

**ZMLUVA O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ KAPITOLY
MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY
č. 296/2018**

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: Univerzita Komenského, Lekárska fakulta

Sídlo: Šafárikovo námestie 6, P.O. BOX 440,814 99 Bratislava 1

Štatutárny orgán:
dekan

IČO: 00397865

IBAN:

Osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene hlavného riešiteľa:

zodpovedný riešiteľ

(ďalej len „hlavný riešiteľ“)

a

Názov: Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied

Sídlo: Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava

Štatutárny orgán:
riaditeľka

IČO: 50073869

IBAN:

(ďalej len „spoluriešiteľ“)

(„hlavný riešiteľ“ a „spoluriešiteľ“ ďalej ako „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 vyhlásenej verejnej výzvy poskytovateľom uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva SR na predkladanie žiadostí o poskytnutie dotácie na účely výskumu a vývoja v oblasti zdravotníctva bol predložený projekt s názvom: **Prekonanie rezistencie voči cisplatine u refraktérnych testikulárnych nádorov zo zárodočných buniek prostredníctvom terapie nasmerovanej voči markerom nádorových kmeňových buniek**, 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 **2018/39-LFUK-13** 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 146 594,27 eur, z toho výška finančných prostriedkov poskytnutých prijímateľom na riešenie projektu je 44 068,31 eur. Poskytovateľ sa zaväzuje na účely projektu poskytnúť prijímateľovi dotáciu v celkovej výške 102 525,96 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.
7. Hlavný riešiteľ poskytuje finančné prostriedky určené pre spoluriešiteľa na základe osobitnej zmluvy o riešení projektu, resp. zmluvy o účasti na riešení projektu, prostredníctvom ktorej je zabezpečené dodržiavanie podmienok vyplývajúcich z tejto zmluvy a všeobecne záväzných právnych predpisov. Prijímateľ v plnom rozsahu zodpovedá za to, že poskytnuté finančné prostriedky budú použité v súlade s touto zmluvou, podmienkami projektu a všeobecne záväznými právnymi predpismi.

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 hlavného riešiteľa písomnou formou. Povinnosť komunikácie písomnou formou má aj spoluriešiteľ vo vzťahu k hlavnému riešiteľovi.
3. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom na realizáciu projektu prijíma výlučne hlavný riešiteľ, ktorý si sám procesne zabezpečuje transfer finančných prostriedkov alokovaných pre spoluriešiteľa v súlade s prílohou č. 2 tejto zmluvy.

4. Výlučne hlavný riešiteľ bezodkladne informuje poskytovateľa o všetkých skutočnostiach, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu, vrátane všetkých skutočností, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu súvisiacich so spoluriešiteľom. Ak hlavný riešiteľ zistí, že povinnosti vyplývajúce zo zmluvy nie je možné z rôznych príčin splniť, je povinný o tom bezodkladne písomne informovať poskytovateľa. Túto povinnosť má hlavný riešiteľ aj v prípade, že ide o skutočnosti súvisiace so spoluriešiteľom.
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. Hlavný riešiteľ 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 hlavnému riešiteľovi po častiach. Na každý kalendárny rok realizácie projektu poskytovateľ poskytne prislúchajúcu časť dotácie hlavnému riešiteľovi. Hlavný riešiteľ sa zaväzuje poskytnúť finančné prostriedky pre spoluriešiteľa po častiach, pričom v každom kalendári roku realizácie projektu bude poskytnutá prislúchajúca časť podľa rozpočtu projektu.
2. Prvú časť dotácie poskytne poskytovateľ najneskôr do 60 kalendárnych dní odo dňa podpísania tejto zmluvy 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. Hlavný riešiteľ sa zaväzuje, že poskytnuté finančné prostriedky zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky poskytne spoluriešiteľovi na účet uvedený v čl. I tejto zmluvy v príslušnom rozpočtovom roku. Postup vráťane lehoty poskytnutia finančných prostriedkov budú ustanovené v zmluve o účasti na riešení projektu medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom. Zmluva je vypracovaná prostredníctvom hlavného riešiteľa a spoluriešiteľa a medzi nimi.

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 výskum a vývoj si poskytovateľ vyhradzuje právo pred poskytnutím každej ďalšej 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. O akejkoľvek zmene financovania alebo neposkytnutia finančných prostriedkov zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky je hlavný riešiteľ povinný obratom informovať spoluriešiteľa, ktorý je povinný zmeny financovania akceptovať a prispôbiť sa požiadavkám zo strany riešiteľa, resp. Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
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. Hlavný riešiteľ 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. Postup, spôsob a lehotu predkladania podkladov na účely priebežnej odbornej a finančnej správy medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom ustanovuje zmluva o účasti na riešení projektu.
7. Po ukončení projektu predkladá hlavný riešiteľ poskytovateľovi záverečnú správu najneskôr do 30. apríla po ukončení projektu. Záverečná správa je predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa. Postup, spôsob a lehotu predkladania podkladov na účely záverečnej správy medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom ustanovuje zmluva o účasti na riešení projektu.

8. Správy, ktoré predkladá hlavný riešiteľ podľa bodu 6, 7 tohto článku, zasiela hlavný riešiteľ 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 hlavný riešiteľ 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 hlavného riešiteľa 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 hlavný riešiteľ povinný viesť na bežnom účte, osobitne zriadenom pre poskytnutú dotáciu v banke uvedenom v čl. I tejto zmluvy a to v inštitúcii, v ktorej si hlavný riešiteľ bežne vedie svoje účty. Právo disponovať s účtom a s prostriedkami vedenými na tomto účte má po celú dobu účinnosti tejto zmluvy hlavný riešiteľ. Hlavný riešiteľ je povinný bezodkladne písomne oznámiť poskytovateľovi všetky zmeny týkajúce sa jeho účtu s výnimkou účtovných obrátov na svojom účte, o ktorých bude hlavný riešiteľ 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 hlavný riešiteľ 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, vrátane vrátenie nevyčerpanej dotácie spoluriešiteľa na účet poskytovateľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom je zadefinovaný v zmluve o účasti na riešení projektu.

14. Všetky príjmy a výnosy z poskytnutých finančných prostriedkov poskytovateľa sú považované za príjem štátneho rozpočtu a hlavný riešiteľ je povinný ich vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy, vrátane finančných prostriedkov zo strany spoluriešiteľa, spolu s nevyčerpanými finančnými prostriedkami do termínu pravidelného ročného zúčtovania finančných prostriedkov. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom je zadaný v zmluve o účasti na riešení projektu.

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, zo strany prijímateľa v rámci celého projektu nesmie presiahnuť 7% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa.
6. Objem kapitálových výdavkov zo strany prijímateľa 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 vyžiadané 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. Priebežná odborná a finančná správa je doručená poskytovateľovi 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. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon 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 sa poskytovateľovi predkladá 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.
13. Taktiež, v prípade vykonanej administratívnej finančnej kontroly, finančnej kontroly na mieste hospodárenia alebo v prípade vnútorného auditu podľa zákona č. 357/2015 Z. z. hlavným riešiteľom voči spoluriešiteľovi a zistenom neoprávnenom použití poukázaných finančných prostriedkov je hlavný riešiteľ oprávnený požadovať od spoluriešiteľa vrátenie neoprávnene použitých finančných prostriedkov na základe vykonanej kontroly a následne ich poukázať na účet Ministerstva zdravotníctva uvedený v čl. I.

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 určenými 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 určenými 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.

V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ podľa bodu 2 pís. a) až d), ak sa tým neporuší ustanovenie bodu 1 tohto článku, je povinný informovať hlavného riešiteľa projektu. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu, pričom hlavný riešiteľ je povinný následne bezodkladne informovať o zmenách poskytovateľa, pričom záverečné zhodnotenie zmien je na poskytovateľovi.

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 hlavný riešiteľ 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.

V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ bezodkladne informuje hlavného riešiteľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.

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 hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením 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. V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ bezodkladne informuje hlavného riešiteľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
6. O zmenách uvedených v bode 2 písm. a) až d) je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením 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. Hlavný riešiteľ 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. Výlučne hlavný riešiteľ komunikuje s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky.
10. Zmeny, ktoré menia znenie zmluvy musia byť vykonané formou písomného dodatku k tejto zmluve, podpísaným tromi 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.
11. 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.
12. V prípade zmien podľa bodu 10 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po nadobudnutí platnosti a účinnosti dodatku k zmluve.

