* 1. Fáze projektu a jeho harmonogram

**1) Fáze předinvestiční (přípravná) (1.1.2017 – 28.2.2017)**

V této fázi na přípravě projektu spolupracuje žadatel s konzultantem z cílové skupiny a poradenskou firmou. Tato fáze se dá rozdělit na

1. Ideová příprava projektu a jeho zaměření
2. Příprava žádosti a vypracování studie proveditelnosti
3. Schválení projektu vedením EÚ

Tento projekt navazuje na předcházející výzkumné granty podpořené IGA MZČR, AZV ČR či GA ČR.

* NT12211 - Predikce termínu pro ukončení těhotenství u žen se závažnými jaterními chorobami. (2011-2015, AZV ČR)
* NS9834 - Změny profilu steroidů a jejich neuroaktivních metabolitů ve vztahu k predikci termínu porodu (2009-2011, AZV ČR)
* NR9156 - 20alfa-Hydroxy-metabolity neuroaktivních pregnanolonových izomerů, progesteronu a pregnenolonu okolo porodu a jejich význam ve fyziologii a diagnostice (2007-2009, IGA MZČR)
* GA303/06/1817 - Úloha neuroaktivních steroidů v těhotenství a jejich význam v prenatální diagnostice (2006-2008, GAČR)
* GA303/04/1086 - Neuroaktivní steroidy a iniciace porodu u člověka (2004-2006, GAČR)
* NB7391 - Metodologie robustní statistické analýzy vícerozměrných experimentálních dat v endokrinologii. (2003-2005, IGA MZČR)
* NB7070 - Neuroaktivní steroidy, imunomodulační steroidy a ergosteroidy v těhotenství a při porodu. (2002-2004, IGA MZČR)

Většina těchto projektů byla řešena ve spolupráci s doc. MUDr. Antonínem Pařízkem, CSc. z Univerzity Karlovy, 1. Lékařská fakulta, Gynekologicko - porodnická klinika, Kateřinská 32, 121 08 Praha 2. Toto pracoviště se dlouhodobě zabývá problematikou rizikových faktorů v těhotenství a z jeho iniciativy vyvstal požadavek na tento projektový záměr. Technické vybavení používané v předchozím výzkumu balo pořízeno z projektu OPPK „Přístroj pro metabolomický výzkum“.

Žadatel disponuje dostatečným personálním i materiálním vybavením pro tuto fázi projektu. Na přípravách projektu spolupracují dva pracovníci EÚ (odborný garant a koordinátorka projektu). Odborným konzultantem je prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc., z jehož zájmu o věc projekt vzešel. Studie proveditelnosti je zpracována ve spolupráci s poradenskou firmou. Náklady na služby poradensklé formy spojené s vypracováním stuie proveditelnosti jsou hrazeny žadatelem a jsou uplatněny žadatelem v žádosti jako způsobilý náklad.

**2) Fáze investiční (realizační) (1.1.2018 – 30.6.2020)**

* + - * 1. **Ověření proveditelnosti (12 měsíců),** 1.1.2018-30.6. 2018

**První etapa** (prvních 6 měsíců investiční/realizační fáze)

V této fázi bude proveden odběr testovacích vzorků krve matky ve čtyřech fázích těhotenství tj. ve 3. trimestru gestace, při porodu, 6 dnů po porodu a 6 týdnů po porodu. Dále bude probíhat vývoj softwarového nástroje HEPAGEST zatím na základě dat získaných v rámci ukončného grantového projektu AZV NT12211-5 (Predikce termínu pro ukončení těhotenství u žen se závažnými jaterními chorobami).

**Druhá etapa** (7. - 12. měsíc investiční/realizační fáze), 1.7.-31.12. 2018

V této fázi bude jednak dokončen odběr vzorků krve matky ve čtyřech fázích těhotenství tj. ve 3. trimestru gestace, při porodu, 6 dnů po porodu a 6 týdnů po porodu a dále bude proveden odběr vzorků 6 měsíců po porodu. Bude rovněž dokončen vývoj softwarového nástroje HEPAGEST avšak již s využitím vzorků 30 pacientek s jaterními komplikacemi v těhotenství a 30 zdravých kontrol odebraných ve 3. trimestru gestace v rámci tohoto projektu a podrobených biochemické analýze novou citlivější a selektivnější metodikou GC-MS/MS umožňující simultánní stanovení zhruba 120 steroidů v krvi matky.

* + - * 1. **Příprava komercializace (18 měsíců)**

**Třetí etapa** (13. – 18. měsíc investiční/realizační fáze), 1.1.-30.6. 2019

V této fázi bude jednak dokončen odběr vzorků krve matky ve fázi 6 měsíců po porodu u 30 pacientek s jaterními komplikacemi v těhotenství a u 30 zdravých kontrol. Na základě získaných výsledků pak bude vyvinut softwarový nástroj HEPAPRED sloužící k predikci jaterních komplikací před plánovným rodičovstvím. Technologie bude modifikována pro pokročilejší analytický systém GC-MS/MS místo původního GC-MS. V případě GC-MS již byla příslušná metodika publikována v odborném tisku.

