabb célja, hogy egy európai szinten is jelentős központ kerüljön kialakításra, mely nemzetközileg is egyedülálló lehetőséget biztosít a magyar kutatóknak, hogy ne csak elérjék, de meg is előzzék nemzetközi versenytársaikat, és megnöveljék a valóban eredményes kutatások számát. A találkozón bemutatásra került a Transzlációs Medicina Központ Multidiszciplináris Kutatástámogató Csoportjának felépítése és működése, ami klínikai kérdéseik megválaszolásában segíti a kutatókat.

A program egy másik fontos célja a betegségekhez kapcsolódó adatgyűjtés megvalósítása. Mindhárom betegségterületen megtörtént a betegregiszterek létrehozása és a betegek regiszterbe vonása Pécsen, Debrecenben és Szegeden is elkezdődött. Így állnak rendelkezésünkre azok az adatok, amelyekre építeni lehet, hogy újragondolhassuk a betegellátást annak érdekében, hogy a következő évtizedekben minél kevesebben haljanak hirtelen szívhalált, vagy legyen számukra végzetes kimenetelű az agyérkatasztrófa vagy az akut hasnyálmirigy-gyulladás. A Széchenyi 2020 program keretében megvalósuló projekt hosszú távú eredménye, hogy a beruházásnak köszönhetően a betegek kórházi tartózkodása rövidül és a halálozási mutatók javulnak.

3. év eredményei

A GINOP STAY ALIVE program alapkutatási projektjei mind a kardiológia, mind a gyógyszerteran, mind a neurológiai területen folytatódnak, ezekből folyamatosan készülnek magas szintű publikációk.

A STAY ALIVE program egyik fontos célja az akut hasnyálmirigy gyulladás, az akut szívelégtelenség és az akut agyi történés (stroke) betegségekhez kapcsolódó adatgyűjtés megvalósítása. Összesen több mint kétezeröttszáz beteg adatát sikerült összegyűjteni az AKUT PANCREATITIS, a STROKE, a CARDIOMYOPATHIA és az AKUT SZÍVELÉGTENLENSÉG regiszterekbe.

A translációs szemlélet elterjesztéséhez nagyban hozzájárult az interdiszciplináris kutatócsoportunk működése. Az interdiszciplináris CORE csoport összehangolt munkájának köszönhetően megvalósult az a kiemelt cél, hogy különböző tudományterületeket összehangolva (informatika, matematika, klínikai kutatás, elméleti kutatás, menedzsment) operatív módon segítjük az egyes orvostudományi szakterületek elméleti és klínikai kutatását.

A projekt második évében a terveknek megfelelően megkezdődött az obszervációs prospektív klínikai vizsgálatok megtervezése, és indítása. Három obszervációs vizsgálat indult a heveny hasnyálmirigygyulladás területéhez kapcsolódóan, az akut biliáris hasnyálmirigygyulladás kezelésének részleteit vizsgáló PREPAST vizsgálat már fut, 90 beteget sikerült eddig beválogatni. Az EMILY vizsgálat is elindult, ami a betegek epehólyag eltávolításának optimális idejét célozza megvizsgálni a hasnyálmirigygyulladás után. A LIFESPAN nevű vizsgálat tesztidőszakban van. A LIFESPAN vizsgálat célja, az akut hasnyálmirigygyulladás rizikófaktorainak felderítését célozza meg.

A translációs modell kiemelt célja, hogy a tudományos kutatáson kívül a betegellátásban, a tudásrendszerezésben és az oktatásban, valamint a translációs kommunikációban is fejlesztéseket hajtson végre, mert a tudományos eredmények valós klinikai gyakorlatba való átültetése csak így végezhető hatékonyan. Az interdiszciplináris CORE kutatástámogató csoport ezért részt vesz a betegellátás fejlesztésében (betegség specifikus központosított betegellátás megszervezésében, translációs betegellátó intézmények létrehozásában), a tudás rendszerezésben (pl.: tudományos kutatásra épülő klinikai irányelvek fejlesztésében, kezelési protokollok kialakításában) oktatási anyagok készítésében (pl.: betegeknek szóló tájékoztatók tervezésében és kivitelezésében és rendezvények szervezésében). Mindezzel a tevékenységgel az interdiszciplináris CORE kutatástámogató csoport hozzájárul a translációs medicina fejlődéséhez, a tudományos eredmények minél gyorsabban történő klinikai gyakorlatban történő hasznosításához, valamint a költséghatékonyabb egészségügyi ellátáshoz.

Projekt aktualitások 2020.06.25.