V prípade zmien podľa bodu 11 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po prijatí písomného súhlasu poskytovateľa.

Článok VIII

Správy, publicita

1. Hlavný riešiteľ 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 hlavný riešiteľ 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 problematiky, 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 2018/39-LFUK-13.*“ 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 2018/39-LFUK-13*“, 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. Hlavný riešiteľ 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. Hlavný riešiteľ je povinný zaslať vyúčtovanie projektu v jednom vyhotovení. Termín vyúčtovania určuje poskytovateľ, pričom hlavný riešiteľ je informovaný o termíne vyúčtovania prostredníctvom oficiálneho oznámenia listom. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
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 hlavný riešiteľ 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 hlavnému riešiteľovi dotácie. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
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 hlavného riešiteľa.
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 hlavný riešiteľ 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.
8. Pre potreby vyúčtovania je komunikácia v súvislosti s použitím finančných prostriedkov zo strany spoluriešiteľa zabezpečená hlavným riešiteľom. V tomto prípade je hlavný riešiteľ oprávnený vyžadovať všetky potrebné doklady preukazujúce účel použitia

poskytnutých finančných prostriedkov, pričom spôsob komunikácie je určený písomnou formou a lehota zaslania dokladov a postup zo strany spoluriešiteľa voči hlavnému riešiteľovi určuje hlavný riešiteľ. Výhradne hlavný riešiteľ komunikuje s poskytovateľom.

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).

Hlavný riešiteľ 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. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.

4. V prípade neúčelného, nehospodárneho, 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. Hlavný riešiteľ 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 hlavný riešiteľ je povinný do 30 kalendárnych dní bezodkladne vrátiť poskytnutú dotáciu poskytovateľovi v plnom rozsahu.
3. Odstúpenie od zmluvy je účinné dňom doručenia písomného oznámenia poskytovateľa o odstúpení hlavného riešiteľa.
4. V prípade odstúpenia od zmluvy zo strany spoluriešiteľa informuje o tejto skutočnosti hlavného riešiteľa, ktorý ustanoví ďalší postup a v prípade potreby bude o tejto skutočnosti informovať hlavný riešiteľ poskytovateľa.

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 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, 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, 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. Poskytovateľ a hlavný riešiteľ sa zaväzujú 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. V prípade akýchkoľvek zmien zo strany spoluriešiteľa je táto zmluvná strana povinná informovať hlavného riešiteľa, ktorý následne po vyhodnotení konkrétnej žiadosti informuje poskytovateľa. O zmenách zo strany poskytovateľa informuje poskytovateľ výhradne hlavného riešiteľa.

5. Zmeny k tejto zmluve je možné vykonať len na základe súhlasu 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 piatich rovnocenných exemplároch, pričom dva originály ostávajú u prijímateľa a hlavný riešiteľ je zodpovedný za to, aby sa jeden originál zmluvy dostal do rúk spoluriešiteľa, 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 hlavného riešiteľa. Úlohou hlavného riešiteľa je upozorniť na túto skutočnosť spoluriešiteľa. 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 ...

.....

ministerka zdravotníctva

poskytovateľ

V Bratislave dňa ...

.....

dekan

hlavný riešiteľ

V Bratislave dňa ...

.....

spoluriešiteľ

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	2018/39-LFUK-13
	Project ID	
02	Názov projektu	Prekonanie rezistencie voči cisplatine u refraktérnych testikulárnych nádorov zo zárodočných buniek prostredníctvom terapie nasmerovanej voči markerom nádorových kmeňových buniek
	Project Title	Therapeutic targeting of cancer <u>st</u> em cell <u>ma</u> rk <u>er</u> s circumventing cisplatin <u>re</u> sistance in testicular germ cell <u>t</u> umors
03	Akronym projektu	SMaRT
	Acronym of the Project	SMaRT
04	Podporovaná oblasť zo schváleného zoznamu na daný rok	Lieky na inovatívnu liečbu; Inovatívne biotechnológie v lekárskejších vedách
	Supported priority areas chosen from the approved list for a current year	Innovative drug treatment, Innovative biotechnologies in medical sciences
05	Súhrnná informácia o projekte	Rozvoj chemorezistencie pri testikulárnych nádoroch zo zárodočných buniek (TGCT) predstavuje závažný klinický problém asociovaný s vysokou morbiditou a mortalitou u mladých mužov vo veku 20-40 rokov. U mnohých typov nádorov je chemorezistencia vrátane rezistencie na cisplatinu, ktorá sa využíva v prvej línii liečby TGCT, asociovaná s prítomnosťou subpopulácie nádorových kmeňových buniek (CSC).
	Lay Summary	The development of chemoresistance in testicular germ cell tumors (TGCT) represents a serious clinical problem associated with high morbidity and mortality in young men aged 20-40. Chemoresistance to cisplatin used in the first line TGCT treatment, is often associated with a subpopulation of cancer stem cells (CSC) in many types of tumors
06	Ciele navrhovaného projektu	
	Objectives of the Proposed Project	
07	Začiatok riešenia projektu	12/2018
	Start of the Project	
08	Koniec riešenia projektu	3/2021
	End of the Project	
09	Žiadateľ	Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta
	Applicant	Comenius University in Bratislava, Medical Faculty
10	Zodpovedný riešiteľ	
	Principal Investigator	
11	Požadované finančné prostriedky z MZ SR (v EUR)	102 525.96 EUR
	Required Budget from the Ministry of Health (in EUR)	

12	Spolufinancovanie projektu (v EUR)	44 068,31 EUR
	Co-financing from other Resources (in EUR)	
13	Celkové náklady na projekt (v EUR)	146 594,27 EUR
	Total Project Budget (in EUR)	

VV-2018-P2.1		Základné informácie o riešiteľských organizáciách
		Basic information about participating organization
Žiadateľ		
Applicant		
01	Názov organizácie	Univerzita Komenského v Bratislave/Lekárska fakulta
	Name of the organization	Comenius University in Bratislava, Medical Faculty
02	Skrátený názov	UK
	Abbreviation	CUB
03	Adresa organizácie / Address of the Organization	Šafárikovo nám. 6, 814 99 Bratislava
04	IČO / Organization Identification Number	00397865
05	Právna forma organizácie	Verejná vysoká škola (univerzita)
	Legal form of the Organization	Public University
06	Sektor	Sektor vysokých škôl
	Sector	University sektor

VV-2018-P2.2

Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi

07	Platca DPH	Áno YES
	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	

		Basic information about the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	klinický onkológ
	Funkcion; Position	clinical oncologist
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	II. onkologická klinika LFUK a NOU
	Address	Klenova 1, 833 10 Bratislava
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	Vysokoškolské III. stupňa
	The highest achieved education	PhD.
06	Odborná špecializácia	klinická onkológia
	Professional Specialisation	clinical oncology
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	1. Chovanec M, Zuzana Cierna, Viera Miskovska, Katarina Machalekova, Katarina Kalavska, Katarina Rejlekova, Daniela Svetlovska, Dusan Macak, Stanislav Spanik, Karol Kajo, Pavel Babal, Ugo De Giorgi, Michal Mego, Jozef Mardiak. Systemic Immune-Inflammation Index in Germ-Cell Tumors. Br J Cancer. 2018 Mar 20;118(6):831-838 2. Chovanec M, Taza F, Kalra M, Hahn N, Nephew KP, Spinella MJ, Albany C. Incorporating DNA Methyltransferase Inhibitors (DNMTis) in the Treatment of Genitourinary Malignancies: A Systematic Review. Target Oncol. 2017 Dec 11. doi: 10.1007/s11523-017-0546-x. [Epub ahead of print] 3. Chovanec M, Abu-Zaid M, Hanna N, El-Kouri N, Einhorn L, Albany C. Long-Term Toxicity of Cisplatin in Germ-Cell Tumor Survivors. Ann Oncol. July 2017. 2017 Nov 1;28(11):2670-2679. 4. Chovanec M, Hanna, N, Carry C, Einhorn, L, Albany C. Management of stage I testicular germ cell tumours. Nat Rev Urol. 2016 Sep 13. doi: 10.1038/nrurol.2016.164. Epub 2016 Sep 13. 5. Michal Chovanec, Lucia Vasilkova, Lucia Setteyova, Katarina Rejlekova, Jana Obertova, Zuzana Sycova-Mila, Patrik Palacka, Katarina Kalavska, Daniela Svetlovska, Beata Mladosievicova, Jozef Mardiak, Michal Mego. Quality of life and cognitive functioning impairment associated with cisplatin-based chemotherapy in testicular cancer survivors. J Clin Oncol 35, 2017 (suppl; abstr e21607)
	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-15-0086, Identifikácia biomarkerov asociovaných s neskorou toxicitou chemoterapie u germinatívnych nádorov testis, zodpovedný riešiteľ: , celkový rozpočet: 236 790 EUR, termín realizácie: 01.07.2016 – 30.06.2020, projekt v riešení APVV-0016-11, Identifikácia biomarkerov asociovaných s rezistenciou na chemoterapiu u testikulárnych nádorov z germinatívnych buniek (TGCTs), spoluriešiteľ, celkový rozpočet: 170 000 EUR, termín realizácie: 07/2012 – 12/2015; V rámci projektu sa podarilo identifikovať viacero nových biomarkerov spojených s chemorezistenciou, asociovaných s klinicko-patologickými charakteristikami nádoru, toxicitou chemoterapie a prognózou pacientov. Najdôležitejšími z nich sú karboanhydráza CAIX, cytokínový profil, proteín FBN1 a predovšetkým proteín PDL1 a proteín PARP, ktoré zároveň predstavujú aj potenciálne terapeutické ciele pri TGCTs. GrantUK/470/2012, Prognostický a prediktívny význam Tau proteínu u testikulárnych nádorov z germinatívnych buniek, zodpovedný riešiteľ: , stanovenie hladiny expresie proteínu Tau u GCT ako i štúdium jeho prognostického a prediktívneho významu. APVV-15-0086, Identification of biomarkers associated with late toxicity of chemotherapy in testicular germ cell tumors. Principal investigator: Total budget: 236 790 EUR, Implementation: 01.07.2016 – 30.06.2020.
	List of projects of the principal investigator in R&D in the domain of health	

