

**ZMLUVA O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ KAPITOLY
MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY
č. 297/2018**

uzatvorená v zmysle § 2 ods. 1 písm. a) v spojení s § 5 ods. 4 zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky v znení neskorších predpisov a § 51 zákona č. 40/1964 Zb. Občianskeho zákonníka (ďalej len „zmluva“)

**Článok I
Zmluvné strany**

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

Sídlo: Limbová 2, P.O. BOX 52, 837 52 Bratislava 37

Štatutárny orgán: ministerka zdravotníctva

IČO: 00165565

IBAN:

(ďalej len „poskytovateľ“)

a

Názov: Neuroimunologický ústav Slovenskej akadémie vied

Sídlo: Dúbravská cesta 9, 845 10 Bratislava 45

Štatutárny orgán: riaditeľ

IČO: 31748333

IBAN:

Osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa:

zodpovedný riešiteľ

(ďalej len „prijímateľ“)

Článok II

Predmet zmluvy

1. Poskytovateľ poskytuje účelovo určené finančné prostriedky na riešenie nižšie uvedeného projektu ako účelovú dotáciu (ďalej len „dotácia“) na podporu výskumu a vývoja podľa § 2 ods. 1 písm. a) zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „zákon č. 525/2010 Z. z.“). Na základe vyhlásenia verejnej výzvy poskytovateľom, uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva SR, na predkladanie žiadostí o poskytnutie dotácie v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja bol predložený projekt s názvom: **Vývoj nových neurozobrazovacích prístupov na predklinickú diagnostiku tauopatií využívajúcich transportné peptidy pre tau-špecifické nanoprotilátky**, v prioritnom okruhu a v podporovanej oblasti vedecko-výskumnej problematiky slovenského zdravotníctva v roku 2018 – produktové línie domény č. 4 Zdravie obyvateľstva a zdravotnícke technológie.
2. Projekt má pridelené registračné číslo poskytovateľa **2018/24-SAV-2** a tvorí prílohu č. 1 a prílohu č. 2 tejto zmluvy ako jej neoddeliteľnú súčasť (ďalej len „projekt“).
3. Prijímateľ sa zaväzuje zrealizovať projekt v súlade s jeho znením podľa prílohy č. 1 a prílohy č. 2 tejto zmluvy a na vlastnú zodpovednosť.
4. Celková výška nákladov na projekt predstavuje sumu vo výške 317 047,00 eur, z toho výška finančných prostriedkov poskytnutých prijímateľom na riešenie projektu je 95 117,00 eur. Poskytovateľ sa zaväzuje na účely projektu poskytnúť prijímateľovi dotáciu v celkovej výške 221 930,00 eur na obdobie realizácie projektu. Celkový rozpočet projektu je nemenný, s výnimkou zmien podľa čl. IV bodu 4 a čl. VII tejto zmluvy.
5. Dotácia je poskytnutá zo strany poskytovateľa na obdobie od nadobudnutia platnosti a účinnosti tejto zmluvy do dátumu uvedeného v projekte, najneskôr však do 31. marca 2021, vrátane finančných prostriedkov poskytnutých po 1. auguste príslušného rozpočtového roka, na ktorých použitie sa vzťahuje ustanovenie § 8 ods. 4 a 5 zákona č. 523/2004 Z. z. o rozpočtových pravidlách verejnej správy a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon č. 523/2004 Z. z.“).

6. Podľa § 8 ods. 4 zákona č. 523/2004 Z. z., v prípade použitia kapitálových výdavkov na určený účel v nasledujúcich 2 rozpočtových rokoch po rozpočtovom roku, na ktorý boli rozpočtované sa platnosť zmluvy predlžuje na obdobie do použitia týchto finančných prostriedkov a ich následného zúčtovania so štátnym rozpočtom.

Článok III

Práva a povinnosti prijímateľa dotácie

1. Prijímateľ je zodpovedný za odborné riadenie, finančné riadenie a realizáciu celého projektu.
2. Všetka komunikácia s poskytovateľom, týkajúca sa projektu, je realizovaná prostredníctvom prijímateľa písomnou formou.
3. Platby od poskytovateľa na realizáciu projektu prijíma prijímateľ.
4. Prijímateľ bezodkladne informuje poskytovateľa o všetkých skutočnostiach, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu. Ak prijímateľ zistí, že povinnosti vyplývajúce zo zmluvy nemôže z rôznych príčin splniť, je povinný o tom bezodkladne písomne informovať poskytovateľa.
5. Prijímateľ je povinný archivovať všetky dokumenty, korešpondenciu a iné písomnosti týkajúce sa celého projektu najmenej po dobu 5 rokov od dátumu ukončenia realizácie projektu.
6. Prijímateľ je povinný poskytnúť poskytovateľovi na jeho vyžiadanie súčinnosť, požadované informácie a dokumenty týkajúce sa projektu.
7. Prijímateľ je povinný pri použití dotácie dodržať maximálnu hospodárnosť, efektívnosť a účinnosť jej použitia v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. ako aj ustanovenia zákona 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov.
8. Prijímateľ je povinný byť držiteľom osvedčenia o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj alebo dokladu o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj v oblasti zdravotníctva najmenej po dobu troch rokov.
9. Prijímateľ sa zaväzuje financovať projekt aj z iných zdrojov a to vo výške najmenej 30% z celkových nákladov na projekt uvedených v čl. II bode 4 tejto zmluvy.
10. Všetky výskumné činnosti zahŕňajúce ľudských účastníkov, ľudské embryá, tkanivá ako aj výskumné činnosti používajúce zvieratá, musia byť schválené príslušnými etickými komisiami v súlade s príslušnými zákonmi a všeobecne záväznými predpismi.

Článok IV

Podmienky poskytnutia dotácie

1. Dotácia sa poskytuje v súlade so zákonom č. 291/2002 Z. z. o Štátnej pokladnici a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Dotácia sa podľa čl. II bodu 4 poskytuje prijímateľovi po častiach. Na každý kalendárny rok realizácie projektu poskytovateľ poskytne prislúchajúcu časť dotácie prijímateľovi.
2. Prvú časť dotácie poskytne poskytovateľ najneskôr do 60 kalendárnych dní odo dňa podpísania tejto zmluvy oboma zmluvnými stranami. Druhú a tretiu časť dotácie poskytne poskytovateľ do 60 kalendárnych dní od začiatku príslušného rozpočtového roka. Poskytovateľ poskytne prijímateľovi dotáciu prevodom na účet prijímateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy. Prostriedky sa považujú za poskytnuté dňom odpísania stanovenej sumy z účtu poskytovateľa.
3. Výška každej časti poskytnutej dotácie je stanovená v projekte ako suma finančných prostriedkov poskytovateľa požadovaná a schválená na realizáciu aktivít projektu naplánovaných na daný bežný rok alebo časť bežného roku.
4. V prípade nezabezpečenia dostatočných finančných prostriedkov účelovo určených na podporu výskumu a vývoja si poskytovateľ vyhradzuje právo pred poskytnutím každej časti dotácie prehodnotiť jej výšku a prípadné zmeny financovania projektu riešiť formou dodatku k zmluve, súčasťou ktorého bude zmena prílohy č. 2, t.j. zmena celkového a podrobného rozpočtu.
5. V prípade zmeny financovania projektu podľa bodu 4 tohto článku je prijímateľ povinný prepracovať projekt v súlade s požadovanými zmenami a prepracovaný projekt postúpiť poskytovateľovi na prehodnotenie. Projekt je ďalej postúpený na prehodnotenie Vedeckej rade Ministerstva zdravotníctva SR (ďalej len „vedecká rada“). Ak je vyjadrené kladné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je postúpený na schválenie ministrovi zdravotníctva. Ak je vyjadrené nesúhlasné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je vrátený prijímateľovi na opätovné prepracovanie s odôvodnením.
6. Prijímateľ doručí poskytovateľovi priebežnú odbornú a finančnú správu za predchádzajúci rozpočtový rok najneskôr do 30. apríla nasledujúceho rozpočtového roka. Správy sú predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa.
7. Po ukončení projektu predkladá prijímateľ poskytovateľovi záverečnú správu najneskôr do 30. apríla po ukončení projektu. Záverečná správa je predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa.

8. Správy, ktoré predkladá prijímateľ podľa bodu 6, 7 tohto článku, zasiela prijímateľ poskytovateľovi. Poskytovateľ má 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ na:
- a) schválenie správ,
 - b) písomné vyžiadanie dodatočných a vysvetľujúcich podkladov a informácií, ktoré sú nevyhnutné pre schválenie správ od prijímateľa písomnou formou,
 - c) písomné zamietnutie správ a požiadanie o predloženie nových správ písomnou formou,
 - d) písomné požiadanie prijímateľa o zorganizovanie oponentského konania.

Lehota 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ môže byť v špecifických prípadoch predĺžená. O týchto špecifických prípadoch rozhoduje výlučne poskytovateľ.

9. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. b), c) má prijímateľ 30 pracovných dní na predloženie požadovaných podkladov, informácií, resp. nových správ. Lehota 30 pracovných dní môže byť v odôvodniteľných prípadoch predĺžená na základe písomnej žiadosti prijímateľa a jej následného schválenia poskytovateľom pred uplynutím platnej lehoty.
10. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. d) alebo vnútorného auditu / finančnej kontroly sa doba hodnotenia predlžuje o čas, ktorý je nutný na realizáciu týchto aktivít.
11. V prípade vyžiadania si nových správ podľa bodu 8 písm. c) tohto článku sa pri ich hodnotení postupuje v súlade s bodom 8 tohto článku. Ak nastane opätovné zamietnutie správ, poskytovateľ má právo odstúpiť od zmluvy o poskytnutí dotácie a požadovať od prijímateľa vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov v plnej výške alebo len alikvotnú časť, ktorú stanoví poskytovateľ.
12. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom je prijímateľ povinný viesť na bežnom účte prijímateľa, osobitne zriadenom pre poskytnutú dotáciu v banke uvedenom v čl. I tejto zmluvy a to v inštitúcii, v ktorej si prijímateľ bežne vedie svoje účty. Právo disponovať s účtom a s prostriedkami vedenými na tomto účte má po celú dobu účinnosti tejto zmluvy prijímateľ. Prijímateľ je povinný bezodkladne písomne oznámiť poskytovateľovi všetky zmeny týkajúce sa účtu prijímateľa, s výnimkou účtovných obrátov na účte prijímateľa, o ktorých bude prijímateľ informovať poskytovateľa v rámci pravidelných finančných správ.
13. Po ukončení projektu (z dôvodu riadneho ukončenia projektu alebo z rozhodnutia poskytovateľa na základe odporúčania vedeckej rady) je prijímateľ povinný nevyčerpanú dotáciu vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy najneskôr do 30 kalendárnych dní od termínu riadneho ukončenia projektu alebo odo dňa odoslania písomného rozhodnutia poskytovateľa o ukončení projektu.
14. Všetky príjmy a výnosy z poskytnutých finančných prostriedkov poskytovateľa sú považované za príjem štátneho rozpočtu a prijímateľ je povinný ich vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v článku I. tejto zmluvy spolu s nevyčerpanými finančnými prostriedkami do termínu pravidelného ročného zúčtovania finančných prostriedkov.