Výstupem uvedených aktivit bude vypracování funkčního algoritmu pro odhalení predispozice k intrahepatické cholastázi v těhotenství při plánování rodičovství i v průběhu gestace na základě biochemické analýzy steroidního metabolomu matky.

Oba navržené algoritmy budou kriticky zhodnoceny a posouzeny s ohledem na jejich možné uplatnění na trhu. V EÚ je k tomu zřízena Komise pro management znalostí, jejíž činnost je popsána ve vnitřním předpisu VP-EÚ-038-2014 "Komercializace služeb a produktů EÚ".

Ochrana duševního vlastnictví u produktů HEPAPRED a HEPAGEST v rovině technické bude zajištěna kombinací uživatelského jména, hesla a omezení počtu IP adres pro jednotlivé uživatele produktů HEPAPRED a HEPAGEST a v rovině právní pak bude zajišťován autorským zákonem. Produkt HEPAPRED bude ve světě jediným produktem, jediným algoritmem i jedinou metodikou umožňujícím odhad predispozice k jaterním komplikacím v těhotenství, zatímco produkt HEPAGEST bude originálním softwarem a algoritmem, avšak nebude již jedinou metodikou neboť existují další metodiky pro diagnostiku jaterních komplikací i když s poněkud nižší správností predikce. Navíc, v ČR dosud existuje pouze jediné pracoviště schopné detekovat přítomnost ICP zatím dosud nejúčinnější metodiku s využitím stanovení celkových žlučových kyselin, což omezuje dostupnost kvalitní diagnostiky těhotenských jaterních komplikací. Zavedení ještě účinnější metodiky tedy umožní podstatně zvýšit dostupnost kvalitní diagnostiky jaterních komplikací v těhotenství na území celé ČR a eventuálně i v dalších státech Evropské unie.

Vzhledem ke zhruba 100 000 narozených dětí v ČR a zhruba 1% prevalenci nejčastější jaterní komplikace v těhotenství ICP je při maximální možné aplikaci obou softwarových produktů jejich praktický dopad obrovský (až 10 000 pacientek v ČR ročně s pozitivní predikcí či diagnostikou ICP), zvláště uvážíme-li, že stanovení jednotlivých predikujících steroidů (5-10) je plně hrazeno pojišťovnami. Nicméně, reálný společnsko-ekonomický dopad bude nižší, neboť bude záviset na individuálním rozhodnutí gynekologa či porodníka.

**Čtvrtá etapa** (19. – 24. měsíc investiční/realizační fáze), 1.7.-31.12. 2019

V této fázi projektu bude pokračovat podrobné testování navrženýchsoftwarových nástrojů včetně testování v laboratoři a to na skupině neznámých vzorků těhotných žen (10 zdravých kontrol a 10 pacientek s ICP celkem 20 vzorků) a žen plánujících těhotenství (10 zdravých kontrol a 10 pacientek s ICP celkem 20 vzorků). Zjištěná data budou kriticky zhodnocena ve spolupráci s komerčním partenerem. Na základě získaných výsledků pak budou oba produkty (HEPAPRED a HEPAGEST) dopracovány do finální podoby.

**Pátá etapa** (25. – 30. měsíc investiční/realizační fáze), 1.1.-30.6. 2020

V této fázi dojde k přípravě samotné komercializace produktů. Žadatel naváže kontakty nejen s komerčním partnerem, který již při plánování projektu vyjádřil zájem o produkt, ale i s dalšími potenciálními partnery z cílových skupin popsaných výše.

**3) Fáze provozní (1.7.2020 - 30.6.2025)**

Ve fázi udržitelnosti dojde k prodeji obou produktů - softwarových nástrojů HEPAPRED a HEPAGEST cílovým uživatelům v praxi. Předpokládáme úspěšné užívání produktů zejména Gynekologicko-porodnickou klinikou 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a VFN v Praze, Apolinářská 18, 128 51 Praha 2, Přednosta, na jejíž popud tento projekt vznikl (Vyjádření zájmu od prof. MUDr. Antonína Pařízka, CSc.).

Nadále budeme nabízet služby v oblasti měření steroidního metabolomu, jakožto vstupních dat pro zpracování softwarovými nástroji HEPAPRED a HEPAGEST. Pro tuto činnost žadatel disponuje dostatečnými finančními prostředky. Všechna potřebná vyšetření (stanovení hladin steroidů) jsou žadatelli hrazena z veřejného zdravotního pojištění v rámci nasmlouvaných výkonů.