		APVV-0016-11, Identification of biomarkers associated with resistance to chemotherapy in testicular germ cell tumors (TGCTs). - co-investigator, Total budget: 170 000 EUR, Implementation: 07/2012 – 12/2015. In project, we have identified several new biomarkers associated with chemoresistance, associated with clinicopathological characteristics, toxicity of chemotherapy and prognosis of patients. The most important of them are carbonic anhydrase CAIX, cytokine profile, protein FBN1 and especially protein PD-L1 and PARP protein, which constitute a potential new therapeutic targets for TGCTs. GrantUK/470/2012, Prognostic and predictive importance of Tau protein in testicular germ cell tumors, Principal investigator: Determination of the Tau protein expression in GCT as well as establishment its prognostic and predictive value.
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	4
	Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	
10	Celková citovanosť v SCI / ISI	107
	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	samostatný vedecký pracovník
	Funkcion; Position	principal investigator
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Biomedicínske centrum SAV, Bratislava/ Biomedical Research Center SAS
	Address	Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	Vysokoškolské 3. stupňa
	The highest achieved education	PhD.
06	Odborná špecializácia	mikrobiológia
	Professional Specialisation	microbiology
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	1. Kozovska, Z.; Patsalias, A.; Bajzik, V., Durinikova E, Demkova L, Jargasova S, Smolkova B, Plava J, Kuceroval L, Matuskova M. 2018 ALDH1A inhibition sensitizes colon cancer cells to chemotherapy. BMC cancer, 18, 656. Citations: 0 2. Durinikova E, Plava J, Tytiakova S, Skvara P, Vojs Stanova A, Kozovska Z, Kuceroval L, Matuskova M. 2018 Cytotoxic response of 5-fluorouracil-resistant cells to gene- and cell-directed enzyme/prodrug treatment. Cancer Gene Ther. 21. Citations: 0 3. Matúšková M, Kozovská Z, Toro L, Ďuriniková E, Tytiaková S, Čierna Z, Bohovič R, Kučerová L. 2015. Combined enzyme/prodrug treatment by genetically engineered AT-MSD exerts synergy and inhibits growth of MDA-MB-231 induced lung metastases. J Exp. Clin. Cancer Res. 34, 1-11. Citations: 15 4. Kozovska Z, Gabrisova V, Kuceroval L. 2014. Colon cancer: Cancer stem cells markers, drug resistance and treatment. Biomed Pharmacother. Volume: 68, 911-916. Citations: 39 5. Kuceroval L, Feketeova L, Kozovska Z, Poturnajova M, Matuskova M, Nencka R, Babal P. 2014. In vivo 5FU-exposed human medullary thyroid carcinoma cells contain a chemoresistant CD133+ mor-initiating cell subset. Thyroid. Volume: 24, 3, 520-532. Citation: 5 6. Kuceroval, L., Skolekova, S., Matuskova, M., Bohac, M., Kozovska, Z. 2013. Altered features and increased chemosensitivity of human breast cancer cells mediated by adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells. BMC Cancer. Volume: 13, Article number: 535. Citation: 40 F-7392-2018
	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	VEGA 2/0130/13, Názov: Reverzia chemorezistencie ľudských nádorových kmeňových buniek, Vedecká grantová agentúra Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu SR a Slovenskej akadémie vied, Výška grantu: 20 835 EUR/4 roky (2013-2016), Výsledok: Naše výsledky potvrdili význam génu ALDH1A ako znaku nádorových kmeňových buniek v kolorektálnom karcinóme. Boli sme schopní farmakologicky scitlivieť bunky pomocou
	List of projects of the principal	

	investigator in R&D in the domain of health	DEAB a tiež špecificky prostredníctvom génového silencovania s siRNA cielene proti ALDH1A1. Tento efekt závisel od bunkovej línie, každá testovaná bunková línia mala rozdielnú expresiu ALDH1A. Najnovšie experimenty ukazujú, že iné izoformy ALDH1A, najmä ALDH1A3 významne prispievajú k aldefluorovej pozitivite v rozličných typoch nádorov. Silencovanie pomocou ALDH1A3 siRNA len mierne zvýšilo citlivosť buniek HCT-116/eGFP. Tieto výsledky potvrdili, že izoforma ALDH1A3 má určitý vplyv na citlivosť nádorových buniek derivovaných z kolorektálneho karcinómu. VEGA 2/0124/17, Názov: Úloha ALDH1 v chemorezistencii nádorových buniek, Vedecká grantová agentúra Ministerstva školstva, vedy, výskumu a športu SR a Slovenskej akadémie vied, Výška grantu: 13126/2 roky (2017-2020), Výsledok: Na bunkových liniách odvodených od kolorektálneho adenokarcinómu HT-29, LS-180 a HCT-116 sme testovali IC50 pre diethyl aminobenzaldehyd (DEAB). Následne sme analyzovali kombináciu tohto inhibítora ALDH a chemoterapeutík používaných pri liečbe kolorektálneho adenokarcinómu. Porovnávali sme IC 50 parentálnych bunkových línií ako aj línie rezistentnej proti 5-fluorouracilu. Zavádzali sme metódu CRISPR, ktorou chceme nahradiť plánované silencovanie pomocou shRNA, pretože táto nová a progresívna metóda je veľmi vhodným nástrojom pri testovaní funkcie jednotlivých analyzovaných génov. S metódou CRISPR budeme pokračovať aj v nasledujúcom roku. VEGA 2/0130/13, Title: Reversion of chemoresistance of human cancer stem cells, Scientific Grant Agency of the Ministry of Education, science, research and sport of the Slovak Republic and the Slovak Academy of Sciences, budget: 20 835 EUR/4 years (2013-2016), Results: Our results confirm the significance of ALDH1A as CSC marker in colorectal carcinoma. We were able to chemosensitise the cells by pharmacological inhibition with DEAB and also by gene silencing with siRNA specific for ALDH1A1. However this effect depends on cell line and each cell line has different expression of ALDH1A. Recent experiments indicate that another ALDH1A isoform, ALDH1A3 significantly contributes to aldefluor positivity in different types of cancer. ALDH1A3 siRNA silencing slightly increased chemosensitivity of HCT-116/eGFP cells. These results confirm that ALDH1A3 has some influence on chemoresistance of colorectal carcinoma cells. VEGA 2/0124/17, Title: The role of ALDH1 in chemoresistance of cancer cells, Scientific Grant Agency of the Ministry of Education, science, research and sport of the Slovak Republic and the Slovak Academy of Sciences, budget: 13126/2 years (2017-2020), Results: We tested colorectal cancer cell lines HT-29, LS-180 and HCT-116 for IC50 of diethylaminobenzaldehyde (DEAB). Subsequently we analysed combination of this inhibitor of ALDH and chemotherapeutics used in the treatment of colorectal cancer. We compared IC50 of parental cell lines with 5-Fluorouracil chemoresistant cell line. We introduces new method CRISPR by which we would like to replace siRNA silencing by shRNA because this new and progressive method is very valuable tool for testing of the function of analysed genes. We will continue with CRISPR method also in the next year.
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	2
	Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	2
10	Celková citovanosť v SCI / ISI	260
	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	Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied
	Name of the Organization	Biomedical Research Center SAS
02	Skrátený názov	BMC SAV
	Abbreviation	BMC SAS
03	Adresa organizácie / Adress of the Organization	Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava
04	IČO / Organization Identification Number	50073869
05	Právna forma organizácie	Príspevková organizácia
	Legal form of the Organization	Contributory organisation
06	Sektor	SAV
	Sector	SAS
07	Platca DPH	nie
	VAT Payer	no
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
					00397865	800	50 400 350
					00397865	270	30 150 90
					00397865	270	0 200 70
					00397865	800	50 400 400
					00397865	540	0 270 270
					00397865	540	0 270 270
					50073869	800	50 400 400
					50073869	800	50 400 350
					50073869	800	50 400 350
					50073869	540	0 270 270
					50073869	540	0 270 270