Článok V

Podmienky použitia dotácie

1. Poskytnutá dotácia je účelovo viazaná a prijímateľ sa zaväzuje použiť ju v zmysle § 19 ods. 1 a 3 zákona č. 523/2004 Z. z., v zmysle zákona č. 525/2010 Z. z. a výlučne na účel, ktorý je uvedený v čl. II bode 1 tejto zmluvy.
2. Prijímateľ nesmie použiť dotáciu na úhradu záväzkov z predchádzajúcich rozpočtových rokov a refundáciu výdavkov uhradených v predchádzajúcich rozpočtových rokoch.
3. Prijímateľ môže použiť dotáciu iba na úhradu nákladov, ktoré sú uvedené v prílohe č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*.
4. Prijímateľ môže v rámci projektu subkontrahovať výlučne také činnosti, ktoré nie je schopný sám vykonať vlastnými prostriedkami, materiálno-technickými a personálnymi. Suma nákladov vynaložených na subkontrahovanie v rámci celého projektu (vrátane vyššie uvedeného prípadu) nesmie presiahnuť 20% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa.
5. Suma nákladov vynaložených na režijné náklady, náklady súvisiace s realizáciou projektu, v rámci celého projektu nesmie presiahnuť 7% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa.
6. Objem kapitálových výdavkov nesmie prekročiť 30% financovania z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom.
7. Prijímateľ sa zaväzuje, že:
 - a) žiadne osoby uvedené v *Projektovom formulári* a v *Opisnom formulári projektu tejto zmluvy* (s výnimkou osôb financovaných z vlastných zdrojov prijímateľa) v súčasnosti nie sú, v čase predkladania projektu ani v období 6 mesiacov pred predložením projektu neboli s prijímateľom v žiadnom pracovnom pomere,
 - b) všetky údaje uvedené v tejto zmluve sú v súlade s prílohou č. 1 a s prílohou č. 2 tejto zmluvy.

Článok VI

Kontrola plnenia zmluvy a realizácie projektu

1. Poskytovateľ je oprávnený kontrolovať dodržiavanie podmienok, za ktorých sa finančné prostriedky poskytli, ako aj ostatné skutočnosti, ktoré by mohli mať vplyv na správnosť a účelovosť poskytnutej dotácie. Za týmto účelom je poskytovateľ oprávnený vykonať administratívnu finančnú kontrolu, finančnú kontrolu na mieste hospodárenia s poskytnutou dotáciou a vnútorný audit

podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len „zákon č. 357/2015 Z. z.“) u prijímateľa. Prijímateľ je povinný vytvoriť poskytovateľovi alebo ním určeným osobám vykonávajúcim kontrolu / vnútorný audit primerané podmienky na riadne a včasné vykonanie kontroly / vnútorného auditu, poskytnúť im potrebnú súčinnosť a všetky požadované informácie a listiny týkajúce sa najmä riešenia projektu, stavu jeho rozpracovanosti, špecifikácie použitia dotácie, predpokladaného ďalšieho použitia finančných prostriedkov a pod..

2. Poskytovateľ je oprávnený požadovať realizáciu oponentského konania s cieľom odborného preskúmania realizácie projektu. Prijímateľ je povinný kompletne zabezpečiť realizáciu oponentského konania, poskytnúť všetky požadované dokumenty a informácie najneskôr 30 kalendárnych dní pred termínom realizácie oponentského konania. Ďalej je povinný poskytnúť svoju súčinnosť pri oponentskom konaní.
3. Prijímateľ sa zaväzuje, že písomné upozornenia a pokyny poskytovateľa, ako výsledok oponentského konania, zohľadní pri ďalšom vykonávaní projektu a vzniknuté nezrovnalosti alebo prípadný nesúlad s touto zmluvou odstráni bez zbytočného odkladu po doručení predmetného upozornenia.
4. Prijímateľ doručí poskytovateľovi priebežnú odbornú a finančnú správu v súlade s čl. IV bodom 6, na základe ktorej poskytovateľ vykoná priebežné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne ďalšie financovanie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
 - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. plnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80% a čerpanie pridelenej dotácie je v súlade so zmluvou,
 - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné plnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
 - c) nesplnil očakávané ciele, t. j. prijímateľ plní ciele projektu v rozsahu menej ako 50%.
5. V prípade bodu 4 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z.. V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.
6. V prípade bodu 4 písm. c) je poskytovateľ oprávnený požiadať prijímateľa o vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov, ak hodnotiteľ zistí čerpanie dotácie na iné účely, prípadne ak sa v priebehu príslušného rozpočtového roka nerealizuje žiadna aktivita v projekte. Prijímateľ môže v prípade ukončenia projektu požiadať o oponentské konanie.
7. V prípade ukončenia (odstúpenia od) zmluvy sa osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa nebude môcť uchádzať o dotáciu v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja v nasledujúcej vyhlásenej verejnej výzve uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

8. Priebežné a záverečné správy sú predmetom ročného a záverečného hodnotenia poskytovateľa a musia obsahovať všetky náležitosti v súlade s čl. VIII bodom 2 a 3.
9. Po ukončení projektu predkladá prijímateľ poskytovateľovi záverečnú správu v súlade s čl. IV bodom 7, na základe ktorej poskytovateľ vykoná záverečné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne záverečné hodnotenie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
 - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. splnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80%, pri ktorom je potrebné súhlasné stanovisko dvoch členmi vedeckej rady,
 - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné splnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
 - c) nesplnil očakávané ciele, t. j. jeden z hodnotiteľov hodnotí nesplnenie cieľov projektu v rozsahu menej ako 50%.
10. V prípade bodu 9 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z.. V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.
11. V prípade bodu 9 písm. c) tohto článku sa osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa nebude môcť uchádzať o dotáciu v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja v nasledujúcej vyhlásenej verejnej výzve uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
12. Poskytovateľ je oprávnený požadovať od prijímateľa vrátenie neoprávnene použitých finančných prostriedkov na základe hodnotenia členov vedeckej rady (v prípade bodu 9 písm. c)) a vykonanej kontroly.

Článok VII

Zmeny podmienok zmluvy

1. Poskytovateľ ani prijímateľ nemajú právny nárok na zmenu zamerania a cieľov projektu ani na akúkoľvek inú zmenu projektu, ktorá by viedla k zmene jeho zamerania a cieľov s výnimkou zmien podľa čl. IV bodu 4.
2. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie nasledovných zmien v projekte, ak sa tým neporuší ustanovenie bodu 1 tohto článku:
 - a) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov určených na bežné výdavky do 20%,
 - b) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených

na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun týchto finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov určených na bežné výdavky o viac ako 20%,

- c) zmena plánovaného harmonogramu projektu,
 - d) zmeny v riešiteľskom kolektíve s výnimkou zmeny na pozícii zodpovedného riešiteľa.
3. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených na kapitálové výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*). O všetkých zmenách súvisiacich so zmenou výšky finančných prostriedkov určených na kapitálové výdavky je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. O týchto zmenách rozhoduje poskytovateľ a musia byť vykonané po prijatí písomného súhlasu zo strany poskytovateľa.
4. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov z vlastných zdrojov medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné a kapitálové výdavky pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy.
5. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu navýšením, prípadne znížením, finančných prostriedkov z vlastných zdrojov pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy.
6. O zmenách uvedených v bode 2 písm. a) až d) je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. V prípade situácie podľa bodu 2 písm. a) tohto článku je prijímateľ povinný uviesť taktiež dátum vykonanej zmeny a doručiť aktuálne platnú upravenú časť projektu vrátane samostatného popisu zmien do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky zmeny sa prikladajú k zmluve.
7. Akékoľvek iné zmeny v projekte nad rámec zmien uvedených v bode 2 tohto článku, ktoré nenarúšajú ustanovenie v bode 1 tohto článku musia byť vopred schválené poskytovateľom. Na akúkoľvek zmenu podľa predchádzajúcej vety nemá prijímateľ právny nárok.

8. Prijímateľ je povinný zaslať písomnú žiadosť o schválenie zmien podľa bodu 7 tohto článku minimálne 30 kalendárnych dní pred plánovanou zmenou. Žiadosť o schválenie zmien obsahuje identifikáciu zmeny, jej zdôvodnenie a novú aktualizovanú časť, ktorej sa zmena týka. V prípade, že žiadosť nebude obsahovať uvedené náležitosti, bude zamietnutá.
9. Zmeny, ktoré menia znenie zmluvy musia byť vykonané formou písomného dodatku k tejto zmluve, podpísaným oboma zmluvnými stranami najmenej 5 pracovných dní pred vykonaním požadovanej zmeny, ak poskytovateľ nerozhodne inak. V súvislosti s akceptáciou žiadosti o schválenie zmien môže byť v špecifických prípadoch o stanovisko požiadaná vedecká rada. O týchto špecifických prípadoch rozhoduje výlučne poskytovateľ.
10. Zmeny, ktoré sa týkajú príloh tejto zmluvy, s výnimkou zmien podľa bodu 2 písm. a) tohto článku, musia byť vykonané na základe písomného súhlasu poskytovateľa.
11. V prípade zmien podľa bodu 9 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po nadobudnutí platnosti a účinnosti dodatku k zmluve. V prípade zmien podľa bodu 10 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po prijatí písomného súhlasu poskytovateľa.