A Projekt eredményes lebonyolítása kapcsán **vezető nemzetközi centrumok csatlakoztak központi facilitásainkhoz**. Az akut pancreatitis regiszterbe például több, mint tíz külföldi központokból is kerülnek be folyamatosan adatok. **A pályázat megvalósítása során a nemzetközi kooperációs munka szélesedésének köszönhetően Központunkhoz csatlakozott kutatóink külföldi társszerzőkkel nemzetközileg is a legrangosabb folyóiratokban publikálnak**. A Pécsi Tudományegyetem 2016 januárjában Magyarországon elsőként intézményesítette a translációs medicinát, azóta pedig a Központ tevékenysége révén folyamatosan bővül az Egyetem **kollaborációs lehetőségeinek köre**. Az elmúlt években **több mint 400 külföldi intézménnyel** sikerült kutatási együttműködést kialakítani, ami a tudományos publikációk számának növekedésében is megmutatkozik: az Általános Orvostudományi Kar idén megjelent közel 300 közleményének 20%-a kötődik a Transzlációs Medicina Központához.

A STAY ALIVE program egyik fontos célja a betegségekhez kapcsolódó adatgyűjtés megvalósítása. Továbbra is működik a heveny hasnyálmirigy gyulladásban szenvedő, az akut szívelégtelenségben szenvedő és az akut agyi történéses ún. stroke **betegek regisztere**. A regisztrált betegszámok folyamatosan nőnek. Az AKUT PANCREATITIS, a STROKE, a CARDIOMYOPATHIA, és az AKUT SZÍVELÉGTLENSÉG regiszterekben összesen több, mint négyezer beteg adatai találhatóak.

2020-ban a **klinikai vizsgálatok** tovább futnak. A következő felnőttekben kialakuló akut pancreatitishez köthető **klinikai vizsgálatok folynak**: GOULASH, EASY, PREPAST vizsgálat, míg a gyermekkori akut pancreatitist az APPLE illetve PINEAPPLE vizsgálja multicentrikus (több centrumban zajló), országhatárokon átívelő összefogás keretein belül. Klinikai vizsgálataink és regisztereink adataiból az **adatfeldolgozás** elkezdődött.

17 orvoskolléga csatlakozott intézetünk csapatához klinikai kutatási tevékenységet végezni. A munkaterv szerint a munkacsoportokban végzett kutatómunka, oktatás és klinikai vizsgálatokban való részvétel mellett csoportos képzési programokat is indítottunk, a Transzlációs Medicina szak elindítása is folyamatban van a Pécsi Tudományegyetemen, így a TMK egyben képzési centrumként is működik. 2020-ban a már futó vizsgálatokba több orvostanhallgató diákkörösként kapcsolódott be, akik számos előadással képviselték Központunkat a Kari TDK konferencián és több nemzetközi rendezvényen.

Pályázatban a fő tudományos kérdéseket a KLINIKAI kutatócsoportok fogalmazták meg, az ALAPKUTATÁSI kutatócsoportok pedig olyan kutatási programokat terveztek, melyek különböző vegyületeket, gyógyszer támadáspontokat azonosítanak, a KLINIKAI kutatócsoportok pedig ezen anyagokra/mechanizmusokra terveztek klinikai vizsgálatokat.

I. ALTÉMA - Súlyos, sejtelhalással járó hasnyálmirigy gyulladás

I.A. Alap kutatási eredményeink alapján a sejtekbe történő ATP bevitel jelentősen csökkenti a sejtkárosodást, mely felvetette az energiapótlás szükségességének lehetőségét. **KLINIKAI vizsgálataink** közül a **GOULASH vizsgálat** folyik, ami ezt az elméleti ismeretet a gyakorlatba ülteti át. Ezen kívül heveny hasnyálmirigy gyulladás vizsgálata zajlik az **EASY, PREPAST, APPLE és PINAPPLE** vizsgálatok keretein belül is. Az **acut pancreatitis regiszter** folyamatosan működik és gyűjti az adatokat. A **walled-off pancreas necrosis**, a sejtelhalással járó pancreatitis egyik igen súlyos, felülfertőződése esetén akár életet is veszélyeztető szövődménye. Jellemzőiről, a kezelés során alkalmazott beavatkozások eredményességének, a fellépő szövődmények rögzítésére adatbázist hoztunk létre, **megalakult a WOPN regiszter**. (PTE-Hegy core és Vincze gastro mcs.)

I.B. Új hatásmechanizmusú fájdalomcsillapító és gyulladásgátló vegyületek kutatása ALAPKUTATÓ laboratóriumban. Szfingomielin lipid raftokon a TRPVA1 és TRPV1 ioncsatornák vizsgálata sejtenyészeten, majd a szfingomielináz kezelés vizsgálata történt állatkísérletes modellekben (PTE-Helyes gastro mcs.).

II. ALTÉMA - Stroke

II.A. ALAPKUTATÁSI vizsgálataink

Enyhe koponya trauma után hypertóniás patkányokban krónikus cerebrovaszkuláris oxidatív stressz alakul ki, ami elsősorban mitokondriális vagy ahhoz kapcsolt NADPH oxidáz 4 alegység fokozott működésének köszönhető. Hosszú távú vér-agy gát zavar alakul ki, ami neuroinflammáción keresztül az állatok kognitív zavarához vezet. Következő lépésként olyan beavatkozási utakat próbálunk azonosítani, ami a fenti folyamatokat megelőzni vagy visszafordítani képes (PTE-Büki mcs).