VV-2018-P2.5			Zoznam riešiteľov
			List of Participants
02	Ostatní zamestnanci / Other staff	Celkový počet ostatných osôb	1
		Total number of other staff	
		Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách	300
		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	7000
		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:

II. onkologická klinika LFUK a klinika klinickej onkológie Národného onkologického ústavu má vovýskume nádorov z germinatívnych buniek dlhoročnú tradíciu, o čom svedčí publikačná činnosť jednotlivých pracovníkov tejto kliniky. II. onkologická klinika LFUK a NOÚ je jednou z dvoch hlavných referenčných centier pre liečbu vysoko-rizikových pacientov s GCTs, s komplexnými dlhoročnými skúsenosťami v oblasti klinického výskumu. Dlhoročná tradícia vo výskume GCTs s úzkou spoluprácou s I. onkologickou klinikou LFUK a OUSA, ako i ďalšími pracoviskami OUSA, Urologickou klinikou SZU a pracoviskami na Slovensku i v zahraničí s danou tematikou. II. Onkologická klinika LFUK a NOÚ má dlhoročnú skúsenosť s investigátorom iniciovanými klinickými štúdiami fázy II., a medzinárodnými klinickými štúdiami fázy III. V súlade s adekvátnou klinickou praxou. Spolupráca so zahraničnými expertnými centrami na TGCTs ako je Indiana University Cancer Center, Indianapolis, IN, USA, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA ako i s Inštitútom Gustave-Roussyho v oblasti klinického výskumu, epigenetických mechanizmov rezistencie u TGCT,

cirkulujúcich nádorových buniek a mikrometastatickej choroby, ako i s Ontario Cancer Institute, PMH/UHN, Canada v oblasti bioštatistiky.

Spoluriešitelia z Oddelenia molekulárnej onkológie Ústavu experimentálnej onkológie Biomedicínskeho centra SAV (ÚEO BMC SAV) majú s potrebnými technikami dlhoročné skúsenosti a sú plne schopní uskutočniť potrebné in vitro a in vivo experimenty. Prístrojové vybavenie potrebné na realizáciu projektu je dostupné na ÚEO BMC SAV: štandardné vybavenie na biochemickú analýzu, klonovanie, genetické modifikácie a molekulárnu biológiu, cykler na expresnú analýzu BIO-RAD CFX96, zavedené laboratórium pre bunkové kultúry s CO₂ inkubátormi, prístroj Incucyte Zoom™ FLR s modulom na kinetické zobrazovania fluorescenčne značených živých buniek, nukleofektor pre bunkové transfekcie, platničkový spektrofotometer Bio-RAD pre kolorimetrické merania, gradientový PCR prístroj, prístroj FluorISTAR a LumiSTAR Optima na odčítavanie fluorescencie a luminiscencie, fluorescenčný mikroskop Zeiss s aparátúrou na laserovú mikrodisekciu PALM MicroBeam, METAfer slide scanning platform na imunofluorescenciu, prietokový cytometer BD Canto II a FACS Aria s možnosťou fluorescenciou-aktivovaného sortovania buniek. Laboratória sú certifikované pre prácu s geneticky-modifikovanými organizmami. Biomedicínske centrum SAV prevádzkuje certifikovaný zverinec pre chov zvierat v sterilných podmienkach v individuálne ventilovaných klietkach a má podmienky pre prácu na zvieracích modeloch: s nu/nu nahými, SCID Beige aj NSG myšami vrátane chirurgických zákrokov uskutočnených s inhalačnou anestéziou. Zariadenie má povolenie pre prácu s ľudskými geneticky modifikovanými bunkovými líniami (stabilne značené fluorescenčné bunkové línie).

Anglická verzia / English version:

The II. Oncology Clinic of the Medical Faculty of Comenius University and the Department of Clinical Oncology of the National Oncology Institute have a long tradition in the research of testicular germ cell tumors, as evidenced by the publication history of the individual staff of this clinic. The II. Oncology Clinic of LFUK and NCI is one of the two main reference centers for the treatment of high-risk patients with TGCTs with comprehensive cancer care and long-term experience in the field of clinical research. Long-standing tradition in TGCTs research with close cooperation with the First Oncology Clinic of LFUK and OUSA, as well as other OUSA workplaces, Urological Clinic of SZU and workplaces in Slovakia and abroad on the topic. II. Oncology Clinic of LFUK and NOU has many years of experience with Phase II and Phase III international clinical trials in accordance with good clinical practice. The institute has ongoing long-lasting collaboration with international expert centers for TGCTs such as the Indiana University Cancer Center, Indianapolis, IN, USA, University of Texas, MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA, as well as with Gustav-Roussy's Clinical Research focusing on epigenetic resistance mechanisms at TGCT, circulating tumor cells and micrometastatic disease, as well as the Ontario Cancer Institute, PMH / UHN, Canada in the field of biostatistics.

The co-investigators from the Molecular Oncology Department of the Cancer research Institute of the Biomedical Research Center of SAS (UEO BMC SAV) have many years of experience with the required techniques and they are fully capable of performing the necessary in vitro and in vivo experiments. Infrastructure required to implement the project is available at BMC SAV: standard equipment for biochemical analysis, cloning, genetic modifications and molecular biology, BIO-RAD CFX96 cycler, established laboratory for cell cultures with CO₂ incubators, Incucyte Zoom™ FLR with a module for kinetic imaging of fluorescence-labeled living cells, a cell transfection nucleofector, a Bio-RAD plate reader for colorimetric measurements, a gradient PCR instrument, a FluorISTAR and LumiSTAR Optima fluorescence and luminescence reader, a Zeiss fluorescence microscope with a PALM MicroBeam laser microdissection, a METAfer slide scanning platform for immunofluorescence analysis, BD Canto II flow cytometer and FACS Aria with the possibility of fluorescence-activated cell sorting. Laboratories are certified for the work with genetically modified organisms. The Biomedical Research Center SAV operates a certified mouse breeding facility in sterile conditions in individually ventilated cages and has conditions for work on animal models: nude / nude, SCID Beige and NSG mice, including approved surgical procedures performed with inhalation anesthesia. The facility is licensed to work with human genetically modified cell lines (stably labeled fluorescent cell lines).