Článok VIII

Správy, publicita

1. Prijímateľ predkladá priebežné správy a záverečnú správu v súlade s čl. IV bodom 6 a 7 tejto zmluvy a správu o spoločenských a ekonomických prínosoch výsledkov riešenia projektu v súlade s bodom 5 tohto článku. Priebežné správy a taktiež záverečnú správu predkladá prijímateľ dotácie v písomnej podobe v slovenskom jazyku v troch vyhotoveniach a v elektronickej forme (napr. na CD nosiči, USB a pod.) na adresu poskytovateľa, uvedenú v čl. I tejto zmluvy. Všetky písomné správy sa vyhotovujú v jednom origináli a v dvoch kópiách.
2. Priebežné správy pozostávajú z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Priebežné správy sú vypracovávané na predpísaných formulároch poskytovateľa a musia obsahovať najmä:
 - analýzu stavu riešenia projektu za sledované obdobie, popis vykonaných prác, progres v projekte počas monitorovaného obdobia,
 - popis výsledkov projektu dosiahnutých za monitorované obdobie (aj čiastkové),
 - problémy, riziká, odporúčania,
 - odchýlky od pôvodného plánu vrátane zdôvodnenia,
 - kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou
 - kópie publikácií, abstraktov z kongresov, citácie a dokumenty, ktoré boli vyprodukované počas sledovaného obdobia a súvisia s projektom,
 - správy z vykonaných zahraničných ciest súvisiacich s riešením projektu,

- potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiku, program organizovaného sympózia,
 - plánované aktivity na nasledujúce obdobie realizácie projektu, prípadné zmeny oproti schválenému harmonogramu a odôvodnenie týchto zmien, vychádzajúc zo skutočného stavu riešenia projektu,
 - potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
 - stav riešiteľského tímu.
3. Záverečná správa pozostáva z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Záverečná správa sa predkladá podľa čl. IV bodu 7 tejto zmluvy a na predpísanom formulári poskytovateľa. Záverečná správa okrem iného musí obsahovať najmä:
- správu o vykonaných činnostiach,
 - popis všetkých výsledkov získaných pri riešení úlohy, potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou, kópie abstraktov z kongresov a úplné citácie všetkých publikovaných prác, súvisiacich s projektom popisujúcich získané výsledky, ohlasy na publikácie a najmä pre úlohy aplikovaného charakteru i spôsob využitia získaných výsledkov,
 - potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiku, program organizovaného sympózia,
 - potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
 - odovzdanie riešenia projektu,
 - odborné zhodnotenie projektu.
4. Finančné správy (ako súčasť priebežných správ a záverečnej správy) musia obsahovať najmä:
- tabuľkové porovnanie schváleného celkového a podrobného rozpočtu na základe zmluvy o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva a najaktuálnejšej schválenej verzie celkového a podrobného rozpočtu v monitorovanom období,
 - čestné vyhlásenie štatutárneho orgánu, že poskytnuté finančné prostriedky boli čerpané v súlade so zmluvou o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, avízo o vrátení výnosov z poskytnutej dotácie, avízo o vrátení nevyčerpanej dotácie na účet Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky uvedený v čl. I.
5. Pri zverejňovaní akýchkoľvek výsledkov alebo čiastkových výsledkov projektu, na ktorý prijímateľ získal finančnú podporu poskytovateľa, musí prijímateľ na viditeľnom mieste zverejniť poznámku: *„Táto práca bola podporovaná*

Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2018/24-SAV-2.“ V prípade zverejnenia v anglickom jazyku bude znenie nasledovné: „This work was supported by Ministry of Health of the Slovak Republic under the project registration number 2018/24-SAV-2“, v prípade medzinárodnej spolupráce je možné použiť medzinárodne dohodnutú formu oznamu.

6. Poskytovateľ si vyhradzuje právo požadovať od prijímateľa ďalšie správy a informácie o priebehu projektu nad rámec správ uvedených v tomto článku.

Článok IX

Zúčtovanie a vyúčtovanie dotácie

1. Podľa § 8a ods. 7 zákona č. 523/2004 Z. z. podlieha použitie dotácií povinnému zúčtovaniu so štátnym rozpočtom, ktorého spôsob určuje ministerstvo financií; pri zúčtovaní finančných vzťahov so štátnym rozpočtom sa nevyčerpané prostriedky nevracajú, ak ich suma nepresiahne 5 eur (slovom päť eur). Termín na odvod výnosov z prostriedkov štátneho rozpočtu je najneskôr k termínu povinného zúčtovania so štátnym rozpočtom.
2. Finančné vyúčtovanie dotácie je základnou podmienkou pre poskytnutie dotácie v nasledujúcom rozpočtovom roku. Prijímateľ je povinný pripraviť finančné vyúčtovanie tak, aby obsahovalo všetky dôležité listinné dôkazy preukazujúce účel použitia dotácie a dokazujúce skutočnosti vzťahujúce sa na použitie dotácie a prostriedkov spolufinancovania. Výdavky musia byť zdôvodnené, identifikovateľné, kontrolovateľné a dokladované faktúrami alebo inými účtovnými dokladmi, ktoré sú v súlade s platnými právnymi predpismi Slovenskej republiky. Výdavky musia byť náležite zaznamenané v účtovnej evidencii prijímateľa dotácie. Prijímateľ je povinný zaslať vyúčtovanie projektu v jednom vyhotovení. Termín vyúčtovania určuje poskytovateľ, pričom prijímateľ je informovaný o termíne vyúčtovania prostredníctvom oficiálneho oznámenia listom.
3. Originály finančných účtovných dokladov je prijímateľ povinný archivovať po dobu najmenej 5 rokov od ukončenia projektu, t.j. od uplynutia dátumu podľa čl. II, bodu 5 tejto zmluvy.
4. V prípade, že prijímateľ dotácie nie je schopný dodržať stanovený termín vyúčtovania dotácie, je povinný požiadať Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky o predĺženie termínu. Žiadosť musí byť Ministerstvu zdravotníctva Slovenskej republiky zaslaná najneskôr do 15 kalendárnych dní pred stanoveným termínom vyúčtovania. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky nie je povinné žiadosti vyhovieť, je však povinné o nej rozhodnúť a rozhodnutie zaslať prijímateľovi dotácie.
5. Finančné vyúčtovanie poskytnutej dotácie a prostriedkov spolufinancovania, vypracované v súlade so zákonom č. 431/2002 Z. z. o účtovníctve v znení neskorších predpisov, obsahuje písomný prehľad a predloženie čitateľných fotokópií dokladov (vrátane fotokópií účtovných dokladov) preukazujúcich použitie dotácie a prostriedkov

spolufinancovania. Za správnosť údajov uvedených vo finančnom vyúčtovaní zodpovedá osoba, ktorá podpisuje vyúčtovanie poskytnutej dotácie a štatutárny orgán prijímateľa.

6. V prípade zistenia nedostatkov v súvislosti s dodržaním maximálnej hospodárnosti, efektívnosti alebo účinnosti použitia dotácie v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. poskytovateľ zastaví poskytovanie ďalších finančných prostriedkov prijímateľovi, až do ich odstránenia.
7. V prípade, že prijímateľ dotácie nepredloží v termíne stanovenom poskytovateľom finančné vyúčtovanie, alebo neodstráni nedostatky v stanovenom termíne, je povinný poskytnutú dotáciu v plnom rozsahu vrátiť na účet uvedený v zmluve, v čl. I.

Článok X

Sankcie

1. V prípade, že prijímateľ poruší finančnú disciplínu v zmysle § 31 ods. 1 zákona č. 523/2004 Z. z. je povinný odvieť finančné prostriedky vo výške porušenia finančnej disciplíny, penále a pokutu podľa § 31 ods. 3 až 6 zákona č. 523/2004 Z. z.
2. Štatutárny orgán prijímateľa je povinný priebežne kontrolovať priebeh prác spojených s realizáciou projektu a čerpanie poskytnutých finančných prostriedkov. Ak zistí, porušenia tejto zmluvy, predpisov o hospodárení s majetkom štátu, alebo porušenie finančnej disciplíny v zmysle zákona č. 523/2004 Z. z. pozastaví realizáciu platieb a bezodkladne písomne informuje o tejto skutočnosti poskytovateľa.
3. V prípade, ak prijímateľ nesplní niektorú z povinností vyplývajúcich z tejto zmluvy, poskytovateľ má právo:
 - a) odstúpiť od zmluvy a požadovať od prijímateľa vrátenie poskytnutej dotácie. Výpovedná lehota je určená na 30 kalendárnych dní a začína plynúť od prvého dňa nasledujúceho mesiaca po doručení písomného odstúpenia od zmluvy druhej zmluvnej strane,
 - b) pozastaviť financovanie projektu s okamžitou účinnosťou na obdobie stanovené poskytovateľom. Akékoľvek čerpanie finančných prostriedkov udelených poskytovateľom po doručení písomného oznámenia o pozastavení financovania sa považuje za neoprávnené až do momentu doručenia písomného oznámenia poskytovateľa o ukončení tohto pozastavenia,
 - c) ukončiť financovanie projektu s okamžitou účinnosťou. Akékoľvek čerpanie finančných prostriedkov po doručení písomného oznámenia o ukončení financovania sa považuje za neoprávnené.

Uvedené práva nadobúdajú účinnosť dňom doručenia písomného oznámenia prijímateľovi s výnimkou písm. a).

Prijímateľ je povinný vrátiť poskytovateľovi poskytnutú dotáciu na riešenie projektu do 30 kalendárnych dní od vypovedania zmluvy (písm. a)) alebo ukončenia financovania

projektu s okamžitou účinnosťou (písm. c)) na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy.

4. V prípade neúčelného, ne hospodárneho, neefektívneho alebo neúčinného čerpania a použitia finančných prostriedkov, resp. čerpania a použitia finančných prostriedkov v rozpore s podmienkami stanovenými v zmluve je prijímateľ povinný na základe oznámenia poskytovateľa vrátiť tieto finančné prostriedky na účet poskytovateľa uvedeného v čl. I v lehote stanovenej oznámením.

Článok XI

Ukončenie zmluvného vzťahu

1. Prijímateľ môže odstúpiť od zmluvy zaslaním písomnej žiadosti poskytovateľovi 60 kalendárnych dní pred dňom nadobudnutia účinnosti tejto žiadosti s uvedením dôvodov. V prípade akceptácie tejto žiadosti poskytovateľom a v súlade s bodom 2 tohto článku, poskytovateľ:
 - a) vyzve prijímateľa na realizáciu oponentského konania a ďalej sa postupuje v zmysle čl. VI bodu 2 tejto zmluvy a prijímateľ je povinný dodať záverečnú správu,
 - b) zrealizuje fyzickú kontrolu projektu v súlade s čl. VI bodom 1 tejto zmluvy a prijímateľ je povinný dodať záverečnú správu.
2. Pred riadnym splnením záväzkov podľa tejto zmluvy, t. j. pred skončením jej platnosti, môže poskytovateľ odstúpiť od zmluvy a prijímateľ je povinný do 30 dní bezodkladne vrátiť poskytnutú dotáciu poskytovateľovi v plnom rozsahu.
3. Odstúpenie od zmluvy je účinné dňom doručenia písomného oznámenia poskytovateľa o odstúpení prijímateľa.