Ábrahám István munkacsoportja igazolta, hogy a központi idegrendszerben termelődő ösztadiol képes megváltoztatni a neuronok funkcióját és jelentős protektív hatást gyakorol a neuronokra hímekben és nőstényben egyaránt. A vizsgálatok megmutatták, hogy az ösztadiol jelentős neuroprotektív potenciállal bír stroke-ban is. A neurotropin receptorok vizsgálata mellett az ösztadiol idegrendszert védő hatását tesztelve hat új ösztrogénszerű neuroprotektív vegyületet, ún. „activator of estrogen-like signaling”, azaz ANGEL molekulát fedeztünk fel (PTE-Ábrahám mcs).

II.B. Az akut STROKE regiszter célja az akut ischaemiás vagy vérzéses stroke-ot elszenvedett betegektől származó prospektív adatgyűjtés a betegség pathogenezisének, lefolyásának pontosabb tisztázása érdekében. Multicentrikus, prospektív adatgyűjtéssel célunk a betegség epidemiológiájának, a betegség lefolyását és terápiára adott választ befolyásoló ún. prediktív faktorok vizsgálata. A betegség lefolyásával párhuzamosan követni szeretnénk a betegség során alkalmazott különböző **gyógyszeres** terápiás módszereket, valamint az esetlegesen szükségessé váló **sebészi** intervenciókat.

Célunk továbbá a stroke kialakulásával kapcsolatba hozott **genetikai variánsok** (hajlamosító gének, génpolimorfizmusok) vizsgálata, valamint az egyes alcsoportokban genotipikus és fenotipikus különbözőségekre keresése (PTE-Szapáry mcs.)

III. ALTÉMA - Szívelégtelenség, hirtelen szívhalál

III.A ALAPKUTATÓ laboratóriumban a krónikus szisztolés és diasztolés szívelégtelenség modellekben vizsgáltuk az oxidatív stresszre és a mitokondrium funkcióra ható faktorok befolyásolásának szerepét, spontán hipertenzív patkány, aorta konstriktív CypD KO egérben és posztinfarktusos patkány modellben. Vizsgált molekulák: resveratrol, L-2286 (PARP-gátló). A poli(ADP-ribóz) polimeráz (PARP) gátlók jelentősen csökkentik a spontán hipertenzív patkány állatok miokardiumában és érfalában az intersticiális fibrózis és gyulladás mértékét. (PTE Tóth- Halmosi mcs.)

III.B. KLINIKAI vonalon a projekt részeként került megvalósításra a **RAFFLE** (Registry for Atrial Fibrillation and FLutter patiEnts): Pitvarfibrilláció és -flutter regiszter, mely beavatkozással nem járó, multicentrikus, prospektív, obszervációs vizsgálat. A regiszterben adatot gyűjtünk a demográfiai jellemzőkről, társbetegségekről, rizikófaktorokról, panaszokról, kórlefyásról, a terápiás stratégiáról és döntéshozásról, a terápia hatékonyságáról, a betegség és kezelés szövődéséről és a kimenetelről. Emellett **akut szívelégtelenség regiszter** továbbra is működik és folyamatosan gyűjti az adatokat. (PTE Tóth mcs.)

IV. CORE - az altémákat kiszolgáló központi facilitások

IV.A. Transzlációs Intervenciós Endoszkópos Központ (TIEK) létrejött, mely a súlyos, sejthalállal járó életet veszélyeztető pancreatitis minimal invazív terápiájának kutatására, fejlesztésére szolgál (PTE-Vincze mcs.).

IV.B. Betegregiszter és Informatikai Központ Mind a három altéma regisztereit és klinikai vizsgálatait ez a központ bonyolítja le. A betegadatokat bevitelére a centrumokba összesen 18 (9 klinikai egység/egységenként 2 adminisztrátor) klinikai kutatási adminisztrátort (clinical research administrator) vettünk fel és alkalmazunk. A regiszterekbe kerülnek be a Gazdaságossági Központ költség-hasznosság elemzéséhez szükséges adatok is (PTE-Hegyí mcs.).

IV.C. Gazdaságossági Központ A klinikai kutatásokhoz kapcsolódóan az a célunk, hogy olyan



adatokat gyűjtsünk és kezeljünk, amelyek lehetővé teszik, hogy a klinikai eredményeket nem csak orvosi, hanem költséghatékonysági megközelítésben is értékelni lehessen. Költséghatékonysági elemzési modellkonceptiót készítettünk mindhárom az akut pancreatitis és a stroke regiszterek területén. Meghatározásra került a stroke regiszterben az inkrementális költséghatékonysági arányszám (ICER) előzetes értéke is (PTE-Zempléni mcs).

Menedzser: [Gayár Csilla](#) [4]

Archív:

Source URL: <https://pii.pte.hu/node/500?language=en>

Links

[1] <https://pii.pte.hu/tamogato-alap/erfa?language=en>

[2] <mailto:hegyi.peter@pte.hu>

[3] <mailto:gayar.csilla@pte.hu>

[4] <https://pii.pte.hu/menedzser/gayar-csilla?language=en>