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	2018/39-LFUK-13
Názov projektu	Prekonanie rezistencie voči cisplatine u refraktérnych testikulárnych nádorov zo zárodočných buniek prostredníctvom terapie nasmerovanej voči markerom nádorových kmeňových buniek
Project Title	Therapeutic targeting of cancer <u>stem</u> cell <u>mar</u> kers circumventing cisplatin <u>re</u> sistance in testicular germ cell <u>tum</u> ors
Akronym projektu	SMaRT
Acronym of the Project	SMaRT

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project Charter
A	Východisková situácia Testikulárne nádory zo zárodočných buniek (TGCT) patria k najčastejším solídnym nádorom u mladých mužov vo veku 20-40 rokov [Siegel a kol., CA Cancer J Clin 2016, 66(1):7-30.]. Hoci Incidencia tohto ochorenia má na Slovensku vzostupný trend (9,4/100 000) [Safei Diba a kol., Incidencia zhubných nádorov v v Slovenskej republike. Národný onkologický register SR. NCZI. Bratislava 2014, str. 23], vďaka výnimočnej citlivosti TGCT na chemoterapiu na báze cisplatiny tieto nádory predstavujú jednu z najlepšie liečiteľných malignít, kedy dlhodobé prežívanie pacientov dosahuje viac ako 90%. Napriek tomu existuje skupina pacientov, ktorí po úvodnej chemoterapii relapsujú a len malú časť takýchto pacientov sa podarí zachrániť. Dôsledkom je populácia mladých zomierajúcich mužov, ktorí v priemere stratia až 5 dekád života [Mardiak J a kol., Neoplasma 2005; 52: 497-501, Kondagunta GV a kol., J Clin Oncol 2005; 23: 6549-6555].V prípade diseminovaných nádorov, u ktorých sa použitím štandardnej prvo-líniovej liečby nedosiahla kompletná remisia, sa pristupuje k chirurgickému odstráneniu reziduálnych mäs, resp. retroperitoneálnej disekcii lymfatických uzlín (RPLND). Resekované nádorové tkanivo predstavuje unikátny biologický materiál využiteľný na skúmanie mechanizmov asociovaných so zlyhaním chemoterapeutickej liečby. Na predklinický výskum chemorefraktérnych TGCT (rTGCT) je k dispozícii len obmedzený počet bunkových línií, a navyše štandardné adherentné kultúry nie vždy správne predikujú odpovede in vivo. Implantovanie kúska čerstvého nádorového tkaniva imunosuprimované myši predstavuje možnosť pripraviť xenografty odvodené z patientskych nádorových

	vzoriek (PDX) ako fyziologicky relevantné modely[Lai a kol., Journal of Hematology & Oncology 2017, 10(1):106]. Tento postup namnoží materiál od pacienta pri zachovaní biologických vlastností nádoru a umožňuje nielen výskum mechanizmu chemorezistencie, ale aj testovanie účinnosti liečiv in vivo na takzvaných patientskych avataroch. Existuje veľmi málo informácií o expanzii PDX z chemorefraktérnych nádorov semenníkov alebo RPLND, aj keď tieto modely sú naliehavo potrebné na hľadanie nových biomarkerov a účinnej kombinácie liekov na prekonanie rezistencie u pacientov s rTGCT [Kalavska a kol., Curr Cancer Drug Targets, 2018, v tlači]. Chemorezistencia vrátane rezistencie na cisplatinu je u mnohých typov nádorov asociovaná aj s prítomnosťou subpopulácie nádorových kmeňových buniek (CSC), ktoré exprimujú špecifické znaky ak napríklad enzým aldehyddehydrogenáza (ALDH), proteín mnohopočetnej liekov aj rezistencie ABCG2 alebo promínin CD133 [Ferreira a kol., Drug Resist Updat. 2016, 24:34-54]. Kľúčové molekulárne kroky zodpovedné za reguláciu chemorezistencie u tejto subpopulácie nádorových buniek nie sú ešte úplne objasnené, avšak prispieva k nej špecifická aktivácia signálnych dráh PI3K/AKT, WNT, NOTCH a NF-κB [Holohan a kol., Nat Rev Cancer. 2013 Oct;13(10):714-26]. Na modeli nemalobunkového karcinómu pľúc sa podarilo ukázať, že farmakologickou inhibíciou ALDH sa dá zvrátiť rezistencia na cisplatinu [McDonagh a kol., Oncotarget 2017, 8(42):72544-72563, McDonagh a kol., Cancer Lett. 2018, 428:117-126]. Na intervenciu s markermi CSC sa dá využiť aj genetická metóda CRISPR/Cas, ktorá umožňuje natrvalo vyradiť expresiu mRNA pre konkrétny marker [Ford a kol., J Mol Biol. 2018, S0022-2836(18)30663-6]. Včlenením krátkeho úseku DNA do genómu nádorových buniek sa v mieste otvoreného čítacieho rámca preruší transkripcia a následná translácia. Ide o trvalý efekt vyradenia génu (knockout), ktoré umožňuje mechanistické štúdie asociácie daného markera s chemorezistenciou. Na inhibíciu cieľovej molekuly v nádorových bunkách je alternatívne možné využitie malých interferujúcich siRNA. Táto technológia umožňuje napríklad zníženie expresie konkrétnej izoformy ALDH, ktoré nie je možné dosiahnuť farmakologicky [Kozovska a kol., BMC Cancer 2018, 18(1):656]. Krátke syntetické úseky siRNA v cytoplazme špecificky „vychytávajú“ mRNA, vznikne dvojvláknová dsRNA, ktorá sa degraduje avýsledkom je vymiznutie príslušnej mRNA a neprítomnosť funkčného proteínu. Pacienti s rTGCT, u ktorých nebola ani po podaní vysokodávkovej chemoterapie, príp. druhej línie tzv. záchrannej liečby, dosiahnutá remisia, majú zlú prognózu a väčšina z nich v dôsledku ochorenia zomiera [Kollmannsberger a kol., Cancer 2006, 106(6):1217-26]. V súčasnosti sa preto záujem odbornej verejnosti sústreďuje na bližšie objasnenie nových mechanizmov zahrnutých v odpovedi nádorovej bunky na chemoterapiu na báze cisplatiny a hľadanie efektívnych liečebných modalít pre rTGCT [Oechsle a kol., Eur Urol 60(4): 850-5, 2011, Hanna & Einhorn, N Engl J Med 2014; 371: 2342].
Background Situation	Testicular germ cell tumors (TGCT) represent the most common solid tumors in young men aged 20-40 [Siegel et al., CA Cancer J Clin 2016, 66 (1): 7-30.]. Although the incidence of this disease has an increasing trend in Slovakia (9,4 cases /100,000) [SafeiDiba et al.,

	Incidence of Malignant Tumors in the Slovak Republic. National Cancer Register. NHIC. Bratislava 2014, p. 23], due to the exceptional sensitivity of TGCT to cisplatin-based chemotherapy, these tumors are one of the best curable malignancies where the long-term survival of patients reaches more than 90%. However, there is a group of patients who relapse after initial chemotherapy and only a small proportion of these patients can be cured. As a consequence, there is a population of dying young men who, on average, lose up to 5 decades of life [Mardiak J et al., Neoplasma 2005; 52: 497-501, Kondagunta GV et al., J ClinOncol 2005; 23: 6549-6555]. In the case of disseminated tumors, where full remission was not achieved using standard first-line treatment, residual tumor mass is surgically removed, or retroperitoneal lymph node dissection (RPLND) performed. The resected tumor tissue represents a unique biological material useful for investigating mechanisms associated with the failure of chemotherapy treatment. There is only a limited number of cell lines available for preclinical TGCT (rTGCT) chemotherapy studies, and in addition, standard adherent cultures do not always correctly predict responses in vivo. Implanting a piece of fresh tumor tissue into immunosuppressed mice provides an opportunity to prepare patient-derived xenografts (PDX) as physiologically relevant models [Lai et al., Journal of Hematology & Oncology 2017, 10 (1): 106]. This procedure expands the material from the patient while preserving the biological properties of the tumor. This approach allows the research of the chemoresistance mechanism and in vivo drug testing on the so-called patient „avatars“. There is very little information about the expansion of PDX from refractory TGCT or RPLND, although these models are urgently needed to find new biomarkers and an effective combination of drugs to circumvent the chemoresistance in rTGCT patients [Kalavska et al., Curr Cancer Drug Targets, 2018, print]. Drug resistance, including cisplatin resistance, is frequently associated with the presence of a tumor cell subpopulation of cancer stem cells (CSC) that express specific markers such as enzyme aldehyde dehydrogenase (ALDH), multidrug resistance protein ABCG2 or prominin CD133 [Ferreira et al., Drug Resist updat. 2016, 24: 34-54]. The key molecular steps responsible for regulating chemoresistance in this subpopulation of tumor cells are not yet fully elucidated, but specific activation of the PI3K AKT, WNT, NOTCH and NF-κB signaling pathways contributed to the chemoresistance phenotype [Holohan et al., Nat Rev Cancer. 2013 Oct; 13 (10): 714-26]. In the non-small cell lung carcinoma model, it has been shown that by pharmacological inhibition of ALDH, cisplatin resistance can be reversed [McDonagh et al., Oncotarget 2017, 8 (42): 72544-72563, McDonagh et al., Cancer Lett. 2018, 428: 117-126]. In order to intervene with the expression of the CSC marker, the CRISPR/Cas genetic method can be used to permanently knockout the expression of a protein in question [Ford et al., J. Mol Biol. 2018, S0022-2836 (18) 30663-6]. By incorporating a short DNA sequence into the genome into the open reading frame of tumor cells, transcription and subsequent translation are interrupted. Permanent knockout effect allows for mechanistic studies of association of a given marker with chemoresistance. In order to inhibit the target molecule in tumor cells, it is possible to use small interfering siRNAs technology. This technology temporarily reduces the expression of a particular ALDH
--	--