Článok XII

Vlastníctvo výsledkov projektu

1. Výsledky projektu sú spoločným vlastníctvom zmluvných strán v miere, akou spolufinancujú projekt. Jedna zmluvná strana môže poskytnúť výsledky projektu inému subjektu až po predchádzajúcom písomnom súhlase druhej zmluvnej strany.
2. Prijímateľ zabezpečí ochranu výsledku / výsledkov riešenia projektu.
3. V otázkach ochrany duševného vlastníctva sa zmluvné strany riadia príslušnými právnymi predpismi, najmä zákonom č. 185/2015 Z. z. Autorským zákonom v znení neskorších predpisov, zákonom č. 527/1990 Zb. o vynálezoch, priemyselných vzoroch a zlepšovacích návrhoch v znení neskorších predpisov, zákonom č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení zákona č. 402/2002 Z. z., zákonom č. 90/1993 Z. z. o opatreniach v oblasti priemyselného vlastníctva, zákonom č. 444/2002 Z. z. o dizajnoch

v znení zákona č. 344/2004 Z. z. a zákonom č. 517/2007 Z. z. o úžitkových vzoroch a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Všetky majetkové práva sa po ukončení projektu uvedú do súladu s platnými právnymi predpismi, najmä podľa príslušných ustanovení zákona č. 278/1993 Z. z. o správe majetku štátu v znení neskorších predpisov.

4. Zmluvné strany sú oprávnené použiť výsledok projektu, ktorý je chránený právom priemyselného alebo iného duševného vlastníctva len na účel majiteľa práv k priemyselnému a inému duševnému vlastníctvu.
5. Využitie výsledkov projektu nad rámec cieľov projektu, pre podnikateľskú a inú činnosť, podlieha súhlasu poskytovateľa.
6. Spory, ktoré vzniknú medzi zmluvnými stranami vo veciach vlastníctva výsledkov úlohy, sa budú zmluvné strany snažiť vyriešiť cestou mimosúdneho zmieru.
7. Práva a záväzky vyplývajúce z vlastníctva k riešeniu projektu prechádzajú v odôvodnených prípadoch na právnych nástupcov zmluvných strán.
8. Hore uvedené práva a povinnosti zmluvných strán vo veci vlastníctva zostávajú v platnosti aj po ukončení platnosti tejto zmluvy, a to časovo neobmedzene k nechráneným výsledkom riešenia úlohy a počas doby platnosti priemyselného práva k chráneným výsledkom riešenia úlohy.

Článok XIII

Záverečné ustanovenia

1. Táto zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpísania oboma zmluvnými stranami a účinnosť dňom, ktorý nasleduje po dni zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv. Projekt je zverejňovaný v Centrálnom registri projektov.
2. Zmluvné strany berú na vedomie, že podľa § 5a ods. 1 zákona č. 211/2000 Z. z. o slobodnom prístupe k informáciám v znení neskorších predpisov ide v prípade tejto zmluvy a jej dodatkov o povinne zverejňovanú zmluvu.
3. Zmluva sa uzatvára na dobu určitú podľa čl. II bodu 5 tejto zmluvy.
4. Každá zo zmluvných strán sa zaväzuje písomne a bez zbytočného odkladu oznámiť druhej zmluvnej strane všetky zmeny identifikačných údajov, uvedených v čl. I tejto zmluvy, resp. akúkoľvek inú zmenu skutočností a právnych pomerov, ktoré by mohli mať vplyv na práva alebo záväzky vyplývajúce z tejto zmluvy.
5. Zmeny k tejto zmluve je možné vykonať len na základe súhlasu oboch zmluvných strán formou písomných dodatkov k zmluve, s výnimkou zmien uvedených v čl. VII bode 2, 3, 4 a v bode 5.
Za zmenu zmluvy je potrebné považovať aj zmenu ktorejkoľvek zmluvnej strany, t.j. najmä zmenu fyzickej osoby, zmenu označenia právnickej osoby, vrátane zmeny jej právnej formy.

6. Zmluvné strany sa zaväzujú riešiť svoje spory dohodou. V prípade, ak sa zmluvné strany nedohodnú, je akákoľvek zmluvná strana oprávnená sa s vecou obrátiť na súd.
7. Táto zmluva je vyhotovená v štyroch rovnocenných exemplároch, pričom jeden originál ostáva u prijímateľa a tri originály ostávajú u poskytovateľa.
8. Neoddeliteľnou súčasťou zmluvy sú nasledovné prílohy:
Príloha č. 1 – Vyplnený projekt (*Projektový formulár a Opisný formulár projektu*)
Príloha č. 2 – Rozpočet projektu (*Celkový a podrobný rozpočet projektu*)
9. Počas realizácie projektu sa zmluvné strany riadia všeobecne záväznými právnymi predpismi a ostatnými predpismi vzťahujúcimi sa k tejto zmluve, ktorými sú najmä: zákon č. 525/2010 Z. z., zákon č. 578/2004 Z. z. o poskytovateľoch zdravotnej starostlivosti, zdravotníckych pracovníkoch, stavovských organizáciách v zdravotníctve a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov, Občiansky zákonník, zákon č. 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení zákona č. 438/2015 Z. z., zákon č. 523/2004 Z. z., zákon č. 18/1996 Z. z. o cenách v znení v neskorších predpisov, zákon o štátnom rozpočte na príslušný rozpočtový rok.
10. Poskytovateľ si vyhradzuje právo znížiť výšku dotácie z dôvodu nedostatku finančných prostriedkov v rozpočte v súvislosti s viazaním výdavkov štátneho rozpočtu, o čom písomne upovedomí prijímateľa. V takomto prípade poskytovateľ nezodpovedá prijímateľovi za vzniknuté výdavky, prípadne škody.
11. Zmluvné strany vyhlasujú, že ich spôsobilosť a voľnosť uzavrieť túto zmluvu, ako aj spôsobilosť k súvisiacim právnym úkonom nie sú žiadnym spôsobom obmedzené alebo vylúčené. Zmluvné strany si zmluvu riadne prečítali, porozumeli jej obsahu a na znak súhlasu s ňou ju slobodne a vážne podpisujú.
12. Prijemca čestne vyhlasuje, že všetky údaje uvedené v tejto zmluve, vrátane jej príloh, sú úplné, pravdivé, presné a poskytnuté dobrovoľne.

V Bratislave dňa ...

V Bratislave dňa ...

.....

.....

ministerka zdravotníctva

riaditeľ

poskytovateľ

prijímateľ

Vyplnený projekt

(Projektový formulár a Opisný formulár projektu)

Rozpočet projektu

(Celkový a podrobný rozpočet projektu)

**PROJEKTOVÝ FORMULÁR
PROJECT REQUEST FORM**

Príloha č. 3. 1. A.
Annex Nr. 3. 1. A

VV-2018-P1		Základné informácie o projekte
		Basic information about the project
01	Identifikačné číslo projektu	2018/24-SAV-2
	Project ID	
02	Názov projektu	Vývoj nových neurozobrazovacích prístupov na predklinickú diagnostiku tauopatií využívajúcich transportné peptidy pre tau-špecifické nanoprotílátky
	Project Title	Development of new neuro-imaging approaches for preclinical diagnosis of tauopathies using transport peptides for tau specific nanobodies
03	Akronym projektu	TAUPET
	Acronym of the Project	TAUPET
04	Podporovaná oblasť zo schváleného zoznamu na daný rok	Inovatívne diagnostické a terapeutické postupy a produkty personalizovanej/precíznej medicíny
	Supported priority areas chosen from the approved list for a current year	Innovative diagnostic and therapeutic procedures and products of personalized / precision medicine
05	Súhrnná informácia o projekte	V súčasnosti trpí demenciou viac ako 50 miliónov ľudí na svete. Predpokladá sa, že počet pacientov bude v nasledujúcich desaťročiach narastať, do roku 2050 sa očakáva, že celkový počet pacientov presiahne 130 miliónovú hranicu. V súčasnosti na Slovensku pre pacientov trpiacich Alzheimerovou chorobou neexistuje možnosť skorej diagnostiky ochorenia.
	Lay Summary	More than 50 million people in the world are suffering from dementia. It is expected that the number of patients will increase, it is expected that by 2050, the total number of patients will exceed 130 million. In Slovakia for patients with Alzheimer's disease is no possibility of early diagnosis.
06	Ciele navrhovaného projektu	
	Objectives of the Proposed Project	
07	Začiatok riešenia projektu	12/2018
	Start of the Project	
08	Koniec riešenia projektu	12/2020
	End of the Project	
09	Žiadateľ	Neuroimunologický ústav SAV
	Applicant	Institute of Neuroimmunology, Slovak Academy of Sciences
10	Zodpovedný riešiteľ	
	Principal Investigator	
11	Požadované finančné prostriedky z MZ SR (v EUR)	221 930,- eur
	Required Budget from the Ministry of Health (in EUR)	

12	Spoluufinancovanie projektu (v EUR)	95 117,- eur
	Co-financing from other Resources (in EUR)	
13	Celkové náklady na projekt (v EUR)	317 047 ,- eur
	Total Project Budget (in EUR)	

**PROJEKTOVÝ FORMULÁR
PROJECT REQUEST FORM**

Príloha č. 3. 1. A.

Annex Nr. 3. 1. A.

VV-2018-P2.1		Základné informácie o riešiteľských organizáciách
		Basic information about participating organization
Žiadateľ		
Applicant		
01	Názov organizácie	Neuroimunologický ústav SAV
	Name of the organization	Institute of Neuroimmunology, Slovak Academy of Sciences
02	Skrátený názov	NIU SAV
	Abbreviation	NIU SAS
03	Adresa organizácie / Address of the Organization	Dúbravská cesta 9, 845 10 Bratislava 45, Slovak Republic
04	IČO / Organization Identification Number	31748333
05	Právna forma organizácie	Príspevková organizácia
	Legal form of the Organization	Príspevková organizácia
06	Sektor	SAV
	Sector	SAS
07	Platca DPH	Len pri nákupe tovaru z iných členských štátov EÚ
	VAT Payer	
08	Finančný manažér projektu / Financial Project Manager	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
09	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa / Authorized Person to sign the Contract on behalf of the Applicant	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
10	Štatutárny zástupca I / Statutory Representative I	
	Telefón / Phone	
	Email	

11	Štatutárny zástupca II /	
	Statutory Representative II	
	Telefón / Phone	
	Email	