		isoform that cannot be achieved pharmacologically [Kozovska et al., BMC Cancer 2018, 18 (1): 656]. Short synthetic siRNA segments in the cytoplasm specifically bind mRNA to produce a double-stranded dsRNA that is degraded resulting in the disappearance of the mRNA and the absence of a functional protein. Patients with rTGCT who did not achieve remission either after high-dose chemotherapy, or eventually the second line salvage treatment, have a poor prognosis, and most of them die due to the disease [Kollmannsberger et al., Cancer 2006, 106 (6): 1217-26]. At present, the interest of the medical community is focused on clarifying the new mechanisms involved in the response of the tumor cells to cisplatin-based chemotherapy and unravelling novel effective treatment modalities for rTGCT [Oechsle et al., EurUrol 60(4): 850-5, 2011, Hanna & Einhorn, N Engl J Med 2014; 371: 2342].
B	Ciele projektu	
	Objectives of the Project	
C	Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku	Náš zámer priamo nadväzuje na oblasti podporované v onkologickom výskume v tejto konkrétnej výzve, pretože prispieva ku stanovenému hlavnému trendu „Lieky na inovatívnu liečbu...“. Projekt si kladie za cieľ identifikovať lieky a liečivé prípravky pre humánne použitie, využívané v liečbe v kontexte chorôb s najvyššou mierou morbidity a mortality (onkologické choroby) a získať výsledky predklinického a klinického testovania pre vývoj nových liečiv využívaných v liečbe v kontexte chorôb s najvyššou mierou morbidity a mortality (onkologické choroby). Projekt priamo prispieva aj ku hlavnému trendu „Inovatívne diagnostické a terapeutické postupy a produkty personalizovanej/precíznej medicíny“, nakoľko unikátny model patientskych xenograftov priamo prispieva ku okruhu technológií a produktov pre identifikáciu nových biomarkerov chorôb s najvyššou mierou morbidity a mortality (onkologické choroby).
	Relevance to the supported priority area(s) for the current year	Our objectives are directly linked to the areas supported in oncology research in this particular project call for proposals as it contributes to the defined major trend "Innovative Medicines". The aim of the project is to identify medicinal products and medicinal products for human use used in the treatment of diseases with the highest rates of morbidity and mortality (oncological diseases) and to obtain results of preclinical and clinical testing for the development of new drugs used in treatment in the context of the most severe diseases morbidity and mortality (oncological diseases). The project also directly contributes to the major area "Innovative Diagnostic and Therapeutic Practices and Personalized / Precision Medicine products", because a unique model of patient xenografts directly contributes to a range of technologies and products for identifying new biomarkers of the diseases with the highest morbidity and mortality rates.
D	Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax	
	Potential impact of your results for the clinical practice	

E	Vedecko-technologická excelentnosť	
	Scientific and Technological Excellence	
F	Inovatívnosť projektu	
	The Project Innovation	
G	Pracovné činnosti (aktivity a časový harmonogram)	
	Work Activities (activities and time schedule)	
H	Výsledky projektu	Výsledky prvej etapy riešenia projektu budú vyhodnotené a spracované do publikácie do konca roku 2019. Spoluriešitelia projektu pripraví po ukončení prvej etapy prezentáciu výsledkov na seminári pracoviska Jednotky translačného výskumu a II. onkologickej kliniky LF UK a NOU ako aj na ÚEO BMC SAV a na medzinárodných konferenciách. Po ukončení druhej a tretej etapy projektu budú dáta spracované, vyhodnotené a zaslané do publikácie. Získané výsledky môžu viesť k nadviazaniu medzinárodnej spolupráce a príprave ďalších výskumných projektov s translačným potenciálom.
	Project Results	The results of the first stage of the project will be evaluated and assembled into publication by the end of 2019. The project co-investigators will prepare the presentation of the results at the seminar of the Translational Research Unit NCI and II. Oncology Clinic of the Medical Faculty of Comenius University, as well as at the seminar at ÚEO BMC SAS and at international conferences. After the completion of the second and third stages of the project, the data will be processed, evaluated and published in international peer review journal(s). The results obtained can lead to international co-operation and the preparation of other research projects with translational potential.
I	Prínosy projektu	
	Project Benefits	
J	Iné realizované projekty v danej oblasti	Číslo projektu: VEGA 1/0043/18 . Názov: Využitie modelových systémov pre štúdium mechanizmov rezistencie asociovaných so zlyhaním chemoterapeutickej liečby u pacientov s testikulárnymi nádormi zo zárodočných buniek. Zodpovedný riešiteľ: Stručný popis: Cieľom tohto projektu je zavedenie experimentálneho in vitro modelu TGCTs, vytvorenie a charakterizácia xenograft modelu testikulárných nádorov zo zárodočných buniek, separácia a následná in vitro kultivácia cirkulujúcich nádorových buniek izolovaných od pacientov s TGCTs ako aj zavedenie metodiky post-transkripčného utlmenia exprese kandidátnych génov vo vyššie uvedených modelových systémoch. Použité postupy nám umožnia bližšie objasniť mechanizmy zahrnuté v odpovedi nádorovej bunky na

	podávané chemoterapeutikum a následne tak determinovať a validovať mechanizmy a biomarkery asociované so zlyhaním liečby. Celkový rozpočet: 39 000 Eur Termín realizácie: január 2018 – december 2020 Číslo projektu: APVV-15-0086. Názov: Identifikácia biomarkerov asociovaných s neskorou toxicitou chemoterapie u germinatívnych nádorov testis. Zodpovedný riešiteľ: Stručný popis: Pacienti vyliečení z testikulárnych nádorov z germinatívnych buniek (TGCTs), dosahujú trvalú kompletnú remisiu vďaka multimodálnej liečbe, vrátane chemoterapie na báze cisplatiny. Výnimočné prežívanie v trvaní niekoľkých dekád je často poznačené morbiditou súvisiacou s neskorou toxicitou chemoterapie. Početné štúdie opísali riziko vzniku sekundárnych malignít, kardiovaskulárnych ochorení, neurotoxicity, nefrotoxicity, pľúcnej toxicity, hypogonadizmu, infertility, psychologických behaviorálnych a kognitívnych ochorení. Neskorá toxicita negatívne ovplyvňuje kvalitu života preživších a môže sa podieľať na zvyšovaní mortality v tejto populácii. Doposiaľ známe dáta naznačujú, že je potrebný ďalší výskum so zameraním sa na poznávanie vzťahov medzi neskorou toxicitou a klinickými, biochemickými a genetickými biomarkermi. Ukazuje sa, že systematická fyzická aktivita má priaznivé účinky na kardiovaskulárnu a svalovú funkciu v bežnej populácii, avšak jej efekt u pacientov vyliečených z TGCTs chemoterapiou nie je preskúmaný. Podľa našich poznatkov ide o prvú translačnú štúdiu s intervenčným tréningovým programom u pacientov vyliečených z TGCTs a očakávame, že jej výsledky prinesú významné klinické benefity. Celkový rozpočet: 236 790 EUR Termín realizácie: 01.07.2016 – 30.06.2020 Číslo projektu: APVV-0016-11 Názov: Identifikácia biomarkerov asociovaných s rezistenciou na chemoterapiu u testikulárnych nádorov z germinatívnych buniek (TGCTs). Zodpovedný riešiteľ: Stručný popis: Cieľom riešeného projektu bola identifikácia biomarkerov spojených so zlyhaním štandardnej liečby, vytvorenie tkanivovej banky nádorov semeníkov, ako i skúmanie mechanizmov opravy DNA v súvislosti s rezistenciou na liečbu. V rámci nášho projektu sa nám podarilo identifikovať viacero nových biomarkerov spojených s chemorezistenciou, asociovaných s klinicko-patologickými charakteristikami nádoru, toxicitou chemoterapie a prognózou pacientov. Najdôležitejšími z nich sú karboanhydráza CAIX, cytokínový profil, proteín FBN1 a predovšetkým proteín PDL1 a proteín PARP, ktoré zároveň predstavujú aj potenciálne terapeutické ciele pri TGCTs. Priamym výstupom projektu do klinickej praxe je zahájenie klinickej štúdie fázy II s cieľom využiť inhibíciu PARP proteínu v liečbe refraktérnych TGCTs, ako i rozbehnutie prác na iniciácii ďalšej klinickej štúdie fázy II zameranej na inhibíciu PD-L1 u refraktérnych TGCTs. FBN1 proteín bol identifikovaný ako nový marker intratubulárnej germinatívnej neoplázie s potenciálnym využitím v histopatologickej diagnostike. Vytvorenie tkanivovej banky TGCTs dáva aj do budúcnosti možnosť rýchlej validácie kandidátnych biomarkerov pri TGCTs. Identifikované zmeny v účinnosti opravy DNA u refraktérnych TGCTs môžu prispieť k lepšiemu poznaniu mechanizmu ich rezistencie s následným využitím pri príprave nových klinických štúdií založených na použití inhibítorov špecifických proteínov/enzýmov opravy DNA.
--	--

		Celkový rozpočet: 170 000 EUR Termín realizácie: 07/2012 – 12/2015 Číslo projektu: GrantUK/470/2012 Názov: Prognostický a prediktívny význam Tau proteínu u testikulárnych nádorov z germinatívnych buniek. Zodpovedný riešiteľ: Stručný popis: Nádory z germinatívnych buniek (GCT) predstavujú skupinu ochorení s vysokou mierou vyliečiteľnosti. Napriek tomu existujú pacienti s primárne nepriaznivou odpoveďou na liečbu alebo s recidívou ochorenia, u ktorých je dlhodobé prežitie po nasledujúcej chemoterapii znížené na 5%. Vďaka známym poznatkom o efektívite taxánov u pacientov s GCTs je potrebné identifikovať prediktívne a prognostické faktory, ktoré by pomohli stratifikovať liečebný proces a zvýšiť jeho efektivitu. Poznáme dáta viacerých štúdií hodnotiacich expresiu proteínu tau u karcinómu prsníka s koreláciou k liečebnej odpovedi pri liečbe taxánmi. Tieto ukazujú sľubné závery kde tau proteín nadobúda prognostický a prediktívny význam. Podľa našich poznatkov ide o prvú štúdiu, ktorej cieľom je stanoviť expresiu proteínu Tau u GCT ako i jeho prognostický a prediktívny význam. Číslo projektu: Vega 2/0124/17 Názov: Úloha ALDH1 v chemorezistencii nádorových buniek. Zodpovedný riešiteľ: Stručný popis: Projekt je zameraný na štúdium úlohy enzýmu aldehyddehydrogenáza 1 (ALDH1) na chemorezistenciu a kmeňovosť nádorových buniek. Využijeme bunkové línie odvodené od ľudského kolorektálneho karcinómu, z nich odvodené rezistentné bunkové línie ako aj vzorky získané od onkologických pacientov. Zameriame sa na nádorové kmeňové bunky, ktoré sa vyznačujú vyššou chemorezistenciou a sú vo veľkej miere zodpovedné za zlyhanie chemoterapie. V populácii nádorových buniek tvoria 1-10% v závislosti od bunkovej línie a podmienok kultivácie. Využijeme imunomagnetickú separáciu alebo sortovanie na základe fluorescencie (FACS) na oddelenie študovanej populácie u ktorej budeme analyzovať expresný profil a porovnáme ho so zvyšnou časťou buniek. Expresiu génov ALDH1A1 a ALDH1A3, ktoré vplývajú na rezistenciu nádorových buniek, budeme špecificky inhibovať pomocou siRNA a/alebo shRNA. Celkový rozpočet: 26 252 EUR Termín realizácie: 2017 - 2020
--	--	--

Other Projects implemented in this area	Project number: VEGA 1/0043/18. Title: Using the appropriate model systems to study mechanisms of resistance associated with failure to standard treatment regimen in testicular germ cell tumours. Principal investigator: Brief description: The aim of the project is to establish an in vitro model of TGCTs, generate and characterize a xenograft model of TGCTs, separate and in vitro cultivate circulating tumor cells isolated from TGCTs patients as well as to establish a methodology of post-transcription gene silencing in abovementioned model systems. Such methodology gives us a better understanding of mechanisms implicated in cancer cell response to chemotherapy and consequent identification of biomarkers associated with standard therapy failure. Total budget: 39 000 Eur Implementation: january 2018 – december 2020 Project number: APVV-15-0086. Title: Identification of biomarkers associated with late toxicity of chemotherapy in testicular germ cell tumors. Principal investigator: Brief description: Testicular germ-cell tumor (TGCTs) survivors are men cured from TGCTs with multimodality treatment including cisplatin based chemotherapy. Extraordinary survival with duration for several decades is often stigmatised by morbidity associated with late toxicity of chemotherapy. Number of studies report secondary malignancies, cardiovascular disease, neurotoxicity, nephrotoxicity, pulmonary toxicity, hypogonadism, infertility, psychological, behavioral and cognitive disorders. These late toxicities negatively influence quality of survivors lives and may be contributing factor on increasing mortality in this population. The data suggest that further research in this area is needed and associations with clinical, biochemical and genetic biomarkers need to be identified. Systematic physical activity is shown to have positive effects on cardiopulmonary and muscle function in general population but effects in TGCT survivors remain to be explored. This is first translational study with excersise-intervention program conducted in TGCT survivorship research and strongly benefical clinical outcome is expected. Total budget: 236 790 EUR Implementation: 01.07.2016 – 30.06.2020 Project number: APVV-0016-11 Title: Identification of biomarkers associated with resistance to chemotherapy in testicular germ cell tumors (TGCTs). Principal investigator: Brief description: In our project, we have identified several new biomarkers associated with chemoresistance, associated with clinicopathological characteristics, toxicity of chemotherapy and prognosis of patients. The most important of them are carbonic anhydrase CAIX, cytokine profile, protein FBN1 and especially protein PD-L1 and PARP protein, which constitute a potential new therapeutic targets for TGCTs. Direct output of the project into clinical practice is to commence clinical phase II in order to use PARP inhibitors in the treatment of refractory TGCTs as well as start-up works on the initiation of further Phase II trial aimed to inhibit PD-L1 in refractory TGCTs. FBN1 protein was identified as a new marker of intratubular germ -cell neoplasia with potential use in histopathological diagnosis. Creating a tissue bank of TGCTs also gives the possibility of future
--	--

		rapid validation of candidate biomarkers in TGCTs. Identified changes in the efficiency of DNA repair in refractory TGCTs can contribute to a better understanding of the mechanisms of resistance to their subsequent use in the preparation of new clinical trials based on the use of inhibitors of specific proteins / enzymes repair DNA. Total budget: 170 000 EUR Implementation: 07/2012 – 12/2015 Project number: GrantUK/470/2012 Title: Prognostic and predictive importance of Tau protein in testicular germ cell tumors Zodpovedný riešiteľ: Brief description: Germ cell tumors (GCTs) represent a group of diseases with a high degree of curability. However, there are patients with a primary poor response to treatment or recurrence of the disease in whom long-term survival is reduced to 5% after the next chemotherapy. Knowledge of taxane effectiveness in patients with GCTs led to identifying of predictive and prognostic factors that may play role in better stratification of the treatment process and increase its effectiveness. There are several studies published the data evaluating tau protein expression in breast cancer and its correlation to the treatment response. These show promising results where tau protein gains prognostic and predictive significance. According to our best knowledge, this is the first study to determine the Tau protein expression in GCT as well as its prognostic and predictive value. Project number: Vega 2/0124/17 Title: The role of ALDH1 in chemoresistance of cancer cells Principal investigator: Brief description: The project is focused to study the role of the enzyme aldehyde dehydrogenase 1 (ALDH1) in chemorezistence and stemness of cancer cells. We will use human colorectal cancer cell lines, chemoresistant cell lines derived from these parental lines as well as samples obtained from cancer patients. We focus on cancer stem cells that are characterized by higher chemorezistance and are associated with the chemotherapy failure. In the population of tumor cells, they represent 1-10% depending on cell line and culture conditions. We will use immunomagnetic separation or fluorescence sorting (FACS) to separate the studied population of cancer cells. Analysis of the expression profile will be realized. Expression of the ALDH1A1 and ALDH1A3 genes will be specifically inhibited by siRNA and / or shRNA. Total budget: 26 252 EUR Implementation: 2017 - 2020
K	Analýza rizík	
	Risk Analysis	

L	Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva	Pri realizácii projektu sa dá očakávať vznik patentu
	If patent protection foreseen? Your statement on the issue of intellectual property.	When accomplishing project goals, we can anticipate patent creation
M	Informovanosť	Diseminácia výsledkov projektu bude zabezpečená publikovaním vedeckých výsledkov experimentálnej práce získaných v rámci projektu v impaktovaných medzinárodných periodikách, predbežne plánujeme publikovanie minimálne dvoch prác v časopisoch s vysokým impaktom. Predpokladáme, že výstupom projektu bude návrh klinickej štúdie s inovatívnou kombináciou liečiv. Počas riešenia projektu predpokladáme prezentáciu výsledkov vo forme prednášok na medzinárodných konferenciách venovaných problematike chemorezistencie a nádorovej biológie, vrátane prezentácie na domácich podujatiach (Bratislavské onkologické dni, Dni mladých onkológov apod.). V rámci popularizačných aktivít budeme verejnosť informovať o výsledkoch a význame pre onkologických pacientov formou popularizačných článkov a rozhovorov pre printové a internetové médiá a na webových stránkach riešiteľských organizácií.
	Awareness	The dissemination of the project results will be done by publishing the scientific results of experimental work gained within the project in high impact peer reviewed international journals, we are planning to publish at least two papers as a project outcome. We assume that another outcome of the project will be a proposal for a clinical study with an innovative drug combination. We plan to present the results in the form of lectures at international conferences focusing on chemoresistance mechanisms and tumor biology, including presentations at national meeting (Bratislava Oncology Days, Young Oncologists' Days, etc.). In the framework of popularization activities, we will inform the public about the outcomes and significance of the research for the cancer patients in the form of popularizing articles and interviews for print and Internet media, and on the websites of research organizations.

VV-2018-R-EK	V prípade potreby efektívna spolupráca s Etickou komisiou
	When necessary the effective cooperation with Ethics Committee
Slovenská verzia / Slovak version:	Táto translačná štúdia bude schválená Etickou komisiou Národného onkologického ústavu SR. Postupy na zvieratách sa budú vykonávať v schválenom chovnom zariadení Biomedicínskeho centra SAV (reg. číslo SK PC 14011) po schválení Etickou komisiou a Štátnou veterinárnou a potravinovou správou Slovenskej republiky, registračné číslo Ro-1030/18-221, v súlade so smernicou Európskeho parlamentu a Rady 2010/63 / EÚ a nariadením č.377/2012 o ochrane zvierat používaných na vedecké účely

Anglická verzia / English version:

This translation study will be approved by the Ethics Committee of the National Cancer Institute.

The animal procedures will be carried out at the approved breeding facility of the Biomedical Research Center SAS (Reg. No. PC 14011) after approval by the Ethics Committee and the State Veterinary and Food Administration of the Slovak Republic, registration number Ro-1030/18-221, in accordance with the Directive of the European Parliament and Council Directive 2010/63 / EU and Regulation No 377/2012 on the protection of animals used for scientific purposes.

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	2018/39-LFUK-13	Žiadateľ / Applicant	Lekárska fakulta Univerzity Komenského v Bratislave
Názov projektu / Project title	Prekonanie rezistencie voči cisplatine u refraktérnych testikulárnych nádorov zo zárodočných buniek prostredníctvom terapie	Zodpovedný riešiteľ / Principal investigator	
Akronym projektu / Acronym of the project	SMaRT	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	
600	Bežné výdavky / Current expenditure													
610 000	Mzdy / Payroll	1 864,00 €		1 864,00 €		15 360,00 €		15 366,00 €		15 360,00 €		15 365,00 €		
620 000	Povinné odvody / Statutory deductions	656,00 €		656,00 €		5 408,83 €		5 408,83 €		5 408,48 €		5 408,48 €		
	Osobné výdavky spolu / Personnel expenses	2 520,00 €		2 520,00 €		20 774,83 €		20 774,83 €		20 773,48 €		20 773,48 €		
631	Cestovné náhrady / Travel expenses													
631 001	Cestovné náhrady tuzemské / Travel expenses domestic	200,00 €	200,00 €		tematicky vhodné aktuálne tuzemské konferencie	200,00 €	200,00 €		tematicky vhodné aktuálne tuzemské konferencie	200,00 €	200,00 €		tematicky vhodné aktuálne tuzemské konferencie	
631 002	Cestovné náhrady zahraničné / Travel expenses abroad	0,00 €	0,00 €			1 900,00 €	1 900,00 €		aktívna účasť na konferencii-prezentácia výsledkov formou prednášky/posteru	1 900,00 €	1 900,00 €		aktívna účasť na konferencii-prezentácia výsledkov formou prednášky/posteru	
632	Energie, voda a telekomunikácie / Energy, Water and Telecommunications													
632 001	Energie / Energy	2 300,00 €	2 300,00 €		Náklady súvisiace s realizáciou projektu	2 300,00 €	2 300,00 €		Náklady súvisiace s realizáciou projektu	2 300,00 €	2 300,00 €		Náklady súvisiace s realizáciou projektu	
632 003	Poštové služby / Postal services													
632 004	Komunikačná infraštruktúra / Communication infrastructure													
632 005	Telekomunikačné služby / Telecommunications services													
633	Materiál / Material													
633 001	Interiérové vybavenie / Interior equipment													
633 002	Výpočtová technika / Information technology													
633 004	Prevádzkové stroje a zariadenia / Operating machines and equipment													
633 006	Všeobecný materiál / General material					950,00 €	950,00 €		plasty - špičky, skúmavky, misky, kultivačné fľaše, mikrotitračné platničky	900,00 €	900,00 €		plasty - špičky, skúmavky, misky, kultivačné fľaše, mikrotitračné platničky	
633 007	Špeciálny materiál / Special material	9 650,00 €	9 650,00 €		protilátky na prietokovú cytometriu, western blot, imunoistochémiu;kity na stanovenie proliferácie, viability a cytotoxicity v 96-jamkovom platničkovom formáte fluorescenčné, luminiscenčné a kolorimetricky;Izolačné súpravy na imunomagnetickú separáciu bunkových subpopulácií (MACS systém) z tkanivových kultúr, z nádorov a iných tkanív in vivo;materiál na spracovanie xenograftov, parafín, formalín, etanol, kit na imunohistochemické farbenie	11 350,00 €	11 350,00 €		podstielka, strava, sterilný materiál pre laboratórne zvieratá;protilátky na prietokovú cytometriu, western blot;inhibitory špecificky inhibujúce zvolené gény, alebo dráhy;Patentované špeciálne platničky a reagentie na detekciu migrácie a invazivnosti na značené bunkové línie pre kinetické zobrazovanie pomocou prístroja Incucyte ZOOM;chemikálie na molekulárno-biologické analýzy (izolácia RNA, DNA), špeciálne reagentie na prácu s siRNA, molekulárne vektory, chemikálie na real time PCR a PCR	7 525,96 €	7 525,96 €		protilátky na prietokovú cytometriu, western blot,kultivačné médiá, rastové faktory, suplementy, ECM, matrigel;Súpravy na multiplexové analýzy , proteínové arrays, multiplexové kinázové arrays, expresné arrays	
633 008	Krv a krvné výrobky / Blood and blood products					890,00 €	890,00 €		Fetálne bovinné sérum	1 250,00 €	1 250,00 €		Fetálne bovinné sérum	
633 009	Literatúra / Literature	500,00 €	500,00 €		Knihy, učebnice, literatúra	0,00 €	0,00 €			0,00 €	0,00 €			

	Výdavky celkom / Total expenditure	43 120,00 €	40 600,00 €	2 520,00 €		56 324,83 €	35 550,00 €	20 774,83 €		47 149,44 €	26 375,96 €	20 773,48 €	
--	---------------------------------------	-------------	-------------	------------	--	-------------	-------------	-------------	--	-------------	-------------	-------------	--

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.

Celkové náklady na projekt	146 594,27 €
Požadovaná výška dotácie	102 525,96 €
Spolufinancovanie	44 068,31 €

|

|

[illegible]