VV-2018-P2.2		Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi
		Basic information about the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	Vedúci laboratória
	Funkcion; Position	Head of Laboratory
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Neuroimunologický ústav SAV/ Institute of Neuroimmunology, SAS
	Address	Dúbravská cesta 9, 845 10 Bratislava 45, Slovak Republic
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	Philosophiae doctor, PhD.
	The highest achieved education	Philosophiae doctor, PhD.
06	Odborná špecializácia	Farmácia, oblasť výskumu so zameraním na problematiku neurozápalu a poškodenia hematoencefalickej bariéry v neurodegeneratívnych ochoreniach, tauopátií, Alzheimerovej choroby, neuroproteomiku a vývoj liečiv CNS
	Professional Specialisation	Pharmacy, areas focused on inflammation, blood-brain barrier, Tauopathies, Alzheimer's disease, neuroproteomics, CNS drug development
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	1. Shah, G. N., Price, T. O., Banks, W. A., Morofuji, Y., Kovac, A., Ercal, N., Sorenson C.M., Shin E.S., Sheibani N. (2013). Pharmacological inhibition of mitochondrial carbonic anhydrases protects mouse cerebral pericytes from high glucose-induced oxidative stress and apoptosis. <i>Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics</i>, 344(3), 637-645. Cited 23 times. IF 3.89 2. Kovac, A., Somikova, Z., Zilka, N., Novak, M. (2014). Liquid chromatography–tandem mass spectrometry method for determination of panel of neurotransmitters in cerebrospinal fluid from the rat model for tauopathy. <i>Talanta</i>, 119, 284-290. Cited 30 times. IF 3.51 3. Shi, M., Kovac, A., Korff, A., Cook, T. J., Ginghina, C., Bullock, K. M., Yang, L., Stewart, T., Zheng, D., Aro, P., Atik, A., Kerr, K. F., Zabetian, C. P., Peskind, E. R., Hu, S. Ch., Quinn, J. F., Galasko, D. R. Montine, T. J., Banks, W. A., Zhang, J. (2016). CNS tau efflux via exosomes is likely increased in Parkinson's disease but not in Alzheimer's disease. <i>Alzheimer's & Dementia</i>, 12(11), 1125-1131. Cited 10 times. IF 9.48 4. Galba, J., Michalicova, A., Parrak, V., Novak, M., Kovac, A. (2016). Quantitative analysis of phenylalanine, tyrosine, tryptophan and kynurenine in rat model for tauopathies by ultra-high performance liquid chromatography with fluorescence and mass spectrometry detection. <i>Journal of pharmaceutical and biomedical analysis</i>, 117, 85-90. Cited 14 times. IF 3.26 5. Michalicova, A., Banks, W. A., Legath, J., Kovac, A. (2017). Tauopathies-focus on changes at the neurovascular unit. <i>Current Alzheimer research</i>. 14(7), 790-801. Cited 5 times. IF 2.95
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	
08	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja	

	v doméne zdravotníctva	APVV-14-054 (doba riešenia projektu: 2015-2018) Vývoj nového peptidového systému pre transport liečiv do mozgu, pridelené fin. prostriedky: 244 264,00 EUR, pozícia zodpovedného riešiteľa: zodpovedný riešiteľ
	List of projects of the principal investigator in R&D in the domain of health	Popis projektu: Projekt bol zameraný na vývoj nového peptidového systému pre transport liečiv do mozgu. Projekt zahŕňal <i>in vitro</i> (použitie bunkového modelu HEB) a <i>in vivo</i> (použitie potkanieho animálneho modelu) analýzu prechodu identifikovaného peptidového transportného systému cez hematoencefalickú bariéru. Výsledky projektu: Vytvorenie nového peptidového systému pre transport liečiv do mozgu cez HEB, objasnenie mechanizmu prechodu transportných peptidov cez HEB
	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	APVV-16-0531 (2017-2020) Využitie animálnych modelov pre tauopátie na identifikáciu molekulárnych dráh podieľajúcich sa na etiológii neurofibrilárnej degenerácie. pridelené fin. prostriedky: 245 914,- EUR, pozícia zodpovedného riešiteľa: riešiteľ
09	Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	APVV-14-054 (2015-2018) Vývoj nového peptidového systému pre transport liečiv do mozgu, pridelené fin. prostriedky: 244 264,00 EUR, pozícia zodpovedného riešiteľa: zodpovedný riešiteľ REFrame: Pathway complexities of protein misfolding in neurodegenerative diseases: a novel approach to risk evaluation and model development, pridelené fin. prostriedky: 2 382 875 EUR, pozícia zodpovedného riešiteľa: riešiteľ VEGA 2/0159/15 (2015-2018) Poškodenie mozgovo-cievnej bariéry v prostredí neurodegenerácie u transgénnych potkaních modelov pre tauopátie. pridelené fin. prostriedky: 18 931,- EUR, pozícia zodpovedného riešiteľa: zodpovedný riešiteľ
10	Celková citovanosť v SCI / ISI	444
	Total number of citations in SCI / ISI database	

VV-2018-P2.3		Základné informácie o zástupcovi zodpovedného riešiteľa
		Basic information about the representative of the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	Postdok
	Funkcion; Position	Postdoc
03	Telefón / Phone	+421 2 5478 8100
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Neuroimunologický ústav SAV/ Institute of Neuroimmunology, SAS
	Address	Dúbravská cesta 9, 845 10 Bratislava 45, Slovak Republic
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	Philosophiae doctor, PhD.
	The highest achieved education	Philosophiae doctor, PhD.
06	Odborná špecializácia	Molekulárna biológia, oblasť výskumu so zameraním na problematiku neurozápalu a poškodenia hematoencefalickej bariéry v neurodegeneratívnych ochoreniach, tauopátií, Alzheimerovej choroby, neuroproteomiku a vývoj liečiv CNS
	Professional Specialisation	Molecular biology, areas focused on inflammation, blood-brain barrier, Tauopathies, Alzheimer's disease, neuroproteomics, CNS drug development
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	1. Majerova, P., Garruto, R.M., Kovac, A.Cerebrovascular inflammation is associated with tau pathology in Guam parkinsonism dementia (2018) Journal of Neural Transmission, 125 (7), pp. 1013-1025.
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	2. Karlíková, R., Mičová, K., Najdekr, L., Gardlo, A., Adam, T., Majerová, P., Friedecký, D., Kováč, A.Metabolic status of CSF distinguishes rats with tauopathy from controls(2017) Alzheimer's Research and Therapy, 9 (1), art. no. 78, . Cited 1 time. 3. Majerova, P., Barath, P., Michalicova, A., Katina, S., Novak, M., Kovac, A.Changes of Cerebrospinal Fluid Peptides due to Tauopathy (2017) Journal of Alzheimer's Disease, 58 (2), pp. 507-520. Cited 2 times. 4. Banks, W.A., Kovac, A., Majerova, P., Bullock, K.M., Shi, M., Zhang, J.Tau proteins cross the bloodbrain barrier(2016) Journal of Alzheimer's Disease, 55 (1), pp. 411-419. Cited 5 times. 5. Majerova, P., Zilkova, M., Kazmerova, Z., Kovac, A., Paholikova, K., Kovacech, B., Zilka, N., Novak, M.Microglia display modest phagocytic capacity for extracellular tau oligomers(2014) Journal of Neuroinflammation, 11 (1), art. no. 161, . Cited 18 times.
08	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva	APVV-14-054 (doba riešenia projektu: 2015-2018) Vývoj nového peptidového systému pre transport liečiv do mozgu, pridelené fin. prostriedky: 244 264,00 EUR, pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa: spoluriešiteľ
	List of projects of the principal investigator in R&D in the domain of health	Popis projektu: Projekt bol zameraný na vývoj nového peptidového

		systému pre transport liečiv do mozgu. Projekt zahŕňal <i>in vitro</i> (použitie bunkového modelu HEB) a <i>in vivo</i> (použitie potkanieho animálneho modelu) analýzu prechodu identifikovaného peptidového transportného systému cez hematoencefalickú bariéru. Výsledky projektu: Vytvorenie nového peptidového systému pre transport liečiv do mozgu cez HEB, objasnenie mechanizmu prechodu transportných peptidov cez HEB
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	APVV-16-0531 (2017-2020) Využitie animálnych modelov pre tauopatie na identifikáciu molekulárnych dráh podieľajúcich sa na etiológii neurofibrilárnej degenerácie. pridelené fin. prostriedky: 245 914,- EUR, pozícia zástupcu: spoluriešiteľ APVV-14-054 (2015-2018) Vývoj nového peptidového systému pre transport liečiv do mozgu, pridelené fin. prostriedky: 244 264,00 EUR, pozícia zástupcu: spoluriešiteľ VEGA 2/0088/18 (2017-2020) Tryptofán kynurenínová signálna dráha v tauopatiách a jej neuroprotektívna úloha s využitím v terapii: 16 066,- EUR, pozícia zástupcu: zodpovedný riešiteľ
	Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	
10	Celková citovanosť v SCI / ISI	38
	Total number of citations in SCI / ISI database	

VV-2018-P2.4		Základné informácie o spoluriešiteľských organizáciách (Je potrebné vyplniť za každú organizáciu zvlášť)
		Basic information about co-operative organizations (To be filled in for each organization separately)
Spoluriešiteľská organizácia		
Cooperating organization		
01	Názov organizácie	Na projekte neparticipuje spoluriešiteľ.
	Name of the Organization	
02	Skrátený názov	
	Abbreviation	
03	Adresa organizácie / Address of the Organization	
04	IČO / Organization Identification Number	
05	Právna forma organizácie	
	Legal form of the Organization	
06	Sektor	

	Sector	
07	Platca DPH	
	VAT Payer	
08	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa / Authorized person to sign the Contract on behalf of the Applicant for reserach grant	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
09	Štatutárny zástupca I / Statutory Representative I	
	Telefón / Phone	
	Email	
10	Štatutárny zástupca II / Statutory Representative II	
	Telefón / Phone	
	Email	

VV-2018-P2.5			Zoznam riešiteľov				
			List of Participants				
01	Zoznam zamestnancov priamo sa podieľajúcich na riešení projektu						
	List of staff directly involved in the Project						
Meno a priezvisko		Tituly	Pracovné zaradenie	Dátum narodenia	IČO organizácie	Počet hodín	Počet hodín v rokoch
Name and Surname		Titles	Job / Position	Date of Birth	Organization Identification Number	Hours	Hours in years
					31748333	2080	2018: 80, 2019: 1000, 2020: 1000
					31748333	1250	2018: 50, 2019: 600, 2020: 600
					31748333	1660	2018: 60, 2019: 800, 2020: 800
					31748333	1660	2018: 60, 2019: 800, 2020: 800
					31748333	2080	2018:80, 2019:1000, 2020:1000
					31748333	2080	2018:80, 2019:1000, 2020:1000
					31748333	1050	2018: 50, 2019: 500, 2020: 500
					31748333	1250	2018: 50, 2019: 600, 2020: 600
					31748333	1250	2018: 50, 2019: 600, 2020: 600
					31748333	4160	2018: 160, 2019: 2000, 2020: 2000

VV-2018-P2.5			Zoznam riešiteľov
			List of Participants
02	Ostatní zamestnanci / Other staff	Celkový počet ostatných osôb	2
		Total number of other staff	
		Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách	2400
		Total capacity of other staff in hours	
03	Spolu / In total	Celkový počet zamestnancov	12
		Total number of the employed staff	
		Súhrnná kapacita zamestnancov v hodinách	20 920
		Total capacity of the employed staff in hours	

VV-2018-P2.6		Projektový manažér / Vedúci projektu (Kontaktná osoba, ak iná ako zodpovedný riešiteľ, poverená štatutárnym zástupcom žiadateľa vykonávať administratívne vedenie projektu.)
		Project Manager / Project Leader (Contact person, other than the principal investigator, authorized by the statutory representative to conduct the administrative management of the project on behalf of the applicant.)
01	Meno a priezvisko, Tituly / Name and Surname, Titles	
	Telefón / Phone	
	Email	

VV-2018-P2.7		Existujúca infraštruktúra (Opíšte existujúcu infraštruktúru, v členení podľa jednotlivých zapojených organizácií, ktorá sa bude využívať pre prácu na projekte.)
		Existing Infrastructure (Please, describe the existing infrastructure, in details, by listing all the organizations involved in the project work.)

Slovenská verzia / Slovak version:

Neuroimunologický ústav SAV - sa zameriava na výskum neurodegeneračných ochorení ľudí a zvierat. Pracovisko má k dispozícii celú paletu unikátnych moderných laboratórnych prístrojov a zariadení, umožňujúce vykonávať experimentálnu prácu v oblasti neuroproteomiky (HPLC, BiaCore, hmotnostný spektrometer s kvadropolom, MALDI TOF-TOF, mikro a nano-HPLC, luminometre, ELISA reader, WB aparatury, spektrofotometre, el. váhy, pH metre, chladničky mrazničky, hlbokomraziace boxy, ultracentrifúgy, centrifúgy, trepačky, inkubátory), molekulovej biológie (DNA sekvenátor, PCR, RealTimePCR), bunkovej neurobiológie (laminárne boxy, CO₂ inkubátory), molekulovej neurohistopatológie (centrum pre zalievanie vzoriek, automat na spracovanie vzoriek, mikrotóm, vibratóm, kryomikrotóm, svetelný mikroskop so zariadením pre kvantifikačné histologické štúdie, konfokálny mikroskopický systém), neurobehaviorálnych štúdií (video tracking system, Morrisovo vodné bludisko, passive and active avoidance).

Anglická verzia / English version:

The Institute of Neuroimmunology SAS focuses on the research of neurodegenerative diseases of humans and animals. The institute has a wide selection of unique modern laboratory devices and equipment at its disposal, which allow it to perform experimental work in neuroproteomics (HPLC, BiaCore – surface plasmon resonance, ion trap, MALDI TOF-TOF, mass spectrometer with quadruple, micro and nano HPLC, UPLC-MS, luminometers, ELISA reader, WB apparatuses, spectrophotometers, el. scales, pH meters, refrigerators, freezers, deep-freeze boxes, ultracentrifuges, centrifuges, shakers, incubators), electrophysiology (complex electrophysiological equipment for in vitro studies), molecular neurobiology (DNA sequencer, PCR, RT-PCR), cell neurobiology (digestors, CO₂ incubators), molecular neurohistopathology (center for tissue embedding, automaton for tissue processing, microtome, vibratome, cryomicrotome, light microscope with equipment for quantifying histological studies, confocal microscope system), neurobehavioral studies (video tracking system, Morris water maze, passive and active avoidance).

OPISNÝ FORMULÁR PROJEKTU
DESCRIPTIVE PROJECT FORM

Príloha č. 3. 1. B.
Annex Nr. 3. 1. B.

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project charter
Identifikačné číslo projektu / Project ID	2018/24-SAV-2
Názov projektu	Vývoj nových neurozobrazovacích prístupov na predklinickú diagnostiku tauopatií využívajúcich transportné peptidy pre tau-spezifické nanoprotiátky
Project Title	Development of new neuro-imaging approaches for preclinical diagnosis of tauopathies using transport peptides for tau specific nanobodies
Akronym projektu	TAUPET
Acronym of the Project	TAUPET

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project Charter
A	Východisková situácia Analýza súčasného stavu vo svete V súčasnosti trpí demenciou viac ako 50 miliónov ľudí na svete. Predpokladá sa, že počet pacientov bude v nasledujúcich desaťročiach prudko narastať, do roku 2050 sa očakáva, že celkový počet pacientov presiahne 130 miliónovú hranicu. V roku 2018 prekročia celosvetové investície do liečby a starostlivosti o pacientov s demenciou 1 bilionu USD. Ak by sme súčasné investície prirovnali k ekonomike krajiny, bola by demencia 18. najväčšou ekonomickou veľmocou a jej investície by presiahli trhovú cenu najväčších svetových firiem. Demencia predstavuje pestrú paletu ochorení, ktoré majú odlišný biologický základ. Najpočetnejším ochorením spomedzi nich je Alzheimerova choroba (Ach). Demencia postihuje predovšetkým pamäť a iné kognitívne funkcie, ale ovplyvňuje aj psychiku a správanie pacientov. Moderná diagnostika demencie sa opiera okrem klinického profilu aj o diagnostické biomarkery. Na Slovensku podľa odhadov žije 70-80 tisíc pacientov s demenciou (prevalencia 1.5 %). Veľké množstvo pacientov nie je diagnostikovaných vôbec a časť pacientov je nesprávne diagnostikovaných. Nesprávna diagnostika zvyšuje investície do liečby, ktorá je neúčinná a prináša so sebou množstvo nežiaducich účinkov. Nediagnostikovaní pacienti sú častejšie hospitalizovaní, keďže nie sú liečení a nie sú pod dohľadom odborníkov. Jedným z dôvodov súčasného stavu je aj stigmatizácia ochorenia v spoločnosti. Z histopatologického hľadiska, predstavujú tauopatie heterogénnu skupinu neurodegeneratívnych ochorení, charakterizovaných abnormálnym ukladaním s mikrotubulami asociovaného proteínu tau v bunkách centrálného nervového systému

(CNS) (Žilka a kol., 2009). Za patologických podmienok, tau proteín podlieha abnormálnym modifikáciám ako sú hyperfosforylácia a skrátenie, ktoré vedú v vzniku neurofibrilárnej patológie. Medzi tauopatie patrí približne 20 rôznych ochorení, vrátane Alzheimerovej choroby, progresívnej supranukleárnej obrny, Pickovej choroby, kortikobazálnej degenerácie, frontotemporálnej demencie, traumatického poškodenia mozgu, chronickej traumatickej encefalopatie a iných (Iqbal a kol., 2014).

Prejavy Ach sa objavujú postupne, v priebehu niekoľkých rokov a u jednotlivých ľudí sa môžu líšiť. Súčasné štúdie ukázali, že kognitívne zmeny (poškodenie krátkodobej pamäti, ťažkosti s rozhodovaním, poruchy vnímania času a priestoru, znížená schopnosť učiť sa, problémy s rozpoznávaním priateľov a rodinných príslušníkov) ako i funkčné zmeny (obmedzenie schopností vykonávať bežné každodenné činnosti, ťažkosti s udržiavaním osobnej hygieny, inkontinencia, poruchy rovnováhy a neisté pohyby) korelujú predovšetkým s progredujúcou tau neurofibrilárnou patológiou. Preto práve moderná diagnostika zameraná na odhalenie skorých patologických modifikácií tau proteínu (hyperfosforylácia, agregácia), ktoré neskôr vedú k vzniku neurofibrilárnych kľbiek ako i terapeutické prístupy s cieľom modulovať vznik a progres tau patológie predstavujú nový spôsob ako účinne bojovať s neurodegeneratívnymi ochoreniami.

Hematoencefalická bariéra a vývoj neuroterapeutík CNS

V oblasti vývoja nových terapeutík CNS predstavuje HEB veľkú prekážku a je jedným z najvýznamnejších limitujúcich faktorov. Až 100% vysokomolekulových liečiv ako napríklad peptidy, rekombinantné proteíny, monoklonálne protilátky, liečivá na báze RNAi, ako i liečivá génovej terapie a takmer 98% nízkomolekulových liečiv nie je schopných prechádzať cez HEB (Pardridge, 2005). Prístupy ako sa „vyhnúť“ HEB a dopraviť liečivá priamo do mozgu možno v súčasnosti rozdeliť na **invazívne, farmakologické a fyziologické** (Gabathuler, 2010). V oblasti vývoja nových neuroterapeutík si zvýšenú pozornosť vyžaduje predovšetkým receptormi sprostredkovaný transport látok. Tento prístup je obzvlášť vhodný pre transport „veľkých“ molekúl ako sú peptidy a protilátky. Princíp je veľmi jednoduchý, bioterapeutikum sa konjuguje s tkzv. „vektorom“, ktorý je prirodzene transportovaný cez HEB. Po podaní takéhoto komplexu sa tento komplex naviaže na endotelové bunky HEB a je pomocou endocytózy transportovaný do mozgu. HEB zostáva pri tomto procese neporušená (Gabathuler, 2010). V súčasnosti bolo popísaných viacero „vektorových“ systémov ako sú transferínový receptor, inzulínový receptor a „insulin-like growth factor“ receptor (Lee a kol., 2000; Boado a kol., 2007), s LDL receptorom asociovaný proteín 1 a 2 (Demeule a kol., 2002; Li a kol., 2006) a receptor pre toxín z diftérie (Wang a kol., 2010).

Peptidy ako „vektory“ prenosu látok cez HEB

Niekoľko štúdií sa zameralo na výskum peptidových transportných vektorov. Angiopep2 spoločnosti Angiochem Inc. je v súčasnosti, jediným z peptidových systémov sprostredkujúcich transport liečiv cez HEB (Regina a kol., 2008). Spomínaná spoločnosť sa do klinických skúšok dostala produktom s názvom ANG1005 a úspešne ukončila prvú fázu klinického skúšania (prvá klinická skúška na pacientoch s malígnym gliómom, druhá klinická skúška na pacientoch so solídny nádormi a metastázujúcim mozgovým nádorom).

Druhým transportným peptidom, ktorý možno spomenúť je apoE-mimetický peptid označovaný i COG133. Jeho aminokyselinová

sekvencia 133-149 je odvodená od sekvencie ApoE proteínu (LRVRLASHLRKLRKRL). Peptid zohráva dôležitú úlohu v interakcii s LDL receptorom (*Kreuter a kol., 2002*).

Zaujímavou skupinou peptidov sú peptidy, ktoré prechádzajú cez bunky spontánne (CPP). Tieto sú schopné vstúpiť do tela neinvazívnym spôsobom a urýchliť vstrebávanie makromolekúl prostredníctvom fyziologických mechanizmov, ako je energeticky závislá endocytóza alebo priama penetrácia nezávislá od energie. CPP môžu tiež slúžiť ako „nosiče nákladu“ tzn. kargo peptidy. Takéto použitie je obzvlášť vhodné pre bioterapeutiká ako sú proteíny a nukleové kyseliny. Pomocou tohto mechanizmu môžu byť biolievá transportované cez fyziologické bariéry, ako je hematoencefalická bariéra, sliznica nosa, gastrointestinálna sliznica a koža (*Guidotti a kol., 2017*). Pre malé molekuly (<300Da) boli vyvinuté krátke 2-4 aminokyselinové peptidy, ako sú diketopiperazíny, metylfenylalaníny a fenylprolíny (*Oller-Salvia a kol., 2016*).

Metóda „phage display“ predstavuje jeden z možných spôsobov ako vyhľadávať transportné peptidy HEB. Peptid označovaný ako TGN konjugovaný s nanopartikulami značenými kumarínom ukázal zvýšenú schopnosť transportu do mozgu. Podobný prístup bol použitý pri identifikácii peptidov pomocou cyklickej 7-mérnej fágovej knižnice C7C in vivo v mozgu potkana (*Li a kol., 2011*). Špecifický fág z cyklickej 7-mérnej knižnice označovaný ako Clone7 bol transportovaný do mozgu potkana cez nosovú dutinu (*Smith a kol., 2006*). Vykazoval až 50 násobne vyššiu účinnosť translokácie do mozgu v porovnaní s náhodne vybranými fágmi. Syntetický peptid odvodený z aminokyselinovej sekvencie Klonu7 (ACTTPHAWLCG) bol schopný „obísť“ HEB a dostať sa priamo do mozgu intranazálnou cestou (*Wan a kol., 2009*). V našom laboratóriu sa podarilo pomocou metódy „phage display“ identifikovať 2 peptidy, ktoré sú schopné procesom transcytózy aktívne prechádzať cez HEB a môžu byť použité ako transportné vektory pre neuroprotektívne molekuly a protilátky. V našom projekte použijeme tieto peptidy pre vytvorenie konjugátov s tau špecifickými nanoprotiálkami- tau PET ligandov.

Zobrazovacie metódy neurofibrilárnej patológie mozgu v tauopátiách

Výšetrenie pomocou pozitronovej emisnej tomografie (PET) predstavuje novú diagnostickú zobrazovaciu modalitu. Kombinácia morfológického a funkčného zobrazenia významne spresňuje diagnostiku. V súčasnosti klinická diagnostika Ach vychádza z progresívnych kognitívnych porúch, pričom vylučuje iné ochorenia (*Sabbagh a kol., 2017*). V posledných rokoch vývoj PET pomocou rádioaktívne značených ligandov umožnil zobrazenie patológie amyloidu- β v mozgu pacientov. Najznámejším markerom β -amyloidu je Pittsburgova zlúčenina-B (PiB), ktorá sa viaže na fibrilárny proteín v amyloidných plakoch (*Mosconi a kol., 2011*). Vývoj nových tau špecifických rádioaktívne značených ligandov sa môže stať dôležitým preklinickým diagnostickým nástrojom. Tau PET- ligandy by mohli byť použité pri sledovaní účinnosti terapie u pacientov s Ach (*Holland a kol., 2014*). Imuno-pozitronová emisná tomografia (iPET) je moderný prístup, ktorý spája vysokú citlivosť a rozlíšenie PET kamery so špecifickosťou monoklonálnych protilátok. iPET predstavuje sľubný nástroj pre personalizovanú medicínu a je atraktívnym pre in vivo štúdium účinnosti terapií na báze protilátok (*Baillly a kol., 2016*). V iPET možno použiť protilátky, bišpecifické protilátky ako i fúzne proteíny označené rádionuklidmi umožňujú vizualizáciu antigénov in vivo. Ako príklad možno uviesť bišpecifickú protilátku voči β - amyloidu, ktorá bola chemicky konjugovaná s protilátkou voči transferínovému

		receptoru a ukázala 20-násobne vyššiu koncentráciu v mozgu v porovnaní s kontrolnou protilátkou (<i>Sehlin a kol., 2016</i>). Rádioaktívne značená bišpecifická protilátka sa použila na zobrazenie amyloidných plakov v ArcSwe myšacom transgénnom modeli (<i>Hultqvist a kol., 2017</i>).
	Background Situation	Analysis of the current state worldwide Nowadays, more than 50 million people in the world are suffering from dementia. It is expected that the number of patients will increase rapidly in the coming decades, it is expected that by 2050, the total number of patients will exceed 130 million. In 2018, global investment in treatment and care for patients with dementia will be more than 1 billion USD. If we would compare the current investments to the country's economy, dementia would be the 18th largest economic power, and its investments would exceed the market price of the world's largest companies. Dementia represents a wide variety of diseases with a different biological basis. The most common illness among them is the Alzheimer's disease (AD). Dementia primarily affects memory and other cognitive functions, but also the psyche and behaviour of patients. Modern diagnostics of dementia is based, in addition to the clinical profile, also on diagnostic biomarkers. According to estimates, 70-80 thousand of patients with dementia live in Slovakia (prevalence 1,5%). A large number of patients are not diagnosed at all, and some patients are misdiagnosed. Incorrect diagnostics increases investment in treatment that is ineffective and brings with it a number of side effects. No diagnosed patients are hospitalized more often, because they are not treated and are not under the supervision of experts. One of the reasons for the current state is also the stigmatization of the disease in society. Histopathologically, tauopathies represent a heterogeneous group of neurodegenerative diseases characterized by abnormal deposition of microtubules associated protein tau in cells of the central nervous system (CNS) (<i>Žilka et al., 2009</i>). In pathological conditions, tau protein undergoes abnormal modifications such as hyperphosphorylation and truncation that leads to neurofibrillary pathology. Tauopathies include around 20 different diseases such as Alzheimer's disease, progressive supranuclear palsy, Pick's disease, corticobasal degeneration, frontotemporal dementia, traumatic brain injury, chronic traumatic encephalopathy and others (<i>Iqbal et al., 2014</i>). The manifestations of AD appear gradually, over the course of a few years, and may vary from person to person. Current studies have shown that cognitive changes (short-term memory impairment, decision-making difficulties, time and space disorders, reduced ability to learn, problems with recognizing friends and family members) as well as functional changes (limited ability to perform everyday activities, personal hygiene, incontinence, balance disturbances and uncertain movements) correlate mainly with the progression of tau pathology. Therefore, modern diagnostics focused on detecting early pathological modifications of tau proteins (hyperphosphorylation, aggregation) that later lead to the formation of neurofibrillary tangles, as well as therapeutic approaches able to modulate the formation and progression of pathology represent a new way how to fight effectively against neurodegenerative diseases. Blood-brain barrier and development of neurotherapeutics The BBB represents the bottleneck in brain drug development and is the single most important factor limiting the future growth of neurotherapeutics. Essentially 100% of large-molecule pharmaceuticals, including peptides, recombinant proteins, monoclonal antibodies, RNA interference (RNAi)-based drugs and gene therapies and >98% of

small-molecule drugs do not cross the BBB (*Pardridge, 2005*). To bypass the BBB and to deliver therapeutics into the brain, three different approaches are currently used — **invasive, pharmacological and physiological** (*Gabathuler, 2010*). The most interesting transporting system for delivery of therapeutics into brain is receptor mediated transport (RMT). RMT can be used for transport of large molecules such as potential CNS biopharmaceuticals., like proteins or antibodies for crossing BBB. Principle is very simple: the biotherapeutic is conjugated with „vector“, what is part of natural ligand or peptide which is specifically recognized by receptor on brain endothelial cells. After administration, such biotherapeutic interacts with specific receptor and is delivered through the BBB via endocytosis process. In this way, biotherapeutics can cross the endothelium and enter the brain without disruption of the barrier properties (*Gabathuler, 2010*). Several transporting systems such as transferrin receptor, insulin receptor and insulin-like growth factor receptor (*Lee et al., 2000; Boado et al., 2007*), low density lipoprotein receptor-related protein 1 and low density lipoprotein receptor-related protein 2 (*Demeule et al., 2002; Li et al., 2006*) and diphtheria toxin receptor (*Wang et al., 2010*) have been described.

Peptides as a targeting vectors for BBB delivery

There are few reports describing BBB shuttle peptides as targeting vectors for BBB delivery. Currently one of the most developed technologies for BBB transport is Angiopep-2 discovered by Angiochem Inc (*Regina et al., 2008*). The company has started clinical development with its most advanced product ANG1005 (Paclitaxel conjugated to Angiopep2). Phase I of two studies using ANG1005 was already completed (First study in Patients With Malignant Glioma second study in Patients With Advanced Solid Tumors and Metastatic Brain Cancer). The second delivery peptide, named COG133 is an apoE-mimetic peptide derived from amino acids 133–149 of ApoE (LRVRLASHLRKLRKRL). It retains its biological activity in vitro and in vivo (*Kreuter et al., 2002*) and this region of apoE is critical for interaction with the LDL receptor.

Several cell-penetrating peptides (CPPs) have been found and used in biomedical research. CPPs act as cargo carriers and constitute a current hotspot in medical research. They are capable of entering the body in a noninvasive manner and accelerate the absorption of macromolecules via physiological mechanisms such as energy-dependent endocytosis and energy-independent direct penetration. CPPs can be refolded and assembled with synthetic nanostructures in order to ameliorate the disadvantages owing to nonselectivity, lower delivery efficiency, and decreased susceptibility to degradation. CPPs can be also incorporated into cargo-carrying platforms to create novel drug-delivery systems that ensures improved coated-drug uptake and controlled release via stimulus-responsive mechanisms. The extensive use of CPPs in drug delivery will add considerable potency to protein- and nucleic-acid-based drugs, thereby increasing the possibility of biomacromolecular drugs crossing physiological barriers, such as blood-brain barrier, nose mucous membrane, gastrointestinal mucosa and skin (*Guidotti et al., 2017*). For small molecules (<300Da), short 2-4 amino acids peptides such as diketopiperazines, methylphenylalanines and phenylprolines have been developed (*Oller-Salvia et al., 2016*).

Another peptide, designated TGN, is transported efficiently into brain. The TGN peptide conjugated to nanoparticles labelled with coumarine showed accumulation of nanoparticles in brain, whereby the

		accumulation increased with the amount of peptid conjugated to nanoparticles hours (<i>Li et al., 2011</i>). Phage-display approach was used for identification of Clone7 peptide from cyclic 7-mer phage display library C7C in rat brain (<i>Smith et al., 2006</i>). It exhibited about 50-fold higher translocation efficacy to brain compared to a random phage. A 11-amino acid synthetic peptide derived from the displayed sequence of Clone7 applied intranasally bypassed the BBB and entered brain directly (<i>Wan et al., 2009</i>). In our laboratory, using "phage display" method we identified two peptides that were able to transmigrate through BBB. In recent project we will use these peptides as transport vectors for tau specific nanobodies to prepare tau PET ligand. Imaging of brain pathology in tauopathies. Clinical diagnosis of Alzheimers disease (AD) is still challenging. Currently is based on progressive cognitive impairments while excluding other diseases (<i>Sabbagh et al., 2017</i>). For effective diagnosis of early symptoms of AD PET imaging radiotracers would be useful. There is much better progress in development of PET radiotracers for amyloid beta deposits than for tau. The best know amyloid tracer is Pittsburg Compound-B(PiB), that preferentially binds to fibrillar beta amyloid within the core of amyloid plaques (<i>Mosconi et al., 2011</i>). Developement of tau specific radiotracers, may provide highly sensitive and specific diagnostic tool for detection of preclinical AD. Furthermore such radiotracers can be used to monitor efficacy of tau based AD therapies (<i>Holland et al., 2014</i>). Immuno-positron emission tomography (iPET) is a modern approach that combines the high sensitivity and resolution of a PET camera with the specificity of a monoclonal antibody. The iPET represents a promising tool for personalized medicine and is attractive for studying the in vivo behavior of antibody-based therapies (<i>Bailly et al., 2016</i>). In iPET, antibodies, bi-specific antibodies or fusion proteins are labeled with various radionuclides and used to in-vivo visualization of antigens. Recently, bi-specific protein based on anti-amyloid beta antibody, chemically conjugated to the transferrin receptor antibody showed 20-fold higher brain-to-blood concentrations (<i>Sehlin et al., 2016</i>). Furthermore, radiolabelled version was used to image the amyloid pathology in tg-ArcSwe mouse model (<i>Hultqvist et al., 2017</i>).
B	Ciele projektu	Hlavný cieľ projektu: Hlavným zámerom projektu je vyvinúť nové neurozobrazovacie techniky a prístupy na preklinickú diagnostiku Ach a iných foriem tauopatií.
	Objectives of the Project	Main aim of project: Development of BBB shuttle peptide/anti-tau nanobodies conjugates capable of pre-clinical imaging of tau pathology in tauopathies. Using tau PET ligands, we would be able to detect the early stages of the disease, identify more reliably and differentiate between different forms of tauopathies.
C	Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku	Protílátky a nanoprotílátky transportované pomocou HEB penetrujúcich peptidov by mohli slúžiť ako PET ligand na <i>in vivo</i> molekulárne zobrazovanie patologických zmien mozgu pomocou PET a tak umožniť nový druh tzv. "presnej farmakológie" dôležitej pri liečbe a diagnostiky ochorenia.

	Relevance to the supported priority area(s) for the current year	Antibodies and nanobodies transported by BBB penetrating peptides could serve as a PET ligands for <i>in vivo</i> molecular imaging of pathological changes in the brain. Cell-permeable peptides fused with antibodies or nanobodies can be used for <i>in vivo</i> molecular imaging with PET enable a new kind of "precision pharmacology" – important field in therapy of neurodegenerative diseases.
D	Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax	V priebehu posledných 25 rokov bolo vyvinutých niekoľko transportných systémov určených pre transport liečiv do mozgu. Peptidové transportné systémy by mohli slúžiť ako základ pre vznik nových ligandov použiteľných pre predklinickú diagnostiku neurodegeneratívnych ochorení.
	Potential impact of your results for the clinical practice	Over the past 25 years, several transport systems have been developed for the transport of drugs into the brain. Peptide transport systems could serve as a basis for development of new ligands useful for the preclinical diagnosis of neurodegenerative diseases.
E	Vedecko-technologická excelentnosť	Napriek vynakladanému úsiliu, v súčasnosti neexistuje v klinickej praxi systém určený pre transport liečiv do CNS. Mnohé z nich sú predmetom prebiehajúcich klinických skúšok. Ako príklad možno uviesť farmakologicky aktívny peptidový transportný systém Angiopep2, ktorý úspešne ukončil fázu I klinických skúšok.
	Scientific and Technological Excellence	Despite the extensive research there is no brain delivery system in general clinical use now. Just few systems entered first phase of clinical testing, among them peptide based system called Angiopep, that successfully finished phase 1 clinical trial.
F	Inovatívnosť projektu	
	The Project Innovation	
G	Pracovné činnosti (aktivity a časový harmonogram)	
	Work Activities (activities and time schedule)	
H	Výsledky projektu	
	Project Results	
I	Prínosy projektu	Výsledky projektu môžu v budúcnosti slúžiť ako základ pre predklinickú diagnostiku neurodegeneratívnych ochorení.
	Project Benefits	The results of the project can help to the preclinical diagnosis of neurodegenerative diseases.
J	Iné realizované projekty v danej oblasti	APVV-14-054 (doba riešenia projektu: 2015-2018) Vývoj nového peptidového systému pre transport liečiv do mozgu, pridelené fin. prostriedky: 244 264,00 EUR, pozícia zodpovedného riešiteľa: zodpovedný riešiteľ Popis projektu: Projekt bol zameraný na vývoj nového peptidového systému pre transport liečiv do mozgu. Projekt zahŕňal <i>in vitro</i> (použitie bunkového modelu HEB) a <i>in vivo</i> (použitie potkanieho animálneho modelu) analýzu prechodu identifikovaného peptidového transportného systému cez hematoencefalickú bariéru.

		Výsledky projektu: Vytvorenie nového peptidového systému pre transport liečiv do mozgu cez HEB, objasnenie mechanizmu prechodu transportných peptidov cez HEB
	Other Projects implemented in this area	APVV-14-054 (2015-2018): Development of a new peptide system for the transport of drugs into the brain, assigned fin. funds: EUR 244 264.00, position of the responsible investigator: responsible investigator Project description: The project focused on the development of a new peptide system for the transport of drugs into the brain. The project included <i>in vitro</i> (using the BBB cell model) and <i>in vivo</i> (using the rat animal model) analysis of permeability of identified transport peptides through the BBB. Project results: Development of a new peptide transport system for drugs into the brain through HEB.
K	Analýza rizík	
	Risk Analysis	
L	Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva	Áno
	If patent protection foreseen? Your statement on the issue of intellectual property.	Yes
M	Informovanosť	Projekt je zameraný na predklinický vývoj nového peptidového systému pre transport liečiv do mozgu. Výsledky získané počas riešenia projektu budú prezentované na viacerých medzinárodných konferenciách a publikované v prestížnych vedeckých časopisoch.
	Awareness	The project is focused on the pre-clinical development of a new peptide system for the transport of drugs into the brain. The results obtained during the project will be presented at several international conferences and published in prestigious scientific journals.

VV-2018-R-EK	V prípade potreby efektívna spolupráca s Etickou komisiou
	When necessary the effective cooperation with Ethics Committee
Slovenská verzia / Slovak version:	
Anglická verzia / English version:	

Celkový a podrobný rozpočet projektu na 3 roky / Overall and detailed project budget for 3 years

Príloha č. 3. 2.
Annex Nr. 3. 2.

Identifikačné číslo projektu / Poject ID	2018/24-SAV-2	Žiadateľ / Applicant	NEUROIMUNOLOGICKÝ ÚSTAV SAV
Názov projektu / Project title	Vývoj nových neurovizuálnych prístupov na predklinickú diagnostiku tauopatií využívajúcich transportné peptidy pre tau-špecifické nanoprotílátky	Zodpovedný riešiteľ / Principal investigator	
Akronym projektu / Acronym of the project	TAUPET	Sledované obdobie / The observation period	2018 - 2020

Pri vyplňaní rozpočtu prosím postupujte VÝHRADNE podľa Príručky pre žiadateľa !

Položky ekonomickej klasifikácie, ktoré tabuľka rozpočtu nezahrňa a sú pre financovanie Vášho projektu nevyhnutné môžete doplniť, prípadne tie, ktoré nie sú potrebné pre financovanie projektu môžete odstrániť.

		2018			2019			2020					
		z toho / of this:			z toho / of this:			z toho / of this:					
Ekonomická klasifikácia rozpočtovej klasifikácie / Economic classification of the budget classification	Položka / Item	Výdavky celkom / Total costs	Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)	Špecifikácia položky / Item specification	Výdavky celkom / Total costs	Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)	Špecifikácia položky / Item specification	Výdavky celkom / Total costs	Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)	Špecifikácia položky / Item specification
631	Cestovné náhrady / Travel expenses												
631 002	Cestovné náhrady zahraničné / Travel expenses abroad					3 571,00 €	2 500,00 €	1 071,00 €	Požadované prostriedky budú použité na aktívnu účasť členov riešiteľského kolektívu na zahraničných konferenciách	3 571,00 €	2 500,00 €	1 071,00 €	Požadované prostriedky budú použité na aktívnu účasť členov riešiteľského kolektívu na zahraničných konferenciách
632	Energie, voda a telekomunikácie / Energy, Water and Telecommunications												
632 001	Energie / Energy	1 857,00 €	1 300,00 €	557,00 €	Energie, voda, komunikácie	1 857,00 €	1 300,00 €	557,00 €	Energie, voda, komunikácie	1 857,00 €	1 300,00 €	557,00 €	Energie, voda, komunikácie
633	Materiál / Material												
633 006	Všeobecný materiál / General material	57 887,00 €	40 520,00 €	17 367,00 €	Spotrebný materiál a chemikálie	121 687,00 €	85 180,00 €	36 507,00 €	Spotrebný materiál a chemikálie	62 472,00 €	43 730,00 €	18 742,00 €	Spotrebný materiál a chemikálie
635	Rutinná a štandardná údržba / Routine and standard control												
635 004	Údržba prevádzkových strojov / Maintenance of operating machines	1 429,00 €	1 000,00 €	429,00 €	- Rutinná a štandardná údržba prístrojov	1 429,00 €	1 000,00 €	429,00 €	- Rutinná a štandardná údržba prístrojov	1 429,00 €	1 000,00 €	429,00 €	- Rutinná a štandardná údržba prístrojov
636	Nájomné / Pay a rent												
636 002	Nájom prevádz. strojov a zariadení / Rental services of operating machinery and equipment	286,00 €	200,00 €	86,00 €	- Platby za prenájom tlakových fliaš	286,00 €	200,00 €	86,00 €	- Platby za prenájom tlakových fliaš	286,00 €	200,00 €	86,00 €	- Platby za prenájom tlakových fliaš
637	Služby / Services												
637 005	Špeciálne služby / Special services									57 143,00 €	40 000,00 €	17 143,00 €	- In vivo PET štúdia
	Tovary a služby spolu / Total value of goods and services	61 459,00 €	43 020,00 €	18 439,00 €		128 830,00 €	90 180,00 €	38 650,00 €		126 758,00 €	88 730,00 €	38 028,00 €	
	Výdavky celkom / Total expenditure	61 459,00 €	43 020,00 €	18 439,00 €		128 830,00 €	90 180,00 €	38 650,00 €		126 758,00 €	88 730,00 €	38 028,00 €	

INFO:

Z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom možno použiť na zabezpečenie služieb maximálne 20 %

Z dotácie poskytovateľa možno použiť na režijné náklady maximálne 7 % z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom

Objem kapitálových výdavkov nesmie prekročiť 30 % z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom.