

**ZMLUVA O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ KAPITOLY
MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY
č. 291/2018**

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: Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied

Sídlo: Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava

Štatutárny orgán: riaditeľka

IČO: 50073869

IBAN:

Osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa:

zodpovedná riešiteľka

(ďalej len „prijímateľ“)

Článok II

Predmet zmluvy

1. Poskytovateľ poskytuje účelovo určené finančné prostriedky na riešenie nižšie uvedeného projektu ako účelovú dotáciu (ďalej len „dotácia“) na podporu výskumu a vývoja podľa § 2 ods. 1 písm. a) zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „zákon č. 525/2010 Z. z.“). Na základe vyhlásenia verejnej výzvy poskytovateľom, uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva SR, na predkladanie žiadostí o poskytnutie dotácie v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja bol predložený projekt s názvom: **MikroRNA expresné profily na diskrimináciu endometrioidného a serózneho typu karcinómu endometria**, 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 **2018/45-SAV-4** 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 135 445,00 eur, z toho výška finančných prostriedkov poskytnutých prijímateľom na riešenie projektu je 47 185,00 eur. Poskytovateľ sa zaväzuje na účely projektu poskytnúť prijímateľovi dotáciu v celkovej výške 88 260,00 eur na obdobie realizácie projektu. Celkový rozpočet projektu je nemenný, s výnimkou zmien podľa čl. IV bodu 4 a čl. VII tejto zmluvy.
5. Dotácia je poskytnutá zo strany poskytovateľa na obdobie od nadobudnutia platnosti a účinnosti tejto zmluvy do dátumu uvedeného v projekte, najneskôr však do 31. marca 2021, vrátane finančných prostriedkov poskytnutých po 1. auguste príslušného rozpočtového roka, na ktorých použitie sa vzťahuje ustanovenie § 8 ods. 4 a 5 zákona č. 523/2004 Z. z. o rozpočtových pravidlách verejnej správy a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon č. 523/2004 Z. z.“).

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

Článok III

Práva a povinnosti prijímateľa dotácie

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

Článok IV

Podmienky poskytnutia dotácie

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

8. Správy, ktoré predkladá prijímateľ podľa bodu 6, 7 tohto článku, zasiela prijímateľ poskytovateľovi. Poskytovateľ má 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ na:

- a) schválenie správ,
- b) písomné vyžiadanie dodatočných a vysvetľujúcich podkladov a informácií, ktoré sú nevyhnutné pre schválenie správ od prijímateľa písomnou formou,
- c) písomné zamietnutie správ a požiadanie o predloženie nových správ písomnou formou,
- d) písomné požiadanie prijímateľa o zorganizovanie oponentského konania.

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

9. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. b), c) má prijímateľ 30 pracovných dní na predloženie požadovaných podkladov, informácií, resp. nových správ. Lehota 30 pracovných dní môže byť v odôvodniteľných prípadoch predĺžená na základe písomnej žiadosti prijímateľa a jej následného schválenia poskytovateľom pred uplynutím platnej lehoty.

10. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. d) alebo vnútorného auditu / finančnej kontroly sa doba hodnotenia predlžuje o čas, ktorý je nutný na realizáciu týchto aktivít.

11. V prípade vyžiadania si nových správ podľa bodu 8 písm. c) tohto článku sa pri ich hodnotení postupuje v súlade s bodom 8 tohto článku. Ak nastane opätovné zamietnutie správ, poskytovateľ má právo odstúpiť od zmluvy o poskytnutí dotácie a požadovať od prijímateľa vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov v plnej výške alebo len alikvotnú časť, ktorú stanoví poskytovateľ.

12. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom je prijímateľ povinný viesť na bežnom účte prijímateľa, osobitne zriadenom pre poskytnutú dotáciu v banke uvedenom v čl. I tejto zmluvy a to v inštitúcii, v ktorej si prijímateľ bežne vedie svoje účty. Právo disponovať s účtom a s prostriedkami vedenými na tomto účte má po celú dobu účinnosti tejto zmluvy prijímateľ. Prijímateľ je povinný bezodkladne písomne oznámiť poskytovateľovi všetky zmeny týkajúce sa účtu prijímateľa, s výnimkou účtovných obrátov na účte prijímateľa, o ktorých bude prijímateľ informovať poskytovateľa v rámci pravidelných finančných správ.

13. Po ukončení projektu (z dôvodu riadneho ukončenia projektu alebo z rozhodnutia poskytovateľa na základe odporúčania vedeckej rady) je prijímateľ povinný nevyčerpanú dotáciu vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy najneskôr do 30 kalendárnych dní od termínu riadneho ukončenia projektu alebo odo dňa odoslania písomného rozhodnutia poskytovateľa o ukončení projektu.

14. Všetky príjmy a výnosy z poskytnutých finančných prostriedkov poskytovateľa sú považované za príjem štátneho rozpočtu a prijímateľ je povinný ich vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v článku I. tejto zmluvy spolu s nevyčerpanými finančnými prostriedkami do termínu pravidelného ročného zúčtovania finančných prostriedkov.

Článok V

Podmienky použitia dotácie

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

Článok VI

Kontrola plnenia zmluvy a realizácie projektu

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

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

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

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

Článok VII

Zmeny podmienok zmluvy

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

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

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

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

Článok VIII

Správy, publicita

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

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

Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2018/45-SAV-4.“ 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 2018/45-SAV-4“, v prípade medzinárodnej spolupráce je možné použiť medzinárodne dohodnutú formu oznamu.

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

Článok IX

Zúčtovanie a vyúčtovanie dotácie

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

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

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

Článok X

Sankcie

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

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

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

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

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

Článok XI

Ukončenie zmluvného vzťahu

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

Článok XII

Vlastníctvo výsledkov projektu

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

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

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

Článok XIII

Záverečné ustanovenia

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

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

V Bratislave dňa ...

V Bratislave dňa ...

.....

.....

ministerka zdravotníctva

riaditeľka

poskytovateľ

prijímateľ

Vyplnený projekt

(Projektový formulár a Opisný formulár projektu)

Rozpočet projektu

(Celkový a podrobný rozpočet projektu)

PROJEKTOVÝ FORMULÁR
PROJECT REQUEST FORM

Príloha č. 3. 1. A.
Annex Nr. 3. 1. A.

VV-2018-P1		Základné informácie o projekte
		Basic information about the project
01	Identifikačné číslo projektu	2018/45-SAV-4
	Project ID	
02	Názov projektu	MikroRNA expresné profily na diskrimináciu endometrioidného a serózneho typu karcinómu endometria
	Project Title	Micro-RNA expression profiles for discrimination of endometrioid and serous types of endometrial cancer
03	Akronym projektu	MIR-ENDOM
	Acronym of the Project	MIR-ENDOM
04	Podporovaná oblasť zo schváleného zoznamu na daný rok	Inovatívne diagnostické a terapeutické postupy a produkty personalizovanej / precíznej medicíny, 1. Včasná, rýchla a validná diagnostika (Produkty používané na diagnostiku alebo monitoring stavu choroby pre laboratória, najmä molekulovú diagnostiku a patológiu vrátane nových laboratórnych prístrojov)
	Supported priority areas chosen from the approved list for a current year	Novel diagnostic and therapeutic strategies and products of personalized / precise medicine, 1. Early, fast and valid diagnosis (Products used in diagnosis or monitoring of disease state for laboratories, predominantly molecular diagnosis and pathology, including novel laboratory devices)
05	Súhrnná informácia o projekte	Karcinóm endometria patrí celosvetovo k najčastejším gynekologickým malignitám so stúpajúcou incidenciou a mortalitou, avšak pri včasnej diagnostike majú pacientky s endometrioidným typom nádoru veľmi priaznivú prognózu so 75%-ným prežitím. Klasifikácia endometriálnych karcinómov je založená na cytomorfológických kritériách, avšak súčasný trend personalizovanej terapie si vyžaduje identifikáciu nových molekulových markerov a novú taxonómiu vystihujúcu genetické a epigenetické alterácie. Genomické analýzy definovali rozdielne mutačné profily v histologických podtypoch a molekulárnych podskupinách, ale kritériá pre exaktnejšiu klasifikáciu sa nenaplnili. Vhodné riešenie by mohlo priniesť štúdium epigenetických alterácií, konkrétne nádorovo-špecifických expresných profilov mikroRNA. V predloženom projekte chceme vyselektovať špecifické expresné profily miRNA na odlišenie morfológicky definovaných endometrioidných a seróznych karcinómov endometria a tiež u endometrioidných karcinómov aj podľa rozdielneho stupňa diferenciácie. Vybrané expresné profily mikroRNA následne použijeme na charakterizáciu zriedkavejších karcinómov endometria. Po korelácii laboratórnych výsledkov s klinickými a histopatologickými údajmi pacientok posúdime klinické využitie selektívnych expresných profilov mikroRNA pre detailnejšiu molekulárnu klasifikáciu endometriálneho karcinómu.
	Lay Summary	Endometrial carcinoma (EC) belongs to the most common gynaecological malignancies with increasing incidence and mortality. However, regarding to early diagnosis the patients with endometrioid type of tumour enjoy the beneficial prognosis with 75% survival. The classification of EC is based on cytomorphological criteria; however, the actual trend in personalized therapy requests the identification of new molecular markers and taxonomy involving the genetic and epigenetic alterations. Genomic analyses defined the different mutation profiles in histological subtypes and molecular subgroups, but criteria for more exact classification were not fulfilled. The

		appropriate solution could bring the study of epigenetic alterations, namely the cancer specific expression profiles of microRNAs. In present project, we will select the specific microRNA expression profiles for discrimination of morphologically defined endometrioid and serous EC and also in endometrioid type between the stages of differentiation. Consequently, selected microRNA expression profiles will be used for characterization of rare EC types. Based on the correlation of laboratory results with clinical and histopathological data we will evaluate the clinical utility of selected microRNA expression profiles for more detail molecular classification of EC.
06	Ciele navrhovaného projektu	• Cieľom projektu je otestovať hypotézu, či vybrané expresné profily mikroRNA dokážu spoľahlivo odlíšiť histomorfologicky definované endometrioidné a serózne typy karcinómov endometria a endometrioidné low-grade a high-grade nádory. • Expresné profily tých mikroRNA, pri ktorých sme potvrdili hypotézu, vyšetríme aj v zriedkavejších nádoroch endometria, ako sú svetlobunkový karcinóm, mucinózny karcinóm a karcinosarkóm, pre presnejšiu molekulovú klasifikáciu. • Po korelácii laboratórnych výsledkov s klinickými a histopatologickými údajmi pacientok posúdime klinické využitie selektívnych expresných profilov mikroRNA pre molekulovú subklasifikáciu endometriálneho karcinómu, ktorá môže napomôcť pri výbere adjuvantnej terapie.
	Objectives of the Proposed Project	• Aim of the project is testing of hypothesis, whether the selected microRNA expression profiles can strictly discriminate the histomorphologically defined endometrioid and serous types of EC and endometrioid low- and high-grade tumours. • MicroRNA expression profiles, in which the hypothesis was confirmed, we will analyse also in rare types of EC, as clear cell and mucinous carcinomas and carcinosarcomas, for more precise molecular classification. • Based on the correlation of laboratory results with clinical and histopathological data, we will evaluate the clinical utility of selected microRNA expression profiles for molecular subclassification of EC that could help in choice of adjuvant therapy.
07	Začiatok riešenia projektu	12/2018
	Start of the Project	
08	Koniec riešenia projektu	12/2020
	End of the Project	
09	Žiadateľ	Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied / BMC SAV
	Applicant	Biomedical Research Center of the Slovak Academy of Sciences / BMC SAS
10	Zodpovedný riešiteľ	
	Principal Investigator	
11	Požadované finančné prostriedky z MZ SR (v EUR)	88 260
	Required Budget from the Ministry of Health (in EUR)	
12	Spolufinancovanie projektu (v EUR)	47 185
	Co-financing from other Resources (in EUR)	
13	Celkové náklady na projekt (v EUR)	135 445
	Total Project Budget (in EUR)	

	Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi
--	--

**PROJEKTOVÝ FORMULÁR
PROJECT REQUEST FORM**

Príloha č. 3. 1. A.
Annex Nr. 3. 1. A.

VV-2018-P2.1		Základné informácie o riešiteľských organizáciách
		Basic information about participating organization
Žiadateľ		
Applicant		
01	Názov organizácie	Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied
	Name of the organization	Biomedical Research Center of the Slovak Academy of Sciences
02	Skrátený názov	BMC SAV
	Abbreviation	BMC SAS
03	Adresa organizácie / Address of the Organization	Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava Slovensko / Slovakia
04	IČO / Organization Identification Number	50073869
05	Právna forma organizácie	príspevková organizácia
	Legal form of the Organization	allowance organization
06	Sektor	verejný
	Sector	public
07	Platca DPH	neplatca DPH / VAT non-payer
	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	
	E-mail	

		Basic information about the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	samostatný vedecký pracovník, vedúci pracovnej skupiny
	Funkcion; Position	Senior scientist, Head of Laboratory
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied Biomedical Research Center of the Slovak Academy of Sciences
	Address	Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava, Slovensko / Slovakia
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	vysokoškolské III. stupňa
	The highest achieved education	PhD. study
06	Odborná špecializácia	molekulová genetika, epigenetika, onkológia
	Professional Specialisation	Molecular genetics, Epigenetics, Oncology
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	Publikácie v časopisoch PubMed and ISI, citácie v databáze SCI (WOS) / Publications in journals PubMed and ISI, citations in database SCI (WOS) ADMA - JURKOVIČOVÁ, Dana - SMOLKOVÁ, Božena - MAGYERKOVÁ, M. - ŠESTÁKOVÁ, Zuzana - HORVÁTHOVÁ KAJABOVÁ, Viera - KULCSAR, L. - ZMETÁKOVÁ, Iveta - KALINKOVÁ, Lenka - KRIVULČÍK, Tomáš - KARABA, Marián - BENCA, Juraj - SEDLÁČKOVÁ, Tatiana - MINÁRIK, Gabriel - ČIERNA, Zuzana - DANIHEL, Ľudovít - MEGO, Michal - CHOVANEC, Miroslav - FRIDRICHOVÁ, Ivana. Down-regulation of traditional oncomiRs in plasma of breast cancer patients. In Oncotarget, 2017, vol. 8, no. 44, p. 77369-77384. (5.168 - IF2016). 1. Swellam, Menha; El Magdoub, Hekmut M.; Hassan, Naglaa M.; et al. – 2018 - CLINICAL BIOCHEMISTRY –VOL56 – P47. ADMA - SMOLKOVÁ, Božena - MEGO, Michal - HORVÁTHOVÁ KAJABOVÁ, Viera - ČIERNA, Zuzana - DANIHEL, Ľudovít - SEDLÁČKOVÁ, Tatiana - MINÁRIK, Gabriel - ZMETÁKOVÁ, Iveta - KRIVULČÍK, Tomáš - GRONESOVÁ, Paulína - KARABA, Marián - BENCA, Juraj - PINDAK, D. - MARDIAK, Jozef - REUBEN, J.M. - FRIDRICHOVÁ, Ivana. Expression of SOCS1 and CXCL12 proteins in primary breast cancer are associated with presence of circulating tumor cells in peripheral blood. In Translational Oncology, 2016, vol. 9, no. 3, p. 184-190. (3.077 - IF2015). 1. Zhang, Yan; Qu, Xin; Qu, Peng Peng. 2016-JOURNAL-OF-BUON-VOL21-P1491 2. Yadavalli, S.; Jayaram, S.; Manda, S. S.; et al. 2017-SCIENTIFIC-REPORTS-VOL7-ART.NO.43710 3. Jiang, Mengmeng; Zhang, Wen-wen; Liu, Pengpeng; et al. 2017-FRONTIERS-IN- IMMULOGY-VOL8-ART.NO.70 4. Gu, H.-Q., Zhang, Z.-B., Zhang, J.-W., (...), Xi, X.-W., He, Y.-Y. 2017-ARCHIVES-OF-GYNECOLOGY-AND-OBSTETRICS-VOL295-P987 5. Zhang, Y.; Wang, Z. -C.; Zhang, Z. -S.; et al. 2018 - EUROPEAN REVIEW FOR MEDICAL AND PHARMACOLOGICAL SCIENCES - VOL22 - P3719
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	

ADCA - MEGO, Michal - KARABA, Marian - MINÁRIK, Gabriel - BENCA, Juraj - SEDLÁČKOVÁ, Tatiana - TOTHOVÁ, Lubomira - VLKOVÁ, B. - ČIERNA, Zuzana - JANEGA, Pavol - LUHA, Ján - GRONESOVÁ, Paulína - PINDAK, Daniel - FRIDRICHOVÁ, Ivana - CELEC, Peter - REUBEN, James M. - CRISTOFANILLI, Massimo - MARDIAK, Jozef. Relationship between circulating tumor cells, blood, coagulation, and urokinase-plasminogen-activator system in early breast cancer patients. In Breast Journal, 2015, vol. 21, no. 2, p. 155-160. (1.411 - IF2014).

1. Liu, P., Wang, Y., Tong, L., Xu, Y., Zhang, W., Guo, Z., Ni, H. 2015- CANCER-CHEMOTHERAPY-AND-PHARMACOLOGY-VOL76-P1163
2. Annachiara Mitrungo Garth W. Tormoen Peter Kuhn Owen J.T. McCarty. 2015-BLOOD-REVIEWES-VOLx-P0
3. Hao, Wenrui; Friedman, Avner. 2016-PLOS-ONE-VOL11-P0
4. Choi, J.W., Yoon, K.-H., Yun, S.H. 2016-CANCER-RESEARCH-VOL76-P0
5. Mikkelsen, J., Matzen, S.H. 2016-INTERNATIONAL-JOURNAL-OF-SURGERY-CASE-REPORTS-VOL28-P0
6. Mitrugno, A., Tormoen, G.W., Kuhn, P., McCarty, O.J.T. 2016-BLOOD-REVIEWES-VOL30-P0
7. Savoy, C., Van Lieshout, R.J., Steiner, M. 2017- ACTA-PHYSIOLOGICA-VOL219-P715
8. Yang, Xiaojing; Ren, Hanru; Sun, Yi; et al. 2017- ONCOTARGET-VOL8-P25279.
9. Chen, X., Ding, C., Chang, Z., Liu, Z. 2017- JOURNAL-OF-INTERVENTIONAL-RADIOBIOLOGY-(CHINA)-VOL26-P1128.
10. Matsuo, Koji; Ross, Malcolm S.; Im, Dwight D.; et al. 2018- GYNECOLOGIC-ONCOLOGY-VOL148-P2727.

ADCA - FRIDRICHOVÁ, Ivana - SMOLKOVÁ, Božena - HORVÁTHOVÁ KAJABOVÁ, Viera - ZMETÁKOVÁ, Iveta - KRIVULČÍK, Tomáš - MEGO, Michal - ČIERNA, Zuzana - KARABA, Marián - BENCA, Juraj - PINDAK, Daniel - BOHÁČ, Martin - REPISKÁ, V. - DANIHEL, Ľudovít. CXCL12 and ADAM23 hypermethylation are associated with advanced breast cancers. In Translational research : The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 2015, vol. 165, no. 6, p. 717-730. (5.030 - IF2014).

1. Fu, Z.-C., Wang, F.-M., Cai, J.-M. 2015-MED-SCI-MONIT-VOL21-P1276
2. Fantony, J.J., Abern, M.R., Gopalakrishna, A., (...), Lance, R.S., Inman, B.A. 2015-UROLOGIC-ONCOLOGY:-SEMINARS-AND-ORIGINAL INVESTIGATIONS-VOL33-P3871
3. Wang Z, Sun J, Feng Y, Tian X, Wang B, Zhou Y. 2016-TUMOR-BIOLOGY-VOL14-P1
4. Zhou, D., Tang, W., Wang, W., (...), An, H.-X., Zhang, Y. 2016- PEERJ-VOL4-ART.NO.2203
5. Wang, S., Clarke, P.A.G., Davis, R., Mumuni, S., Kwabi-Addo, B. 2016-CYTOKINE-VOL86-P110
6. Girotra, S., Yeghiazaryan, K., Golubnitschaja, O. 2016- PERSONALIZED-MEDICINE-VOL13-P469
7. Wilson GJ, Hewit KD, Pallas KJ, Cairney CJ, Lee KM, Hansell CA, Stein T, Graham GJ. 2017-DEVELOPMENT-VOL144-P74
8. Zhang, Sijia; Wang, Yihan; Chen, Meijun; et al. 2017-SCIENTIFIC-REPORTS-VOL7- ART.NO.44033
9. Qian, D., Lu, Z., Xu, Q., (...), Miao, Y., Li, G. 2017-CANCER-LETTERS-VOL397-P43
10. Xu, Y. L.; Yao, R.; Li, J.; et al. Xu, Y. L.; Yao, R.; Li, J.; et al. 2017- CANCER CHEMOTHERAPY-AND-PHARMACOLOGY-VOL79-P1205.
11. Yeo, Chang Dong; Kang, Nahyeon; Choi, Su Yeon; et al, 2017- KOREAN-JOURNAL-OF-INTERNAL-MEDICINE-VOL32-P589.
12. King, Jeronay; Mir, Hina; Singh, Shailesh. 2017- APPROACHES-TO- UNDERSTAND-BREAST-CANCER: PROGRESS-IN- MOLECULAR-BIOLOGY- AND-TRANSLATIONAL-SCIENCE

		(BOOK Series)-VOL151-P113 13. Hamadneh, Lama; Al-Majawleh, May; Jarrar, Yazun; et al. 2018 - IN VITRO CELLULAR & DEVELOPMENTAL BIOLOGY-ANIMAL-VOL54-P331. ADMA - KAJABOVÁ, Viera - SMOLKOVÁ, Božena - ZMETÁKOVÁ, Iveta - ŠEBOVÁ, Katarína - KRIVULČÍK, Tomáš - BELLA, Vladimír - KAJO, K. - MACHALEKOVÁ, Katarína - FRIDRICHOVÁ, Ivana. RASSF1A promoter methylation levels positively correlate with estrogen receptor expression in breast cancer patients. In Translational Oncology, 2013, vol. 6, no. 3, p. 297-304. (2.943- IF 2012). 1. Fu HY, Wu DS, Zhou HR, Shen JZ. 2014-HEMATOLOGY-VOL19-P329 2. Shargh, Shohreh Alizadeh; Sakizli, Meral; Khalaj, Vahid; et al. 2014-MEDICAL-ONCOLOGY-VOL31-P250 3. Semra Özdemir, Öztürk Özdemir 2014-CUMHURİYET-MEDICAL-JOURNAL-VOL36-P128 4. Karsli-Cepioglu, S., Dagdemir, A., Judes, G., (...), Bignon, Y.-J., Bernard-Gallon, D. 2014-EPIGENOMICS-VOL6-P651 5. Truong Kim Phuong, Lao Duc Thuan, Doan Thi Phuong Thao and Le Huyen Ai Thuy 2014-JOURNAL-OF-LIFE-SCIENCES,-VOL8-P316 6. Chelysheva, DS; Burdenny, AM, Khodyrev, DS, Pronina, I, Vorotnikov, IK, Ermilova, VD, Sel'chuk, VYu, Kazubskay, TP, Braga, EA, Loginov, VI 2014-ROSSIISKII-BIOTERAPEVTICHESKII-ZHURNAL-VOL13-P9 7. Murria, Rosa; Palanca, Sarai; de Juan, Inmaculada; et al. 2015-AMERICAN-JOURNAL-OF-CANCER-RESEARCH-VOL5-P375 8. Spitzwieser, M., Holzweber, E., Pfeiler, G., Hacker, S., Cichna-Markl, M. 2015-BREAST-CANCER-RESEARCH-17-(1)-125-VOL17-P125 9. Murria, Rosa; Palanca, Sarai; de Juan, Inmaculada; et al 2015-AMERICAN-JOURNAL-OF-CANCER-RESEARCH-VOL5-P2330 10. Petrović, N. 2016-MOLECULAR-DIAGNOSIS-AND-THERAPY-VOL20-P97 11. Basra, M.A.R., Saher, M., Athar, M.M., Raza, M.H. 2016-ASIAN-PACIFIC-JOURNAL-OF-CANCER-PREVENTION-VOL17-P3035 12. Callahan, C.L., Wang, Y., Marian, C., (...), Shields, P.G., Freudenheim, J.L. 2016-EPIGENETICS-VOL11-P643 13. Boyanapalli, S.S.S., Li, W., Fuentes, F., (...), Pung, D., Kong, A.-N.T. 2016-PHARMACOLOGICAL-RESEARCH-VOL114-P175 14. Li, Jing; Chen, Yanbo; Yu, Hongyuan; et al. 2017- SCIENTIFIC-REPORTS-VOL7- ART.NO.43011 15. Davalos, Veronica; Martinez-Cardus, Anna; Esteller, Manel. 2017-AMERICAN JOURNAL OF PATHOLOGY-VOL187-P2163 16. Callahan, C.L., Bonner, M.R., Nie, J., (...), Beyea, J., Freudenheim, J.L. 2018 -ENVIRONMENTAL RESEARCH-VOL161-P418 17. Connolly, Roisin M.; Fackler, Mary Jo; Zhang, Zhe; et al. 2018 - BREAST CANCER RESEARCH AND TREATMENT- VOL167-P107. 18. Healey, Matthew J.; Rowe, William; Siati, Sofia; et al. 2018 - ACS SENSORS - VOL3-P665. 19. Thomas, M.L., Marcato, P. 2018 – CANCERS – VOL10-P101. ADDA - ZMETÁKOVÁ, Iveta - DANIHEL, Ľudovít - SMOLKOVÁ, Božena - MEGO, Michal - KAJABOVÁ, Viera - KRIVULČÍK, Tomáš - RUSNAK, I. - RYCHLY, B. - DANIS, D. - REPISKÁ, V. - BLASKO, P. - KARABA, M. - BENCA, J. - PECHAN, J. - FRIDRICHOVÁ, Ivana. Evaluation of protein expression and DNA methylation profiles detected by pyrosequencing in invasive breast cancer. In Neoplasma, 2013, vol. 60, no. 6, p. 635-646. (1.574 - IF2012). 1. Elshimali YI, Khaddour H, Sarkissyan M, Wu Y, Vadgama JV. 2013-INT-J-MOL-SCI-VOL14-P18925 2. Clatot, Florian; Cornic, Marie; Berghian, Anca; et al. 2015-PATHOLOGY-VOL47-P45 3. Parekh, H., Dashora, P., Acharya, A., (...), Bapat, A.,
--	--	---

		Mukhopadhyaya, P.N. 2015-RESEARCH-JOURNAL-OF-PHARMACEUTICAL,-BIOLOGICAL-AND-CHEMICAL-SCIENCES-VOL6-P1483 4. Chen, S., Zhang, Y., Zhang, D. 2015-SCIENTIFIC-REPORTS-VOL5-P14723 5. Sait Murat Dogan, Ayse Pinar Ercetin, Zekiye Altun, Duygu Dursun, Safiye Aktas - 2015-JBUON-VOL20-P1304 6. Dou CY, Fan YC, Cao CJ, Yang Y, Wang K 2016-DIGESTIVE-DISEASES-AND-SCIENCES-VOL61-P1130 7. Buchegger, K., López, J., Ili, C., (...), Brebi, P., Roa, J.C. 2016-INTERNATIONAL-JOURNAL-OF-CLINICAL-AND-EXPERIMENTAL-MEDICINE-VOL9-P3025 8. Wang Z, Sun J, Feng Y, Tian X, Wang B, Zhou Y. 2016-TUMOR-BIOLOGY-VOL37-P8515 9. Halasova E, Matakova T, Skerenova M, Krutakova M, Slovakova P, Dzian A, Javorkova S, Pec M, Kypusova K, Hamzik J. 2016-ADVANCES-IN-EXPERIMENTAL-MEDICINE-AND-BIOLOGY-(CHAPTER-ADVANCES-IN-RESPIRATORY-CANCEROGENESIS)-VOL911-P17 10. Krutakova M, Sarlinova M, Matakova T, Dzian A, Hamzik J, Pec M, Javorkova S, Halasova 2016-ADVANCES-IN-EXPERIMENTAL-MEDICINE-AND-BIOLOGY-(CHAPTER-ADVANCES-IN-RESPIRATORY-CANCEROGENESIS)-VOL911-P1 11. Chuanliang, P., Yunpeng, Z., Yingtao, H., (...), Xiaogang, Z., Bo, C. 2016-JOURNAL-OF-CANCER-RESEARCH-AND-THERAPEUTICS-VOL12-P663 12. Zhou, D., Tang, W., Wang, W., (...), An, H.-X., Zhang, Y. 2016-PEERJ-VOL4-P2203 13. Tang Q, Cheng J, Cao X, Surowy H, Burwinkel B. 2016-CLINICAL-EPIGENETICS-VOL8-P115 14. Aristizabal-Pachon, Andres Felipe; Satie-Takahashi, Catarina. 2016-BIOMEDICA-VOL36-P593 15. Zhang, Xiaowen; Fan, Yang; Li, Zhijie. 2017-ONCOTARGETS-AND-THERAPY-VOL10-P1575 16. Choi, Y. M.; Kim, K. B.; Lee, J. H.; et al. 2017- ONCOGENE-VOL36-P2802. 17. Wang, Kelin; Donnarumma, Fabrizio; Herke, Scott W.; et al. 2017-ANALYTICAL- AND-BIOANALYTICAL-CHEMISTRY-V409-P4119 18. García-Giménez, J.L., Seco-Cervera, M., Tollefsbol, T.O., (...), Lapunzina, P., Pallardó, F.V.2017-CRITICAL REVIEWS IN CLINICAL LABORATORY SCIENCES-VOL54-P529 19. Cao, X., Tang, Q., Holland-Letz, T., (...), Schneeweiss, A., Burwinkel, B. 2018 – INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES –VOL19-P900
08	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva List of projects of the principal investigator in R&D in the domain of health	Zoznam projektov: 5. Rámcový program Európskej Únie, číslo projektu: QLGI-CT-2000-01230 Názov projektu: „Novel approach towards the diagnosis and therapy tumours with microsatellite instability“ Obdobie realizácie: 10/2000 – 03/2004 Rozpočet projektu pre ÚEO SAV: 6 321 300.-Sk Financovanie: Európska komisia, SAV Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ V rámci projektu boli zavedené molekulárno-diagnostické metódy pre hereditárnu formu karcinómu kolorekta bez polypózy (Lynchov syndróm) a celoslovenské testovanie suspektných pacientov. Identifikovali sme 28 rodín so zárodočnými mutáciami v <i>MLH1</i>. <i>MSH2</i> alebo <i>MSH6</i> génoch, pričom 22 mutácií bolo originálnych. Projekt ŠF EU č.26240220058 Názov projektu: „Diagnostika spoločensky závažných ochorení na Slovensku, založená na moderných biotechnológiách“ Obdobie

	realizácie: 11/2010 – 10/2013 Rozpočet projektu pre ÚEO SAV: 100 000.-EUR Financovanie: Štrukturálne fondy EK Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: zodpovedný riešiteľ za aktivity ÚEO SAV V rámci projektu bola zavedená nová technológia kvantitatívneho hodnotenia DNA metylácie – pyrosekvenovanie, ktorá je využívaná vo viacerých projektoch pre identifikáciu epigenetických markerov pre karcinómy prsníka. Projekt APVV č. 51-017505 Názov projektu: „Epitelovo-mezenchymálny prestup v in vitro modeli nádorových kmeňových buniek karcinómu mliečnej žľazy“ Obdobie realizácie: 03/2006 - 03/2009 Rozpočet projektu: 5 840 000.-Sk Financovanie: APVV Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Projekt sa zaoberal niektorými aspektami EMT na modeli kmeňových nádorových buniek. Projekt APVV č. 0076-10 Názov projektu: „Identifikácia prediktívnych epigenetických biomarkerov pre karcinómy prsníka“ Obdobie realizácie: 05/2011 – 05/2014 Rozpočet projektu: 248 629.- EUR Financovanie: APVV Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: zodpovedný riešiteľ U pacientok s karcinómom prsníka sme identifikovali vysokú hladinu nádorovo-špecifické metylácie DNA v <i>RASSF1A</i>, <i>APC</i>, <i>ADAM23</i> a <i>CXCL12</i> génoch. Metylačné profily <i>CXCL12</i> a <i>ADAM23</i> génov asociovali s rizikom vzniku metastáz v lymfatických uzlinách alebo vysokou proliferáciou nádorových buniek. ŠPVV č. 2003 SP 51 028 08 00/028 08 01 Názov projektu: „GENOMIKA NÁDOROVÝCH OCHORENÍ PRE ZDRAVŠIU POPULÁCIU ĽUDÍ“ Obdobie realizácie: 04/2003 – 12/2005 Rozpočet projektu: 12 190 000.- Sk Financovanie: štátny rozpočet Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: riešiteľ čiastkovej úlohy V projekte pracovalo 22 výskumných skupín na analýzach rôznych aspektov nádorového ochorenia. Projekt GA-VEGA č. 2/7069/20 Názov projektu: „Štúdium genetických a epigenetických zmien v reparačných génoch asociovaných s nepolypóznou rakovinou hrubého čreva a konečníka“ Obdobie realizácie: 01/2000 – 12/2002 Rozpočet projektu: 175 000.- Sk Financovanie: VEGA Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: vedúci projektu V projekte boli identifikované kauzálne mutácie mismatch opravných génov u pacientov suspektných na hereditárnu formu karcinómu kolorekta. Projekt GA-VEGA č. č. 2/3088/25 Názov projektu : „Štúdium promotorových sekvencií <i>hMLH1</i> génu v kolorektálnych karcinómoch s mikrosatelitovou instabilitou“ Obdobie realizácie: 01/2003 – 12/2005
--	--

	Rozpočet projektu: 169 000.- Sk Financovanie: VEGA Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: zodpovedný riešiteľ V projekte sme zaviedli kvalitatívne metódy pre hodnotenie metylácie (MSP a bisulfitové sekvenovanie) a vyšpecifikovali oblasť <i>MLH1</i> promótoru pre hodnotenie jeho epigenetickej inaktívácie v sporadických karcinómoch kolorekta. Projekt GA-VEGA č. 2/7061/7 Názov projektu: „Metylácia DNA v hereditárnych a sporadických karcinómoch kolorekta s defektom v mismatch oprave“ Obdobie realizácie: 01/2007 – 12/2009 Rozpočet projektu: 203 000.- Sk + 3943.- EUR Financovanie: VEGA Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: zodpovedný riešiteľ V projekte sme identifikovali rozdiely v globálnej a <i>MLH1</i> špecifickej metylácie medzi hereditárnymi a sporadickými karcinómami kolorekta s možným klinickým využitím. Projekt GA-VEGA č. 2/0065/10 Názov projektu: „Epigenetická inaktívacia vybraných génov pre reguláciu rastu, invazivity a metastázovania v diagnostike nádorov prsníka“ Obdobie realizácie: 01/2010 – 12/2012 Rozpočet projektu: 18 178.- EUR Financovanie: VEGA Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: zodpovedný riešiteľ V projekte sme zaviedli kvantitatívnu metódu pre hodnotenie DNA metylácie - QM MSP. V súbore 92 pacientok s karcinómom prsníka sme zistili, že stúpajúci trend metylácie v <i>RASSF1A</i> géne bol asociovaný s veľkosťou nádoru, metastázami v lymfatických uzlinách a vyšším TNM, preto by <i>RASSF1A</i> metylačný profil mohol byť použitý ako univerzálny nádorový marker. Zriedkavá, ale vysoká metylácia <i>CDH1</i> génu korelovala s metastázami v lymfatických uzlinách, preto by mohla odhaliť metastatický potenciál nádorov prsníka. V ďalšom súbore pozitívne korelovala hladina metylácie <i>RASSF1A</i> génu v nádore prsníka a percentom nádorových buniek s pozitívnou expresiou estrogénového a progesterónového receptora, čo môže pomôcť pri prognóze odpovede na hormonálnu terapiu. Projekt GA-VEGA č. 2/0120/13 Názov projektu: „Vzťah histónových modifikácií a metylácie DNA pri inhibícii transkripcie génov asociovaných s nádorovým ochorením“ Realizácia projektu: 01/2013 – 12/2016 Rozpočet: 18724.- EUR Financovanie: VEGA Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Analyzovali sme epigenetické mechanizmy metylácie/demetylácie a acetylácie/deacetylácie v procese epiteliálno-mezenchymálneho prechodu (EMT) v <i>in vitro</i> systéme. Projekt GA-VEGA č. 2/0169/14 Názov projektu: „Zavedenie metodík na analýzu epigenetickej regulácie expresie génov podieľajúcich sa na procese epiteliálno-mezenchymálneho prechodu pri karcinóme prsníka“ Realizácia projektu: 01/2014– 12/2016 Financovanie: VEGA Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Porovnali sme metylačný profil 22 génov podieľajúcich sa na regulácii EMT. V nádorových tkanivách sme zistili zvýšené hladiny metylácie v
--	---

	génov súvisiacich s procesmi ako tvorba cytoskeletu, adhézia buniek a transmembránová signalizácia (<i>PLEK2</i>, <i>KRT7</i>, <i>NID2</i> a <i>SMAD4</i> gény). Projekt GA-VEGA č. 2/0092/15 Názov projektu: DNA metylačné profily v génoch asociovaných s metastázovaním karcinómov prsníka Realizácia projektu: 01/2015 – 12/2018 Financovanie: VEGA Rozpočet: 34777.- EUR Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: zodpovedný riešiteľ V súbore 59 pacientok s lymfogénnou a/alebo hematogénnou disemináciou nádoru prsníka sme zaznamenali zníženú hladinu metylácie <i>SNAI2</i> génu v nádoroch s grade 3 v porovnaní s plne alebo stredne diferencovanými tumormi. Tiež sme identifikovali asociáciu medzi zníženou metyláciou <i>ADAM23</i> génu a prítomnosťou cirkulujúcich nádorových buniek v periférnej krvi. Vzťahy zníženej metylácie <i>SNAI2</i> a <i>ADAM23</i> génov s inhibíciou diferenciácie a hematogénnou disemináciou nádorových buniek indukujú nové funkcie týchto génov v invazívnych procesoch nádorov prsníka. Názov projektu: „Hypermetylácia promótoru <i>MLH1</i> génu vo vzťahu k defektu mismatch opravy v nádoroch kolorekta“ Obdobie realizácie: 06/2006 – 12/2006 Rozpočet projektu: 100 000.- Sk Financovanie: Liga proti rakovine Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: zodpovedný riešiteľ Dofinancovanie súbežného výskumného projektu umožnilo verifikovať výsledky výskumu na väčšej vzorke onkologických pacientov. Názov projektu: „Nové epigenetické markery pre agresívne formy rakoviny prsníka“ Obdobie realizácie: 06/2009 – 11/2009 Rozpočet projektu: 4000.- EUR Financovanie: Liga proti rakovine Pozícia zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: zodpovedný riešiteľ Dofinancovanie súbežného výskumného projektu umožnilo verifikovať výsledky výskumu na väčšej vzorke onkologických pacientov. List of projects: 5th Frame Program EU, contract: QLG1-CT-2000-01230 Project title: “Novel approach towards the diagnosis and therapy tumours with microsatellite instability“ Implementation period: 10/2000 – 03/2004 Project budget for CRI SAS: 6 321 300.-Sk Financing: European Commission, SAS Position of principal investigator at present project: investigator In this project the molecular diagnostic methods were introduced for evaluation of hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and suspected patients testing in Slovakia. We identified 28 families with germline mutation in <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i> or <i>MSH6</i> genes, 22 mutations were novel. Research and Development Operational Program EU (ERDF), contract: 26240220058 Project title: “Diagnostics of socially important disorders in Slovakia, based on modern biotechnologies“ Implementation period: 11/2010 – 10/2013 Project budget for CRI SAS: 100 000.- EUR
--	--

	Financing: SF of European Commission Position of principal investigator at present project: investigator (responsible for activities of CRI SAS) During the project implementation the innovative technology for quantitative evaluation of DNA methylation, pyrosequencing, was introduced. This method has been utilized in several projects for identification of epigenetic markers for breast cancer. Slovak Research and Development Agency (APVV), project number 51-017505 Project title: "Epithelial-mesenchymal transition in the model of breast carcinoma stem cell in vitro" Implementation period: 03/2006 - 03/2009 Project budget: 5 840 000.-Sk Financing: APVV Position of principal investigator at present project: investigator This project investigates several aspects of EMT in model of cancer stem cells. Slovak Research and Development Agency (APVV), project number APVV-0076-10 Project title: "Identification of predictive epigenetic biomarkers in breast cancers" Implementation period: 05/2011 – 05/2014 Project budget: 248 629.- EUR Financing: APVV Position of principal investigator at present project: principal investigator In breast cancer patients we identified the high levels of cancer specific DNA methylation in <i>RASSF1A</i>, <i>APC</i>, <i>ADAM23</i> and <i>CXCL12</i> genes. Methylation profiles in <i>CXCL12</i> and <i>ADAM23</i> genes associated with the risk of metastasis development in lymph nodes and high proliferation of cancer cells, respectively. National Program of Research and Development (NPRD) contract: 2003 SP 51 028 08 00/028 08 01 Project title: "Genomics of oncological diseases for more healthy human population" Implementation period: 04/2003 – 12/2005 Project budget: 12 190 000.- Sk Financing: Slovak Government Position of principal investigator at present project: investigator (responsible for partial activity) In this project 22 research teams studied many aspects of oncological diseases. Scientific Grant Agency (VEGA), project number 2/7069/20 Project title: "The study of genetic and epigenetic alterations in DNA repair genes associated with nonpolyposis colorectal cancer" Implementation period: 01/2000 – 12/2002 Project budget: 175 000.- Sk Financing: VEGA Position of principal investigator at present project: principal investigator In this project the causal mutations in mismatch repair genes were determined in patients, who were suspected for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Scientific Grant Agency (VEGA), project number 2/3088/25 Project title: "The study of <i>hMLH1</i> promoter sequences in colorectal
--	---

	cancer with microsatellite instability “ Implementation period: 01/2003 – 12/2005 Project budget: 169 000.- Sk Financing: VEGA Position of principal investigator at present project: principal investigator We introduced the qualitative methods for evaluation of DNA methylation (MSP and bisulfite sequencing) and selected the <i>hMLH1</i> promoter region for testing of its epigenetic inhibition in sporadic colorectal cancers. Scientific Grant Agency (VEGA), project number 2/7061/7 Project title: “DNA methylation in hereditary and sporadic colorectal carcinomas with mismatch repair defect “ Implementation period: 01/2007 – 12/2009 Project budget: 203 000.- Sk + 3943.- EUR Financing: VEGA Position of principal investigator at present project: principal investigator We identified the differences in global and <i>MLH1</i> specific methylation between hereditary and sporadic colorectal carcinomas with possible clinical utility. Scientific Grant Agency (VEGA), project number 2/0065/10 Project title: “Epigenetic inactivation of selected genes for growth, invazivity and metastasis regulation in breast cancers” Implementation period: 01/2010 – 12/2012 Project budget: 18187.- EUR Financing: VEGA Position of principal investigator at present project: principal investigator We introduced the quantitative method for evaluation of DNA methylation – QM MSP. In the group of 92 breast cancer patients we found the association of increasing level of <i>RASSF1A</i> methylation with tumour size, metastasis in lymph nodes and higher TNM, therefore, the <i>RASSF1A</i> methylation profile could serve as an universal cancer marker. Rare, but high <i>CDH1</i> methylation correlated with metastatic lymph nodes; therefore, it could indicate the metastatic potential in breast cancer. In other group of patients the <i>RASSF1A</i> methylation levels positively correlated with the percentage of cancer cells expressing oestrogen and progesterone receptor that could aid the prognosis of hormonal therapy response. Scientific Grant Agency (VEGA), project number 2/0120/13 Project title: “Histone modification and DNA methylation relationship in transcription silencing of cancer associated genes” Implementation period: 01/2013– 12/2016 Project budget: 18724.- EUR Financing: VEGA Position of principal investigator at present project: investigator We analysed epigenetic mechanisms of methylation/demethylation and acetylation/deacetylation in the process of epithelial-mesenchymal transition (EMT) using <i>in vitro</i> systems. Scientific Grant Agency (VEGA), project number 2/0169/14 Project title: “Implementation of methods for analysis of epigenetic changes in genes involved in epithelial-mesenchymal transition in breast cancer” Implementation period: 01/2014– 12/2016 Financing: VEGA
--	---

		Position of principal investigator at present project: investigator We compared DNA methylation profiles of 22 genes involved in EMT regulation. In tumour tissues we found increased methylation levels in genes associated with processes as cytoskeleton development, cell adhesion and transmembrane signalling (<i>PLEK2</i>, <i>KRT7</i>, <i>NID2</i> and <i>SMAD4</i> genes). Scientific Grant Agency (VEGA), project number 2/0092/15 Project title: "DNA methylation profiles in genes associated with breast cancer metastasising" Implementation period: 01/2015 – 12/2018 Project budget: 34777,- EUR Financing: VEGA Position of principal investigator at present project: principal investigator In 59 selected breast cancer patients with haematogenous and/or lymphogenous cancer dissemination, we found the lower methylation levels of the <i>SNAI2</i> gene in histologic grade 3 primary tumours than in fully or moderately differentiated cancers. Furthermore, we detected association between decreased methylation for <i>ADAM23</i> in primary tumours and presence of circulating tumour cells in the peripheral blood. Relationships between the decreased methylation levels of the <i>SNAI2</i> and <i>ADAM23</i> genes and cancer cell de-differentiation and haematogenous dissemination, respectively, indicate the novel functions of those genes in breast cancer invasive processes. Project supported by Liga against cancer Project title: "<i>MLH1</i> promoter hypermethylation in the relation to the defect of mismatch repair in colorectal cancer" Implementation period: 06/2006 – 12/2006 Project budget: 100 000.- Sk Financing: Liga against cancer Position of principal investigator at present project: principal investigator Additional financing of existing project allow the verifying of study results in larger group of patients. Project supported by Liga against cancer Project title: "New epigenetic markers for aggressive forms of breast cancer" Implementation period: 06/2009 – 11/2009 Project budget: 4000.- EUR Financing: Liga against cancer Position of principal investigator at present project: principal investigator Additional financing of existing project allow the verifying of study results in larger group of patients.
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	1 x APVV, 1 x ŠF EU, 3 x VEGA
	Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	
10	Celková citovanosť v SCI / ISI	SCI (WOS) 232, SCOPUS 270
	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	prednosta ústavu, vedecký pracovník
	Funkcion; Position	Head of Institute, Senior Scientist
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied Biomedical Research Center of the Slovak Academy of Sciences
	Address	Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava, Slovensko
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	vysokoškolské III. stupňa
	The highest achieved education	PhD. study
06	Odborná špecializácia	patológia
	Professional Specialisation	Pathology
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	Cierna Z, Mego M, Miskovska V, Machalekova K, Chovanec M, Svetlovská D, Hainova K, Rejlekova K, Macak D, Spanik S, Ondrus D, Kajo K, Mardiak J, Babal P. Prognostic value of programmed-death-1 receptor (PD-1) and its ligand 1 (PD-L1) in testicular germ cell tumors. <i>Ann Oncol.</i> 2016 Feb;27(2):300-5. doi: 10.1093/annonc/mdv574. Epub 2015 Nov 23. [o3] 2015 - Davar, D. - Socinski, M. A. - Dacic, S. - Burns, T.F. : Near complete response after single dose of nivolumab in patient with advanced heavily pre-treated KRAS mutant pulmonary adenocarcinoma. - In: <i>Experimental Hematology & Oncology</i>, vol. 4, 2015 ; art. no. 34 [o3] 2016 - Merseburger, A.S. - Hupe, M.C. - Kramer, M.W. : Immunonkologie bei urologischen Tumoren. - In: <i>Urologie Scan</i>, vol. 3, no. 1 2016 ; s. 57-70 [o1] 2016 - Zschäbitz, S. - Lasitschka, F. - Jäger, D. - Grulich, C. - In: <i>Annals of Oncology</i>, vol. 27, no. 7, 2016 ; s. 1356-1360 ; SCI ; SCOPUS [o1] 2016 - Cattrini, C. - Dellepiane, C. - Cavo, A. - Buzzatti, G. - Tolomeo, F. - Messina, C. - Boccardo, F. - In: <i>Ani-Cancer Drugs</i>, vol. 27, no. 7, 2016 ; s. 585-599 ; SCI ; SCOPUS [o3] 2016 - Büchler, T. : Immunoterapie v léčbě urologických zhoubných nádorů. - In: <i>Postgraduální medicína</i>, roč. 18, č. 2, 2016 ; s. 14-16 [o1] 2016 - Takahashi, N. - Iwasa, S. - Sasaki, Y. - Shoji, H. - Honma, Y. - Takashima, A. - Okita, N.T. - Kato, K. - Hamaguchi, T. - Yamada, Y. - In: <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i>, vol. 142, no. 8, 2016 ; s. 1727-1738 ; SCI ; SCOPUS [o1] 2016 - Li, B. - Jiang, Q.Q. - Zhang, S.T. - Zhou, Y. - Zhang, Q.F. - OuYang, L. - In: <i>OncoTargets and Therapy</i>, vol. 9, 2016 ; s. 4715-4719 ; SCI ; SCOPUS [o1] 2016 - Oing, C. - Kollmannsberger, C. - Oechsle, K. - Bokemeyer, C. - In: <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i>, vol. 25, no. 9, 2016 ; s. 1033-1043 ; SCI ; SCOPUS [o1] 2016 - Selle, F. - Gligorov, J. - Soares, D.G. - Lotz, J.P. - In: <i>Bulletin du Cancer</i>, vol. 103, no. 10, 2016 ; s. 861-868 ; SCI ; SCOPUS [o1] 2016 - Shah, S. - Ward, J.E. - Bao, R.Y. - Hall, C.R. - Brockstein, B.E - Luke, J.J. - In: <i>Cancer Immunology Research</i>, vol. 4, no. 11, 2016 ; s. 903-909 ; SCI ; SCOPUS [o1] 2016 - Zhang, M.H. - Dong, Y.D. - Liu, H.T. - Wang, Y. - Zhao, S. - Xuan, Q.J. -
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	

Wang, Y. - Zhang, Q.Y. - In: Scientific Reports, vol. 6, 2016 ; art. no. 37933 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Oing, C. - Seidel, C. - Alsdorf, W.H. - Bokemeyer, C. - In: Onkologe, vol. 23, no. 2, 2017 ; s. 123-128 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Verkarre, V. - Roussel, H. - Granier, C. - Tartour, E. - Allory, Y. - In: Annales de Pathologie, vol. 37, no. 1, 2017 ; s. 90-100 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Zschäbitz, S. - Lasitschka, F. - Hadaschik, B. - Hofheinz, R.-D. - Jentsch-Ullrich, K. - Grüner, M. - Jäger, D. - Gröllich, C. - In: European Journal of Cancer, vol. 76, 2017 ; s. 1-7 ; SCI ; SCOPUS

[o4] 2017 - Gaálová, E. : Úloha imunitného systému v procese vzniku nádorov hrubého čreva. - In: Zborník vedeckých prác . - Bratislava : Univerzita Komenského, 2017 ; s. 121-126

[o1] 2017 - Siska, P.J. - Johnpulle, R.A.N. - Zhou, A. - Bordeaux, J. - Kim, J.Y. - Dabbas, B. - Dakappagari, N. - Rathmell, J.C. - Rathmell, W.K. - Morgans, A.K. - Balko, J.M. - Johnson, D.B. - In: Oncoimmunology, vol. 6, no. 4, 2017 ; s. e1305535 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Msaouel, P. - Bilen, M.A. - Zhang, M. - Campbell, M. - Wang, J. - Tu, S.M. - In: Current Opinion in Oncology, vol. 29, no. 3, 2017 ; s. 172-178 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Mehta, K. - Patel, K. - Parikh, R.A. - In: Journal of Hematology and Oncology, vol. 10, 2017 ; art. no. 95 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Zhang, M. - Sun, H. - Zhao, S. - Wang, Y. - Pu, H. - Zhang, Q. - In: Oncotarget, vol. 8, no. 19, 2017 ; s. 31347-31354 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Zhang, M. - Wang, D. - Sun, Q. - Pu, H. - Wang, Y. - Zhao, S. - Wang, Y. - Zhang, Q. - In: Oncotarget, vol. 8, no. 31, 2017 ; s. 51630-51640 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Loh, K.P. - Fung, C. - In: Rare Tumors, vol. 9, no. 2, 2017 ; art. no. 6867 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Wang, L.L. - Li, Z.H. - Hu, X.H. - Muyayalo, K.P. - Zhang, Y.H. - Liao, A.H. - In: American Journal of Reproductive Immunology, vol. 78, no. 2, 2017 ; art. no. e12710 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Zhang, M. - Li, G. - Wang, Y. - Zhao, S. - Haihong, P. - Zhao, H. - Wang, Y. - In: Scientific Reports, vol. 7, no. 1, 2017 ; art. no. 10255 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Mann, S.A. - Lopez-Beltran, A. - Massari, F. - Pili, R. - Fiorentino, M. - Koch, M.O. - Kaimakiotis, H.Z. - Wang, L.S. - Scarpelli, M. - Ciccarese, C. - Moch, H. - Montironi, R. - Cheng, L. - In: Current Drug Metabolism, vol. 18, no. 8, 2017 ; s. 700-711 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Okamoto, S. - Ito, J. - Yoshikawa, H. - Kato, S. - Takahashi, K. - In: Japanese Journal of Lung Cancer, vol. 57, no. 4, 2017 ; s. 299-303 ; SCOPUS

[o1] 2017 - Bakardjieva-Mihaylova, V. - Skvarova Kramarzova, K. - Slamova, M. - Buchler, T. - Boublíkova, L. - In: Klinická Onkologie, vol. 30, no. 6, 2017 ; s. 412-419 ; SCOPUS

[o3] 2017 - Chen, R.L. - Lin, H.T. - Chen, L.Y. : Chemotherapy for extracranial germ cell tumours in paediatric, adolescent, and young adult patients. - In: European Medical Journal, vol. 5, no. 1, 2017 ; s. 93-102

[o1] 2018 - Zapka, P. - Dörner, E. - Dreschmann, V. - Sakamoto, N. - Kristiansen, G. - Calaminus, G. - Vokuhl, C. - Leuschner, I. - Pietsch, T. - In: Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, vol. 77, no. 2, 2018 ; s. 119-127 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2018 - Kallergi, G. - Vetsika, E.K. - Aggouraki, D. - Lagoudaki, E. - Koutsopoulos, A. - Koinis, F. - Katsarlinos, P. - Trypaki, M. - Messaritakis, I. - Stournaras, C. - Georgoulas, V. - Kotsakis, A. - In: Therapeutic Advances in Medical Oncology, vol. 10, 2018 ; DOI: 10.1177/1758834017750121 ; SCOPUS

[o5] 2018 - Richie, J.P. : Urologic oncology: testis cancer and advances in oncologic therapy. - In: Journal of Urology, vol. 199, no. 2, 2018 ; s. 344

[o1] 2018 - Adra, N. - Einhorn, L.H. - Althouse, S.K. - Ammakkanavar, N.R. - Musapatika, D. - Albany, C. - Vaughn, D. - In: Annals of Oncology, vol. 29, no. 1, 2018 ; s. 209-214 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2018 - Kollmannsberger, C. - Nappi, L. - Nichols, C. - In: Annals of Oncology, vol. 29, no. 1, art. no. mdx746, 2018 ; s. 21-22 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2018 - Oing, C. - Seidel, C. - Bokemeyer, C. - In: Expert Review of Anticancer Therapy, vol. 18, no. 4, 2018 ; s. 389-397 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2018 - Wildeman, M.E. - Shepard, M.J. - Oldfield, E.H. - Lopes, M.B.S. - In: Journal of Neuropathology and Experimental Neurology, vol. 77, no. 4, 2018 ; s. 312-316 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2018 - Liu, B. - Arakawa, Y. - Yokogawa, R. - Tokunaga, S. - Terada, Y. - Murata, D. - Matsui, Y. - Fujimoto, K.I. - Fukui, N. - Tanji, M. - Mineharu, Y. - Minamiguchi, S. - Miyamoto, S. - In: Plos One, vol. 13, no. 4, 2018 ; art. no. e0194594 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2018 - Chahoud, J. - Zhang, M. - Shah, A. - Lin, S.H. - Pisters, L.L. - Tu, S.M. - In: Current Opinion in Oncology, vol. 30, no. 3, 2018 ; s. 181-188 ; SCI ; SCOPUS

Cierna Z, Mego M, Jurisica I, Machalekova K, Chovanec M, Miskovska V, Svetlovská D, Kalavská K, Rejlekova K, Kajo K, Mardiak J, Babal P.

Fibrillin-1 (FBN-1) a new marker of germ cell neoplasia in situ.

BMC Cancer. 2016 Aug 4;16:597. doi: 10.1186/s12885-016-2644-z.

[o1] 2017 - Yang, D. - Zhao, D. - Chen, X. - In: *Cancer Biomarkers*, vol. 19, no. 4, 2017 ; s. 425-436 ; SCI ; SCOPUS

Kubatka P, Kapinová A, Kello M, Kruzliak P, Kajo K, Výbohová D, Mahmood S, Murin R, Viera T, Mojžiš J, Zulli A, Péč M, Adamkov M, Kassayová M, Bojková B, Stollárová N, Dobrota D. **Fruit peel polyphenols demonstrate substantial anti-tumour effects in the model of breast cancer.**

Eur J Nutr. 2016 Apr;55(3):955-65. doi: 10.1007/s00394-015-0910-5.

Epub 2015 May 1.

[o1] 2016 - Mileo, A. M. - Miccadei, S. - In: *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, roč. 2016, 2016 ; čl. č. 6475624 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2016 - Shen, Y. - Wu, Y. - Lu, Q. - Ren, M. - In: *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, roč. 42, č. 1, 2016 ; s. 87-94 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2016 - Yin, J. - Sheng, B. - Han, B. - Pu, A. - Yang, K. - Li, P. - In: *Cell Biology International*, roč. 40, č. 5, 2016 ; s. 560-568 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2016 - Visser, K. - Zierau, O. - Macejová, D. - Goerl, F. - Muders, M. - Baretton, G. B. - Vollmer, G. - Louw, A. - In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, roč. 163, október, 2016 ; s. 129-135 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2016 - Liu, J. M. - Zhang, J. - Huang, L. W. - Zhu, X. H. - Chen, W. - Hu, P. - In: *OncoTargets and Therapy*, roč. 9, jún, 2016 ; s. 3603-3612 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2016 - Sciammaro, L. - Ferrero, C. - Puppo, C. M. - In: *Journal of food measurement and characterization*, roč. 10, č. 1, 2016 ; s. 103-112 ; SCI

[o3] 2016 - Kooshki, A. - Moghaddam, M. Y. - Akbarzadeh, R. : Study of fruit and vegetable intake in breast cancer patients in the city of Sabzevar. - In: *Electronic Physician*, roč. 8, č. 9, 2016 ; s. 3011-3014

[o1] 2017 - Yi, J. - Qu, H. - Wu, Y. - Wang, Z. - Wang, L. - In: *International Journal of Biological Macromolecules*, roč. 94, 2017 ; s. 735-744 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Kalantari, K. - Moniri, M. - Moghaddam, A. B. - Rahim, R. A. - Ariff, A. B. - Izadiyan, Z. - Mohamad, R. - In: *Molecules*, roč. 22, č. 10, 2017 ; čl. č. 1645 ; SCOPUS

[o1] 2017 - Osman, A. G. - Chittiboyina, A. G. - Khan, I. A. - In: *Advances in Molecular Toxicology*, roč. 10, 2017 ; s. 99-137 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2018 - Panchenko, A. V. - Fedoros, E. I. - Pigarev, S. E. - Maydin, M. A. - Gubareva, E. A. - Yurova, M. N. - Kireeva, G. S. - Lanskich, G. P. - Tyndyk, M. L. - Anisimov, V. N. - In: *Experimental and Therapeutic Medicine*, roč. 15, č. 3, 2018 ; s. 3124-3132 ; SCI ; SCOPUS

Kubatka P, Kapinová A, Kružliak P, Kello M, Výbohová D, Kajo K, Novák M, Chripková M, Adamkov M, Péč M, Mojžiš J, Bojková B, Kassayová M, Stollárová N, Dobrota D. **Antineoplastic effects of Chlorella pyrenoidosa in the breast cancer model.**

Nutrition. 2015 Apr;31(4):560-9. doi: 10.1016/j.nut.2014.08.010. Epub 2014 Sep 6.

[o1] 2015 - Liao, C. - Liu, X. - Liu, R. - Shan, L. - In: *Applied Biochemistry and Biotechnology*, roč. 177, č. 2, 2015 ; s. 567-576 ; SCI ; SCOPUS

[o3] 2016 - Westfall, S. : Environmental Toxins and Cancer Risk. - In: *Life Extension Magazine*, február, 2016 ; s. <http://www.lifeextension.com/magazine/2016/2/environmental-toxins-and-cancer-risk/page-01> (29.2.2016)

[o3] 2016 - Westfall, S. : How Toxins Produce Cancer. - In: *Life Extension Magazine*, február, 2016 ; s. <http://www.lifeextension.com/magazine/2016/2/environmental-toxins-and-cancer-risk/page-01> (29.2.2016)

[o1] 2016 - Huo, H.-P. - Huo, J. B. - Wan, W.-B. - Li, J. L. - In: *Acta Academiae Mediciniae Sinicae*, roč. 38, č. 2, 2016 ; s. 198-204 ; SCOPUS

[o1] 2016 - Liu, J. M. - Zhang, J. - Huang, L. W. - Zhu, X. H. - Chen, W. - Hu, P. - In: *OncoTargets and Therapy*, roč. 9, jún, 2016 ; s. 3603-3612 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2016 - Panja, S. - Ghate, N. B. - Mandal, N. - In: *Cancer Cell International*, roč. 16, č. 1, 2016 ; čl. č. 51 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Horii, Y. - Fujisaki, Y. - Misonou, Y. - Nagai, K. - In: *Current Topics in Nutraceutical Research*, roč. 15, č. 2, 2017 ; s. 81-86 ; SCI

[o3] 2017 - Zavjalov, E. L. - Petrovskii, D. V. - Kontsevaya, G. V. - Mak, V. V. - Uvarov, I. P. - Zav'yalova, Y. L. - Rozhkov, O. A. : Metabolic and motor activity effects of microalgae (*Chlorella vulgaris*) in laboratory mice. - In: *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*, roč. 21, č. 7, 2017 ; s. 841-847

- [o3] 2017 - da Costa e Silva, P. E. - de Souza, F. A. S. D. - de Barros, R. C. - Marques, D. A. V. - Porto, A. L. F. - Bezerra, R. P. : Enhanced Production of Fibrinolytic Protease from Microalga *Chlorella Vulgaris* using Glycerol and Corn Steep Liquor as Nutrient. - In: Journal of Microbiology and Research, roč. 1, č. 1, 2017 ; s. 9-19
- [o1] 2018 - Khalilnezhad, A. - Mahmoudian, E. - Mosaffa, N. - Anissian, A. - Rashidi, M. - Amani, D. - In: European Journal of Nutrition, roč. 57, č. 3, 2018 ; s. 1025-1044 ; SCI ; SCOPUS

Zubor P, Hatok J, Moricova P, Kajo K, Kapustova I, Mendelova A, Racay P, Danko J. **Gene expression abnormalities in histologically normal breast epithelium from patients with luminal type of breast cancer.**

Mol Biol Rep. 2015 May;42(5):977-88. doi: 10.1007/s11033-014-3834-x. Epub 2014 Nov 19.

- [o1] 2015 - Ke, J. - Yao, Y.-L. - Zheng, J. - Wang, P. - Liu, Y.-H. - Ma, J. - Li, Z. - Liu, X.-B. - Li, Z.-Q. - Wang, Z.-H. - Xue, Y.-X. - In: Oncotarget, roč. 6, č. 26, 2015 ; s. 21934-21949 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2015 - Dai, H.-G. - Hao, C.-F. - In: Journal of International Reproductive Health/Family Planning, roč. 2015, č. 4, 2015 ; s. 312-314 a 318 ; SCOPUS
- [o1] 2016 - Lin, X. - Hou, D. - Huang, C. - Luo, X. - In: Archives of Gynecology and Obstetrics, roč. 294, č. 2, 2016 ; s. 353-359 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2016 - Hong, L. - Pan, F. - Jiang, H. - Zhang, L. - Liu, Y. - Cai, C. - Hua, C. - Luo, X. - Sun, J. - Chen, Z. - In: OncoTargets and Therapy, roč. 9, máj, 2016 ; s. 2639-2648 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2016 - Blahovcová, E. - Škovierová, H. - Strnádel, J. - Mištuna, D. - Halašová, E. : Apoptosis in Cancer Cells. - In: Pietka, E. a kol.: Information Technologies in Medicine. Advances in Intelligent Systems and Computing. Vol. 472. - Springer International Publishing, 2016 ; S. 207-213 ; BKCI-S ; SCOPUS
- [o1] 2016 - Margan, M. M. - Jitariu, A. A. - Cimpean, A. M. - Nica, C. - Raica, M. - In: Journal of Breast Cancer, roč. 19, č. 2, 2016 ; s. 99-111 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2016 - Wang, X. - Zhang, L. - Li, H. - Sun, W. - Zhang, H. - Lai, M. - In: Scientific Reports, roč. 6, september, 2016 ; čl. č. 33366 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2016 - Ruiz-Narváez, E. A. - Sucheston-Campbell, L. - Bensen, J. T. - Yao, S. - Haddad, S. - Haiman, C. A. - Bandera, E. V. - John, E. M. - Bernstein, L. - Hu, J. J. - Ziegler, R. G. - Deming, S. L. - Olshan, A. F. - Ambrosone, C. B. - Palmer, J. R. - Lunetta, K. L. : Admixture Mapping of African-American Women in the AMBER Consortium Identifies New Loci for Breast Cancer and Estrogen-Receptor Subtypes. - In: Frontiers in Genetics, roč. 7, 2016 ; čl. č. 170 ; SCOPUS
- [o1] 2016 - Makoukji, J. - Makhoul, N. J. - Khalil, M. - El-Sitt, S. - Aldin, E. S. - Jabbour, M. - Boullos, F. - Gadaleta, E. - Sangaralingam, A. - Chelala, C. - Boustany, R.-M. - Tfayli, A. - In: Scientific Reports, roč. 6, november, 2016 ; čl. č. 36639 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2018 - Chen, Y. - Zhang, Y. - Lu, H.-M. - Chen, X.-Q. - Li, J. W. - Wang, S.-H. - In: Multimedia Tools and Applications, roč. 77, č. 3, 2018 ; s. 3813-3832 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2017 - Lu, C. - Xie, Z. - Peng, Q. - In: American Journal of Cancer Research, roč. 7, č. 9, 2017 ; s. 1863-1873 ; SCI ; SCOPUS
- [o3] 2018 - Mahr, A. - Weinschenk, T. - Schoor, O. - Fritsche, J. - Singh, H. - Song, C. : Novel peptides and combination of peptides and scaffolds for use in immunotherapy against Renal Cell Carcinoma (RCC) and other cancers. - In: <http://www.freepatentsonline.com/y2018/0064796.html> (21.5.2018)

Fiolka R, Zubor P, Janusicova V, Visnovsky J, Mendelova A, Kajo K, Lasabova Z, Plank L, Danko J. **Promoter hypermethylation of the tumor-suppressor genes RASSF1A, GSTP1 and CDH1 in endometrial cancer.**

Oncol Rep. 2013 Dec;30(6):2878-86. doi: 10.3892/or.2013.2752. Epub 2013 Sep 25.

- [o1] 2014 - Si, J.-G. - Su, Y.-Y. - Han, Y. H. - Chen, R.-H. - In: Genetic Testing and Molecular Biomarkers, roč. 18, č. 6, 2014 ; s. 394-402 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2014 - Yang, J. Z. - Ji, A. F. - Wang, J. S. - Chen, Z. Y. - Wen, S. W. - In: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, roč. 15, č. 9, 2014 ; s. 3921-3925 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2014 - Li, W. - Deng, J. - Tang, J.-X. - In: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, roč. 15, č. 13, 2014 ; s. 5233-5237 ; SCI ; SCOPUS
- [o1] 2014 - Zhang, B. - Xing, X.-Y. - Li, J. - Lowdon, R. F. - Zhou, Y. - Lin, N. - Zhang, B. - Sundaram, V. - Chiappinelli, K. B. - Hagemann, I. S. - Mutch, D. G. - Goodfellow, P. J. - Wang, T. - In: BMC Genomics, roč. 15, č. 1, 868, 2014 ; s. 868 ;

SCI ; SCOPUS

[o3] 2014 - Ma, X. - Gao, X. - In: Austin Journal of Clinical Pathology, roč. 1, č. 3, 2014 ; čl. č. id1014

[o3] 2015 - Singh, S. - Shukla, G. C. - Gupta, S. - In: Current Pharmacology Reports, roč. 1, č. 2, 2015 ; s. 79-88

[o1] 2015 - Du, Z. - Ma, K. - Sun, X. - Li, A. - Wang, H. - Zhang, L. - Lin, F. - Feng, X. - Song, J. - In: World Journal of Surgical Oncology, roč. 13, č. 1, 2015 ; čl. č. 141 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2015 - Ali Khan, M. - Kedhari Sundaram, M. - Hamza, A. - Quraishi, U. - Gunasekera, D. - Ramesh, L. - Goala, P. - Al Alami, U. - Ansari, M. Z. - Rizvi, T. A. - Sharma, C. - Hussain, A. - In: Evidence-based Complementary and Alternative Medicine, roč. 2015, 2015 ; čl. č. 412149 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2015 - Braný, D. - Dvorská, D. - Nachajová, M. - Slávik, P. - Burjanivová, T. - In: Tumor Biology, roč. 36, č. 9, 2015 ; s. 6615-6621 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2015 - Nachajová, M. - Braný, D. - Dvorská, D. - In: Tumor Biology, roč. 36, č. 10, 2015 ; s. 7335-7338 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2015 - Nachajová, M. - Meršáková, S. - Siváková, J. - Krivuš, Š. - Szépe, P. - Hatok, J. - Adamkov, M. - In: Neuroendocrinology Letters, roč. 36, č. 7, 2015 ; s. 638-643 ; SCI

[o1] 2015 - Chen, Y.-C. - Tsao, C.-M. - Kuo, C.-C. - Yu, M.-H. - Lin, Y.-W. - Yang, C.-Y. - Li, H.-J. - Yan, M.-D. - Wang, T.-J. - Chou, Y.-C. - Su, H.-Y. - In: Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, roč. 54, č. 5, 2015 ; s. 572-579 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2016 - Duenas-Gonzalez, A. - Medina-Franco, J. L. - Chavez-Blanco, A. - Dominguez-Gomez, G. - Fernández-de Gortari, E. - In: Expert Opinion on Pharmacotherapy, roč. 17, č. 3, 2016 ; s. 323-338 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2016 - Makker, A. - Goel, M. M. - In: Endocrine Related Cancer, roč. 23, č. 2, 2016 ; s. R85-R111 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2016 - Meršáková, S. - Nachajová, M. - Szépe, P. - Šumichrastová Kassajová, P. - Halašová, E. - In: Tumor Biology, roč. 37, č. 1, 2016 ; s. 23-27 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2016 - Faa, G. - Fanni, D. - Pichiri, G. - Gerosa, C. - In: Giordano, A. - Macaluso, M.: Gynecological Cancers. Genetic and Epigenetic Targets and Drug Development. Knižná séria: Markman, M.: Current Clinical Oncology . - Basel : Springer, 2016 ; S. 3-22 ; SCI

[o1] 2016 - Kúdela, E. - Biringer, K. - Kassajová, P. - Nachajová, M. - Adamkov, M. - In: Pathology - Research and Practice, roč. 212, 2016 ; s. 667-671 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2016 - Martignano, F. - Guriolo, G. - Salvi, S. - Calistri, D. - Costantini, M. - Gumelli, R. - De Giorgi, U. - Foca, F. - Casadio, V. : GSTP1 Methylation and Protein Expression in Prostate Cancer: Diagnostic Implications. - In: Diseases Markers, roč. 2016, 2016 ; čl. č. 4358292 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2016 - Čapláková, V. - Babušíková, E. - Blahovcová, E. - Balhárek, T. - Zeliesková, M. - Hatok, J. - In: Anticancer Research, roč. 36, č. 9, 2016 ; s. 4407-4420 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Yanokura, M. - Banno, K. - Adachi, M. - Aoki, D. - Abe, K. - In: International Journal of Oncology, roč. 50, č. 6, 2017 ; s. 1934-1946 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Jabbara, N. - Tehrani, G. A. - Lalooha, F. - Farzam, S. A. - Elmizadeh, K. - In: International Journal of Cancer Management, roč. 10, č. 4, 2017 ; čl. č. e8629 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Bartosch, C. - Lopes, J. M. - Jeronimo, C. - In: Epigenomics, roč. 9, č. 5, 2017 ; s. 737-755 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Pabalan, N. - Kunjantarachot, A. - Ruangpratheep, C. - Jarjanazi, H. - Christofolini, D. M. - Barbosa, C. P. - Bianco, B. - In: Gynecologic Oncology, roč. 146, č. 3, 2017 ; s. 603-608 ; SCI ; SCOPUS

[o3] 2017 - Yanokura, M. - Banno, K. - Kobayashi, Y. - Nomura, H. - Hayashi, S. - Tominaga, E. - Aoki, D. : Recent findings on epigenetic gene abnormalities involved in uterine cancer (Review). - In: Molecular and Clinical Oncology, roč. 7, 2017 ; s. 733-737

[o1] 2017 - Thirumal Kumar, D. - George Priya Doss, C. - In: Journal of Biomolecular Structure and Dynamics, roč. 35, č. 12, 2017 ; s. 2745-2757 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2018 - Fan, Y. - Wang, Y. - Fu, S. - Yang, L. - Lin, S. - Fan, Q. - Wen, Q. - In: Oncotarget, roč. 9, č. 9, 2018 ; s. 8642-8652 ; SCOPUS

Ježková E, Kajo K, Žúbor P, Grendár M, Malicherová B, Mendelová A, Dókuš K, Lasabová Z, Plank L, Danko J.

Methylation in promoter regions of PITX2 and RASSF1A genes in association with clinicopathological features in breast cancer patients

Tumor Biology. - Roč. 37, č. 12 (2016), s. 15707-15718

[o1] 2017 - Zheng, Y. B. - Yang, C. - Tong, S. L. - Ding, Y. - Deng, W. H. - Song, D. - Xiao, K. - In: Oncotarget, roč. 8, č. 20, 2017 ; s. 33536-33543 ; SCI ; SCOPUS

[o1] 2017 - Aubele, M. - Schmitt, M. - Napieralski, R. - Paepke, S. - Ettl, J. - Absmaier, M. - Magdolen, V. - Martens, J. - Foekens, J. A. - Wilhelm, O. G. -

		Kiechle, M. - In: Disease Markers, roč. 2017 ; čl. č. 4934608 ; SCI ; SCOPUS [o1] 2017 - Davalos, V. - Martinez-Cardus, A. - Esteller, M. - In: American Journal of Pathology, roč. 187, č. 10, 2017 ; s. 2163-2174 ; SCI ; SCOPUS [o3] 2018 - Semaan, A. - Uhl, B. - Branchi, V. - Lingohr, P. - Bootz, F. - Kristiansen, G. - Kalf, J. C. - Matthei, H. - Pantelis, D. - Dietrich, D. : Significance of PITX2 promoter methylation in colorectal carcinoma prognosis. - In: Clinical Colorectal Cancer, 2018 ; doi: 10.1016/j.clcc.2018.02.008 (28.2.2018) [o1] 2018 - Absmaier, M. - Napieralski, R. - Schuster, T. - Aubele, M. - Walch, A. - Magdolen, V. - Dorn, J. - Gross, E. - Harbeck, N. - Noske, A. - Kiechle, M. - Schmitt, M. - In: International Journal of Oncology, roč. 52, č. 3, 2018 ; s. 755-767 ; SCI ; SCOPUS [o1] 2018 - Yadav, P. - Masroor, M. - Nandi, K. - Kaza, R. C. M. - Jain, S. K. - Khurana, N. - Saxena, A. - In: Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, roč. 19, č. 2, 2018 ; s. 443-448 ; SCOPUS Chovanec M, Čierna Z, Miškovská V, Machálek K, Kaľavská K, Rejlek K, Světlovská D, Macák D, Španík S, Kajo K, Babál P, De Giorgi U, Mego M, Mardiac J. Systemic immune-inflammation index in germ-cell tumours British Journal of Cancer. - Roč. 118, č. 6 (2018), s. 831-838 [o1] 2018 - Albany, C. - In: British Journal of Cancer, vol. 118, no. 6, 2018 ; s. 761-762 ; SCI ; Bianka B, Kajo K, Kisková T, Kubatka P, Žúbor P, Solár P, Péč M, Adamkov M. Metformin and melatonin inhibit DMBA-induced mammary tumorigenesis in rats fed a high-fat diet. Anti-Cancer Drugs. - Roč. 29, č. 2 (2018), s. 128-135. [o1] 2018 - González-González, A. - Mediavilla, M. D. - Sánchez-Barceló, E. J. - In: Molecules, roč. 23, č. 2, 2018 ; čl. č. 336 ; SCI ; SCOPUS [o3] 2018 - Giles, E. D. - Jindal, S. - Wellberg, E. A. - Schedin, T. - Anderson, S. M. - Thor, A. D. - Edwards, D. P. - MacLean, P. S. - Schedin, P. : Metformin inhibits stromal aromatase expression and tumor progression in a rodent model of postmenopausal breast cancer. - In: Breast Cancer Research, roč. 20, 2018 ; doi: 10.1186/s13058-018-0974-2 (20.6.2018)
08	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva List of projects of the principal investigator in R&D in the domain of health	Zoznam projektov: Projekt APVV-0016-11 Názov projektu: Identifikácia biomarkerov asociovaných s rezistenciou na chemoterapiu u testikulárných nádorov z germinatívnych buniek Relizácia projektu: 07/2012 – 12/2015 Rozpočet: 170 000 € Financovanie: APVV Zodpovedný riešiteľ: Pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Udelené patenty/podané patentové prihlášky, vynálezy alebo úžitkové vzory, ktoré sú výsledkami projektu 1. PCT/SK2014/000020: Method for in vivo isolation of circulating tumor cells from peripheral blood PARP proteín bol identifikovaný ako potenciálny nový terapeutický cieľ u refraktérnych TGCTs a na základe týchto výsledkov bola zahájená klinická štúdia fázy II s cieľom overiť efektivitu gemcitabínu, karboplatiny a PARP inhibítora veliparibu u refraktérnych TGCTs, teda ide o výsledok výskumu s premietnutím sa do klinickej praxe. Analýza exprese FBN1 ukázala, že sa jedná o nový a dosiaľ nepopísaný marker intratubulárnej germinatívnej neoplázie (IGCNU), čo je možné využiť v diagnostike IGCNU, ide teda opäť o výsledok výskumu s aplikáciou v klinickej praxi. PD-L1 bol identifikovaný ako nový prognostický faktor u pacientov s TGCTs a zároveň predstavuje aj potenciálny nový terapeutický cieľ. Na základe tohto výsledku bol pripravený návrh klinickej štúdie fázy II u refraktérnych TGCTs. Zistenie, že refraktérnosť časti TGCT pacientov pravdepodobne spočíva v zvýšenej aktivite DNA opravných nukleáz otvára nové terapeutické možnosti vo využití inhibítorov procesov opravy DNA pri liečbe takýchto pacientov. Experimentálne dáta generované projektom

	sú podkladom pre ďalší výskum v danej oblasti. Vedecký projekt MZ SR č.2005/14-MFN-06: Názov projektu: Vytvorenie a realizácia optimálneho diagnostického modelu včasného zachytenia vývoja malígnych ochorení prsníka, tela a krčka maternice Realizácia projektu: 2006-2008 Rozpočet: 1 629 000 Sk Financovanie: MZ SR zodp.riešiteľ: Pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Vytvorenie súboru 130 pacientok, zavedenie metódy na štúdium genetiky karcinómu mliečnej žľazy ako genetickej predipozície a metylácie DNA v parafrínových rezoch ako potenciálneho prognostického a prediktívneho faktora Štrukturálne fondy EÚ: Názov projektu: Centrum excelentnosti pre perinatologický výskum CEPV I. ITMS kód: 26220120016, Realizácia projektu: 05/2009-4/2011 Rozpočet: 1 327 689,31 € Financovanie: ŠF EÚ zodp.riešiteľ: Pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Zavedenie neinvazívnej detekcie pohlavia z plazmy, kvantifikácia cff DNA pri patologických tehotenstvách, štúdium genetiky preeklampsie a génovej expresie z placenty Názov projektu: Dobudovanie Centra excelentnosti pre perinatologický výskum CEPV II. ITMS kód: 26220120036 Realizácia projektu: 1/2000-6/2012 Rozpočet: 2 788 478,38 € Financovanie: ŠF EÚ zodp.riešiteľ: Pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Vytvorenie diagnostického komplexu, ktorý bude slúžiť na diagnostiku a výskum vzťahu matky a plodu, respektívne novorodenca z pohľadu histomorfológie, antigénovej výbavy tkanív a geneticko - molekulových vzťahov zahŕňajúcich posúdenie stavu vývoja placenty a plodu, jeho orgánov, pripravenosti na pôrodnú adaptáciu a identifikáciu vrodených vývojových chýb. Názov projektu: Molekulová diagnostika rakoviny krčka maternice ITMS: 26220220113 Realizácia projektu: 10/2010-09/2013 Rozpočet: 988 592,80 € Financovanie: ŠF EÚ Projektový manažér: Pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Vypracovanie návrhu molekulovej diagnostiky rakoviny krčka maternice a jeho validácia a implementácia do praxe. Projekt GA-VEGA č.1/3373/06 Názov projektu: Štúdium metylácie promótorových oblastí tumor supresorových génov v nádorových tkanivách a telesných tekutinách ako potenciálny biomarker malígneho ochorenia Realizácia projektu: 2006-2008
--	---

	Rozpočet: 68 000 Sk Financovanie: VEGA Zodp. riešiteľ: Pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: zástupca zodpovedného riešiteľa Potvrdil sa význam epigenetických alterácií v karcinómoch prsníka a prostaty, napr. hypermetylácia GSTP1 Projekt GA-VEGA č.1/3379/06 Názov projektu: Vyšetrenie génovo determinovaného HER-2 stavu v manažmente prevencie, diagnostiky a liečby invazívneho karcinómu mliečnej žľazy u žien Realizácia projektu: 2006-2008 Rozpočet: 95 000 Sk Financovanie: VEGA Zodp. riešiteľ: Pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Potvrdil sa význam polymorfizmov HER2 génu v karcinóme prsníka Projekt GA-VEGA č.1/0243/18 Názov projektu: Ionizujúcim žiarením indukované metabolické, histologické a funkčné zmeny v mozgu a mieche za experimentálnych podmienok Realizácia projektu: 2018-2020 Rozpočet: 7 131 € Financovanie: VEGA Zodp. riešiteľka: Pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Grantová úloha MFN 1/1999 Názov projektu: Bioptické zhodnotenie karcinómov prsnej žľazy: sledovanie vybraných prognosticky relevantných ukazovateľov Realizácia projektu: 1999-2001 Rozpočet: 13 000 Sk Financovanie: MFN Zodpovedný riešiteľ: Výsledky prezentované: Opera hospitalis Martiniensis, roč. 1, č. 1. - Martin : Osveta, 2001. - S. 7-17. - ISBN 80-8063-073-9 Grantová úloha MFN 2/1999 Názov projektu: Diagnostika a diferenciálna diagnostika maloacínárnych premalígnych lézií prostaty Realizácia projektu: 1999-2003 Rozpočet: 13 000 Sk Financovanie: MFN Zodpovedný riešiteľ: Pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Výsledky prezentované: Opera hospitalis Martiniensis, roč. 2, č. 2. - Martin : Martinská fakultná nemocnica, 2003. - S. 11-19. - ISBN 80-88866-26-X Grantová úloha MFN 6/2000 Názov projektu: Možnosti farebného dopplerovského zobrazenia v diagnostike tumorov prsníka Realizácia projektu: 2000-2003 Rozpočet: 13 000 Sk Financovanie: MFN Zodpovedný riešiteľ: Pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ
--	---

	Výsledky prezentované: Opera hospitalis Martiniensis, roč. 2, č. 2. - Martin : Martinská fakultná nemocnica, 2003. - S. 58-67. - ISBN 80-88866-26-X Národné projekty: Názov projektu: Národný program detekcie stavu HER2 v karcinómoch prsníka a žalúdka v SR Realizácia projektu: od 1993 do 2014 Národný koordinátor: Pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Bolo vyšetrených viac ako 20 tisíc vyšetrených pacientov so štandardizovanou detekciou expresie HER2 proteínu, resp. génu. Názov projektu: Projekt centralizovanej biopctickej diagnostiky zvláštnych tumorov gastrointestinálneho traktu typu NET a GIST Realizácia projektu: od r. 2005 doteraz (účasť zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte do 2011) Národný koordinátor: Pozícia zástupcu zodpovedného riešiteľa v tomto projekte: spoluriešiteľ Vytvorenie slovenského registra GISTov a NETov, implementácia mutačných analýz c-KITu a PDGFRa. List of projects: Slovak Research and Development Agency (APVV), project No. APVV-0016-11 Project title: Identification of biomarkers associated with treatment resistance in testicular germ cell tumors Principal investigator: Implementation period: 07/2012 – 12/2015 Project budget: 170 000 € Financing: APVV Position at present project: investigator Patent: 1. PCT/SK2014/000020: Method for in vivo isolation of circulating tumor cells from peripheral blood Identification of the PARP protein as a potential therapeutic target in TGCT refractory testicular tumors; analysis of fibrinline1 as a new and unregistered marker of intratubular neoplasia, identification of PD-L1 as a new prognostic factor in a patient with TGCT. Grant MH (Ministry of Health) 2005/14-MFN-06: Project title: The creation and implementation of optimal diagnostic model development for early detection of malignant breast disease, body and cervix of the uterus Implementation period: 2006-2008 Project budget: 1 629 000 Sk Financing: Ministry of Health Slovak Republic Principal investigator: Position of the representative of the principal investigator at present project: investigator Creating a set of 130 patients, introducing a method for the study of mammary carcinoma genetics as a genetic predisposition and DNA methylation in paraffin sections as a potential prognostic and predictive factor. Research and Development Operational Program EU (ERDF): Project title: Centre of Excellence for Research Perinatology - CEPV I. ITMS code: 26220120016
--	--

	Implementation period : 05/2009-4/2011 Project budget: 1 327 689,31 € Financing: SF of European Commission Principal investigator: Position of the representative of the principal investigator at present project: investigator introduction of non-invasive plasma sex detection, cff DNA quantification in pathological pregnancies, study of the gene of preeclampsia and gene expression from the placenta Research and Development Operational Program EU (ERDF): Project title: Completion od a Center of Excellence for Research Perinatology - CEPV II. ITMS code: 26220120036 Implementation period: 1/2000-6/2012 Project budget: 2 788 478,38 € Financing: SF of European Commission Principal investigator: Position of the representative of the principal investigator at present project: investigator Creating a diagnostic complex that will serve to diagnose and investigate the relationship of mother and fetus, respectively the neonate from the point of view of histomorphology, antigenic equipment of tissues and genetic-molecular relations including assessment of the state of the development of the placenta and fetus, its organs, preparedness for postnatal adaptation and identification of congenital developmental malformations Research and Development Operational Program EU (ERDF): Project title: Molecular Diagnosis of Cervical Cancer ITMS code: 26220220113 Implementation period: 10/2010-09/2013 Project budget: 988 592,80 € Financing: SF of European Commission Principal investigator: Position of the representative of the principal investigator at present project: investigator Development of a design of molecular diagnosis of cervical cancer and its validation and implementation into practice. Scientific Grant Agency (VEGA), project No. 1/3373/06 Project title: Study of promoter region methylation of tumor suppressor genes in tumor tissues and body fluids as a potential biomarker of malignant diseases Implementation period: 2006-2008 Project budget: 68 000 Sk Financing: VEGA Principal investigator: Position of the representative of the principal investigator at present project: representative of the principal investigator The significance of epigenetic changes in some tumors, e.g. in breast and prostate cancer was confirmed, e.g., hypermethylation of GSTP1. Scientific Grant Agency (VEGA), project. No. 1/3379/06 Project title: Examination of gene-determined HER-2 status in management of prevention, diagnosis and treatment of invasive breast carcinoma in women Implementation period: 2006-2008
--	---

	Project budget: 95 000 Sk Principal investigator: Position of the representative of the principal investigator at present project: investigator The significance of the HER2 gene polymorphisms has been confirmed. Scientific Grant Agency (VEGA), project No. 1/0243/18 Project title: Ionizing radiation-induced metabolic, histological and functional changes in brain and spinal cord under experimental conditions Principal investigator: Position of the representative of the principal investigator at present project: investigator Implementation period: 2018-2020 Project budget: 7 131 € Financing: VEGA National Project: Project title: National program for the detection of HER2 status in breast and stomach carcinomas in the Slovak Republic Implementation period: from 1993 do 2014 National coordinator: more than 20,000 examined patients were screened for standardized HER2 protein expression, respectively. National Projects: Project title: Project of Centralized Bioptic Diagnostics of Rare Gastrointestinal Tumors of NET and GIST Type Implementation period: from 2005 up to now (participation of the representative of the principal investigator to 2011) National coordinator: Creation of Slovak registry of GIST and NET, implementation of mutation analyses of c-KIT and PDGFRa Project of MFH 1/1999 Project title: Bioptic evaluation of the breast carcinoma : follow-up of selected prognostic relevant factors Implementation period: 1999-2001 Project budget: 13 000 Sk Financing: MFH Principal investigator: The results presented: Opera hospitalis Martiniensis, roč. 1, č. 1. - Martin : Osveta, 2001. - S. 7-17. - ISBN 80-8063-073-9 Project of MFH 2/1999 Project title: Bioptic diagnosis and differential diagnosis of the smallacinar premalignant lesions of the prostate gland Implementation period: 1999-2003 Project budget: 13 000 Sk Financing: MFH Principal investigator: Position of the representative of the principal investigator at present project: investigator The results presented: Opera hospitalis Martiniensis, roč. 2, č. 2. - Martin : Martinská fakultná nemocnica, 2003. - S. 11-19. - ISBN 80-88866-26-X Project of MFH 6/2000
--	--

		Project title: Possibilities of colour Doppler imaging in the diagnostics of the breast tumours Implementation period: 2000-2003 Project budget: 13 000 Sk Financing: MFH Principal investigator: Position of the representative of the principal investigator at present project: investigator The results presented: Opera hospitalis Martiniensis, roč. 2, č. 2. - Martin : Martinská fakultná nemocnica, 2003. - S. 58-67. - ISBN 80-88866-26-X
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	1 APVV, 1 VEGA
10	Celková citovanosť v SCI / ISI Total number of citations in SCI / ISI database	SCI (WOS) 532, SCOPUS 675

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

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

[illegible]

VV-2018-P2.5			Zoznam riešiteľov
			List of Participants
02	Ostatní zamestnanci / Other staff	Celkový počet ostatných osôb	1 (laborantka)
		Total number of other staff	
		Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách	1050
		Total capacity of other staff in hours	
03	Spolu / In total	Celkový počet zamestnancov	6
		Total number of the employed staff	
		Súhrnná kapacita zamestnancov v hodinách	5670
		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:

BMC SAV je vedecká inštitúcia, ktorá disponuje prístrojovým vybavením na molekulové štúdie na úrovni DNA, RNA a proteínov. Medzi špeciálne zariadenia, ktoré budeme využívať v predloženom projekte patria:

- Real-time PCR cykléry – CFX96 (Bio-Rad) a AriaMx (Agilent) - pre kvantifikáciu špecifických úsekov DNA/RNA.
- NanoDrop ND-1000 spektrofotometer (NanoDrop Technologies, Inc., USA) – na presné meranie koncentrácií DNA a RNA.

Okrem uvedených prístrojov Laboratórium epigenetiky nádorov, v ktorom sa bude projekt realizovať, disponuje štandardným vybavením pre molekulovú biológiu ako sú: cykléry, aparatury pre elektroforézy (horizontálne a vertikálne), transiluminátor, centrifúgy s chladením aj bez chladenia, analytické váhy, biohazardy pre prácu s biologickým materiálom, PCR boxy, sterilný box, termobloky, trepačky, autoklávy, sušičky, sterilizátory, hlbokomraziaci box a iné. Potrebné prístroje sú využívané viacerými výskumnými skupinami, preto z dôvodu rozšírenia kapacity prístrojového vybavenia pre plynulé zabezpečenie laboratórnych prác plánujeme zakúpiť gradientový PCR cyklér s 96 jamkovou platformou.

Anglická verzia / English version:

BMC SAS is scientific institution fully equipped by laboratory devices, which are necessary for performing of molecular studies on the DNA, RNA and protein levels. The key apparatuses for the present project implementation are:

- Real-time PCR cyclers – CFX96 (Bio-Rad) and AriaMx (Agilent) – for quantification of specific sequences of DNA/RNA.
- NanoDrop ND-1000 spectrophotometer (NanoDrop Technologies, Inc., USA) – for exact measurement of DNA, RNA and protein concentrations.

In addition to these instruments, the Laboratory of Cancer Epigenetics, in which the present project will be realized, are equipped by standard laboratory devices for molecular biology as PCR cyclers, horizontal and vertical electrophoresis apparatuses, transilluminator, centrifuges with and without cooling, analytical weigh balance, biohazard boxes for manipulation with biological material, sterile boxes, thermoblocks, mixers, autoclaves, drying-ovens, sterilizers, laboratory deep freezer and others.

The cyclers have been used by many projects; therefore, we plan to buy the gradient PCR cycler with 96-well platform for the continuous realization of miRNA analyses.

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	2018/45-SAV-4
Názov projektu	MikroRNA expresné profily na diskrimináciu endometrioidného a serózneho typu karcinómu endometria
Project Title	Micro-RNA expression profiles for discrimination of endometrioid and serous types of endometrial cancer
Akronym projektu	MIR-ENDOM
Acronym of the Project	MIR-ENDOM

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project Charter
A	Východisková situácia Karcinóm endometria patrí celosvetovo k najčastejším gynekologickým malignitám so stúpajúcou incidenciou a mortalitou (1-2). Podľa amerických štatistík z roku 2016 predstavujú nádory tela maternice 7% z malignít ženských pohlavných orgánov s mortalitou 4% (3). Až 75% prípadov endometriálneho karcinómu (EC) je diagnostikovaných vo včasných štádiách (FIGO I. a II.) s 5-ročným prežitím u 74-91% pacientok. U pacientok v pokročilom štádiu ochorenia je 5 ročné prežitie najviac u 66% (FIGO III.) a 26% (FIGO IV.) pacientok (4). Tradičná Bokhmanova klasifikácia dvoch typov EC bola založená na báze klinických, endokrinných a epidemiologických pozorovaniach (5). Súčasná klasifikácia EC zohľadňuje histopatologické kritériá bunkového typu, stupeň diferenciácie a štádium ochorenia. Typ I (70-80% všetkých EC) je endometrioidný (EEC) histologický typ, dobre alebo stredne diferencovaný s priaznivou prognózou, s vysokou expresiou hormonálnych receptorov, vzniká na základe endometriálnej hypoplázie. Vývoj nádoru je podporovaný estrogénmi, nuliparitou a obezitou. Zriedkavejší Typ II EC (10-20%) je charakterizovaný seróznym histologickým typom (ESC) a zaraďujeme k nemu aj viaceré zle diferencované fenotypy ako svetlobunkový EC, high-grade EEC, a tiež nádory s asociovaným mezenchymálnym fenotypom ako sú karcinosarkóm a nediferencovaný karcinóm. Vzniká u starších štíhlych žien bez hormonálnych alebo metabolických zmien a vzniká z atrofického endometria. Pacientky majú nepriaznivú prognózu (6). Zásadný rozdiel medzi dvomi typmi je v terapii. Pacientky s low-grade EEC sú liečené len adjuvantnou rádioterapiou, naproti tomu pacientky so ESC alebo pokročilým EEC dostávajú chemoterapiu. Z týchto dôvodov je exaktná typizácia nevyhnutná pre výber účinnej liečby (7). V súčasnosti platná WHO klasifikácia EC založená na cytomorfologických kritériách, umožňuje definovať endometrioidný, seróznym, mucinóznym, svetlobunkový a nediferencovaný karcinóm, ako aj karcinosarkóm (8), ale nie je možné popísať vlastnosti, ktoré vystihujú biologickú povahu nádoru. Klasifikácia nádorov s nejednoznačnou morfológiou je problematická. Fenotypové znaky sú podmienené molekulovými zmenami, preto je potrebná molekulová subklasifikácia a markery detailnejšie vystihujúce biologickú podstatu EC, čo

môže byť využitý pri prognostifikácii a výbere terapie. Masívnym rozvojom technológií sa otvorili možnosti charakterizovať nádorové bunky na molekulárnej úrovni. Genetické zmeny zahŕňajú rôzne mutácie, vrátane dlhých delcií a chromozómových prestavieb. Epigenetické alterácie môžu nastať v metylácii DNA, modifikácii histónového komplexu s následnou zmenou chromatinovej štruktúry, pričom najviac sú preskúmané nádorovo asociované aberantné metylačné profily (9). V posledných rokoch sa značná pozornosť sústreďuje na štúdium aberantných expresných profilov mikroRNA (miRNA) v mnohých typoch nádorov. MiRNA môžu pôsobiť ako onkogény, tumor supresorové gény, alebo ako modulátory metastatického rozsevu a regulátory nádorových kmeňových buniek, preto predstavujú novú triedu potenciálnych biomarkerov pre diagnózu, predikciu liečby, alebo prognózu ochorenia (10).

Vďaka pribúdajúcimi poznatkami bola duálna Bokhmanova klasifikácia na základe histologických typov obohatená o genetické charakteristiky. EEC (Typ I) je preferenčne asociovaný s mutáciami v *PTEN*, *KRAS*, *CTNNB1*, a *PIK3CA* génoch, a tiež s mikrosatelitovou instabilitou (MSI), pričom ESC (Typ II) bol charakterizovaný zvýšenou expresiou *HER2* a častou mutáciou *PT53* (4,6). V laboratóriách The Cancer Genome Atlas (TCGA) v roku 2012 podarilo použitím technológie next-generation sequencing dekódovať kompletnejší mutačný profil EC. Analýzou vzoriek 373 pacientok zistili rozdiely medzi EEC, ESC a zmiešanými EC. U väčšiny EEC identifikovali len malé zmeny v počte kópií a zriedkavejšie mutáciu v *TP53* géne, avšak časté mutácie v *PTEN*, *CTNNB1*, *PIK3CA*, *ARID1A*, *KRAS* a *ARID5B* génoch. Niektoré EC mali hot-spot mutáciu *POLE*, ktorá asociovala s významným nárastom transverzných mutácií. Pre ESC a 25% EEC s high-grade fenotypom boli charakteristické rozsiahle zmeny v počte kópií, niekoľko zmien v metylácii DNA, nízka hladina hormonálnych receptorov, ale častá mutácia v *TP53* géne. Na základe výsledkov autori navrhli novú klasifikáciu EC v štyroch kategóriách: *POLE* ultramutované, MSI hypermutované, s malým počtom kópií a veľkým počtom kópií (7). Ďalšou genomickou analýzou 393 EC bola spresnená subklasifikácia EC. Po cieľnom sekvenovaní exónov bolo vybraných 9 génov s rôznymi spektrami mutácií v rôznych podtypoch. High-grade EEC a low-grade EEC mali signifikantne rozdiely vo frekvencii mutácií v *PTEN* a *TP53* génoch. Podtypy high-grade EEC a ESC (pri duálnej klasifikácii oba Typ II) mali rozdielne frekvencie mutácií v génoch *PTEN*, *ARID1A*, *PPP2R1A*, *TP53* a *CTNNB1*. Výsledky naznačujú, samotná morfológická klasifikácia môže byť nepresná a hodnotenie podľa mutačných profilov (pre EEC mutácie v *PTEN*, *PIK3CA*, *ARID1A* a *KRAS* génoch, pre ESC v *TP53* a *PPP2R1A* génoch), môže pomôcť pri klasifikácii morfológicky zmiešaných alebo problematických EC (11,12). Genomické štúdie pomohli identifikovať rozdielny mutačný profil v histologických podtypoch a molekulových podskupinách a priniesli indície na funkčné defekty a molekulové ciele pre terapiu. Faktom však zostáva, že po vylúčení ultramutovaných génov boli z 32 signifikantne rozdielne mutovaných proteín kódujúcich génov v rôznych skupinách EC sa mnohé vyskytovali súčasne vo viacerých skupinách, len s rôznou frekvenciou (4, 7, 13).

Je všeobecne známe, že početné aberantné profily metylácie DNA sa podieľajú na vzniku a progresii ľudských nádorov vrátane EC. V starších štúdiách našli hypermetyláciu v *MLH1*, *RASSF1A*, *PTEN* a *APC* génoch u EEC, avšak u ESC bola zriedkavá (14 -18), čo môže byť zapríčinené aj následkom významne zvýšenej expzie DNA metyltransferáz DNMT1 a DNMT3B u EEC v porovnaní ESC (19). Porovnávacou celogenómovou analýzou metylómu DNA boli zistené rozdielne vzory metylácie DNA, a to 27,009 rozdielne metylovaných regiónov u EEC a 15,676 rozdielov u ESC v porovnaní s normálnym endometriom. Väčšina metylačne zmenených regiónov súvisí s dereguláciou funkcie promótorov alebo enhancerov, čo hrá významnú úlohu v tumorigenéze EC (20).

Nedávno bol objavený nový spôsob epigenetickej regulácie génovej expzie, a to prostredníctvom proteín nekódujúcich RNA molekúl s dĺžkou približne 22 nukleotidov - miRNA. Naviazaním miRNA molekuly na komplementárnu sekvenciu mRNA cieľového génu je transkripcia tohto génu zablokovávaná. Podľa databázy miRTarbase 7.0 (<http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/php/statistics.php>,

aktualizácia 15-9-2017) bolo u 2599 ľudských miRNA identifikovaných 15 064 cieľových génov (21). MiRNA sú schopné regulovať kľúčové biologické procesy ako sú diferenciácia alebo vývoj a bunková proliferácia prostredníctvom regulácie expresie asociovaných génov (22). Podľa databázy, ktorá mapuje odborné články o expresných profiloch miRNA v 184 rôznych typoch nádorov (<http://mircancer.ecu.edu>, aktualizácia 20-12-2017) boli v súvislosti s EC zaznamenaných len 54 zápisov v porovnaní s nádormi kolorekta, pľúc a prsníka (498, 642 a 435 zápisov) (23).

Zo starších publikovaných prác z roku 2010 uvediem dve, v ktorých korelovali zmenené expresné profily miRNA s klinicko-patologickými vlastnosťami u EC. V americkej štúdii 141 EC pacientok našli signifikantne rozdielne miRNA profily medzi EEC a normálnym endometriom a medzi skorými EC (Stage1A a Grade1) a normálnym endometriom. Pokročilé štádium EC asociovalo s vysokou expresiou miR-199c (24). V podobnej japonskej štúdii v súbore 21 pacientok s ESC zo 120-tich analyzovaných miRNA zistili zmenené profily u 54, pričom aberantná expresia miR-101, miR-10b*, miR-139-5p, miR-152, miR-29b a miR-455-5p asociovala s horšou prognózou ESC (25). V celkom nedávnej štúdii vybrali po bioinformatickom vyhodnotení údajov z databáz z 296 miRNA 37, ktoré asociovali so signálnymi dráhami kontrolujúcimi vznik EC. Ďalšou analýzou boli vytypované cieľové gény, ktoré by mohli byť regulované prostredníctvom týchto miRNA. V P13K/AKT signálnej dráhe to boli *PTEN*, *PIK3CA*, *ILK* a *AKT3* gény, v MAPK signálnej dráhe *SOS1*, *KRAS*, *RAF1*, *MAP2K1* a *MAPK1*, vo Wnt signálnej dráhe *CTNNA1*, *CTNNB1*, *GSK3B*, *AXIN2* a *APC*, a potom ďalšie gény súvisiace s reguláciou proliferácie a apoptózy (Obrázok 1 v doplnkovom súbore). Autori identifikovali 12 miRNA, ktorých cieľové gény z patrili k viacerým funkčným skupinám zahrnutých v procesoch angiogenézy, apoptózy, bunkovom cykle, bunkovej proliferácii a p53 signálnej dráhe (26). Iné štúdie ukázali, že kľúčovým procesom v tumorigenéze EEC aj ESC je aktivácia P13K/AKT signálnej dráhy, čo hrá významnú úlohu v procese epiteliálno-mezenchymálneho prechodu (EMT) a fenotype kmeňových nádorových buniek (CSC). V mnohých nádoroch aj v EC boli objavené miRNA, ktoré regulujú cieľové gény zodpovedné za moduláciu EMT a vlastnosti CSC, a to predovšetkým *PTEN* a ďalšie gény asociované s EMT (*TWIST1*, *ZEB1* a *BMI1*). Preskúmanie miRNA profilov asociovaných s P13K/AKT dráhou pomôže pochopiť jeden z hlavných mechanizmov iniciácie a progresie EC. Zároveň sa regulácia tejto dráhy pomocou špecifických miRNA môže stať dôležitým terapeutickým nástrojom pre inhibíciu EMT procesu a nadobúdania vlastností CSC (27).

Z hľadiska dnešných poznatkov sa histomorfologická klasifikácia EC javí ako nedostatočná a ani stanovenie mutačných profilov v rôznych typoch a podtypoch nenaplnilo kritériá ich exaktnejšej diskriminácie. Jedným z vhodných riešení by mohlo byť štúdium nádorovo-špecifických expresných profilov miRNA, ktoré podľa výsledkov aktuálneho výskumu zohrávajú kľúčovú úlohu v procesoch vzniku a progresii nádorov.

Ako vyplynulo z predošlého textu, expresné profily miRNA zahrnuté v tumorigenéze EC sú v porovnaní s inými nádormi menej preskúmané. Niekoľko výskumných tímov sa zaoberalo miRNA profilmi v rôznych signálnych dráhach zapojených v tumorigenéze endometria, alebo sa snažili identifikovať zmenené expresné profily miRNA ako skoré alebo prediktívne markery pre EC. Pri stále rastúcom zozname novoobjavených ľudských miRNA je postupné objasňovanie funkcií miRNA predmetom kontinuálneho výskumu, ktorý prináša detailnejšie poznatky o vzniku a progresii EC a tiež nástroje na presnejšiu diagnostiku a cielenejšiu liečbu, preto štúdia v oblasti expresných profilov miRNA je nanajvýš potrebná.

V predloženom projekte sa bude jednať o retrospektívnu štúdiu, v ktorej budeme analyzovať archivované nádorové tkanivá z parafrínových bločkov u pacientok s rôznym podtypom EC s cieľom identifikovať súbor miRNA, ktorý pomôže jednoznačne odlíšiť dva najčastejšie podtypy EC, a to endometrioidný a serózný a tiež endometrioidné low-grade od high-grade nádory. Podľa našich vedomostí sa štúdie, ktoré využívali expresné profily miRNA na presnejšiu klasifikáciu EC,

		zatiaľ neuskutočnili. Zoznam použitej literatúry sa nachádza v doplnkovom súbore.
	Background Situation	Endometrial carcinoma (EC) belongs to the most common gynaecological malignancies with increasing incidence and mortality (1-2). According to the U.S. statistics from 2016, the uterine corpus cancers represent 7% of women genital malignancies with 4% of mortality. Up to 75% of EC patients are diagnosed early (FIGO I. and II.) with 5-years survival in 74-91% of them in the contrast to patients with advanced EC (FIGO III. and FIGO IV) with values 66% and 26%, respectively (4). The traditional Bokhman classification of two types of EC was based on clinical, endocrinal and epidemiological observation (5). The current EC classification include histopathologic criteria of cell type, differentiation level and state of disease. Type I (70-80% of all EC) is endometrioid (EEC) histological type with good or moderate differentiation, good prognosis, and high expression of hormonal receptors. Its development from hyperplasia is supported by oestrogens, nulliparity and obesity. Rarer EC type, Type II (10-20%) is characterized by serous histological type (ESC) and covers also several poorly differentiated phenotypes as clear cell EC, high-grade EEC and tumours with mesenchymal phenotype as carcinosarcoma and undifferentiated carcinoma. These tumours are found in older women without hormonal or metabolic changes and they develop from atrophic endometrium. These patients have worse prognosis (6). The basic difference between two EC types is in the therapy. Patients with low-grade EEC are treated only with adjuvant radiotherapy, but patients with ESC or advanced ECC undergo the chemotherapy. From these reasons, the exact typology for the choice of effective therapy is needful (7). Current WHO classification based on the cytomorphological criteria allow to define the endometrioid, serous, mucinous, clear cell and undifferentiated carcinomas and also carcinosarcomas (8), but not features that describe the biological behaviour of tumour. The evaluation of tumours with ambiguous morphology is problematic. The phenotype features are designed by molecular changes; therefore, the molecular subclassification and markers detailed the tumour character are essential predominantly in prognostication and therapy selection. The robust advancement in technologies allows describing of cancer cells on molecular level. Genetic changes include the various mutations including long deletions and chromosomal rearrangements. Epigenetic alterations occur in DNA methylation, histone complex modification, which is associated with the changes of chromatin structure. From them, the cancer specific aberrant methylation profiles are highly investigated (9). Recently, the scientists are focused on investigation of aberrant expression profiles of microRNAs (miRNAs) in many cancer types. MiRNA can act as oncogenes, tumour supressor genes or as modulators of metastatic dissemination and regulators of cancer stem cells. Therefore they represent a new class of biomarkers for diagnosis, therapy prediction and prognosis of disease (10). Due to growing knowledge, the Bokhman dual classification based on histological types was enriched by genetic characters. EEC (Type I) preferentially associated with mutation in <i>PTEN</i>, <i>KRAS</i>, <i>CTNNB1</i>, and <i>PIK3CA</i> genes, and also with microsatellite instability (MSI) and ESC (Type II) is characterized by higher expression of <i>HER2</i> and frequent <i>TP53</i> mutation (4,6). In the year 2012 the scientist in laboratories of The Cancer Genome Atlas (TCGA) company were successful in decoding of more complex mutation profile of EC using next-generation sequencing technology. By analyses of 373 patient's samples they found the differences between EEC, ESC and mixed EC. In most of ECC only small changes in copy numbers and rare <i>TP53</i> mutation, but frequent <i>PTEN</i>, <i>CTNNB1</i>, <i>PIK3CA</i>, <i>ARID1A</i>, <i>KRAS</i> and <i>ARID5B</i> mutations were observed. Some of them have hot-spot <i>POLO</i> mutation associated with significant growing of transversion mutations. On the other hand, ESC and 25% of high-grade EEC have extensive changes in copy number, several alterations in DNA methylation, low level of hormonal receptor, but frequent <i>TP53</i> mutation. Regarding these results the new EC classification in four categories was suggested: <i>POLE</i> ultramutated,

MSI hypermutated, copy-number low and copy-number high (7). The results of other genomic analysis of 393 EC allow deeper specifying of EC classification. After the targeted sequencing of exons, 9 genes with different mutation spectra in various subtypes were selected. High-grade EEC and low-grade EEC were significantly different in *PTEN* and *TP53* mutation frequency. In high-grade EEC a ESC (both Type II in dual classification) have a differences in frequencies of *PTEN*, *ARID1A*, *PPP2R1A*, *TP53* and *CTNNB1* mutations. These results indicate that morphologic classification is inaccurate and the evaluation according to the mutation profiles (*PTEN*, *PIK3CA*, *ARID1A* and *KRAS* mutations for EEC and *TP53* and *PPP2R1A* mutations for ESC) could help in classification of morphologically mixed or problematic EC. The genomic studies allow identifying of the different mutation profiles in histological subtypes and molecular subgroups and they bring the indication for function defects and molecular targets for therapy. However, after the excluding of ultramutated genes, from 32 protein encoding genes, which were significantly differently mutated in various EC groups, many were observed simultaneously in several groups, but with different frequencies (4, 7, 13).

It is generally known that numerous aberrant methylation profiles participate in development and progression of human cancers including EC. In previous studies, the hypermethylation in *MLH1*, *RASSF1A*, *PTEN* and *APC* genes was found in EEC, less frequently in ESC (14-18) that could be caused by significant increasing expression of DNA methyltransferases DNMT1 and DNMT3B in EEC compared to ESC (19). Using the comparative whole-genome analyses of DNA methylome the different methylation patterns were observed in 27,009 for EEC and 15,676 differently methylated regions for ESC compared to normal endometrium. Majority of changed regions associated with deregulation of promoter or enhancer functions, which play important role in EC tumourigenesis (20).

Recently, the new way of epigenetic regulation of gene expression was observed through the protein non-coding RNA molecules, which are approximately 22 nucleotides long - miRNAs. Inhibition of gene expression is caused by binding of specific miRNA to the complementary sequence of the target gene. According to miRTarbase 7.0 (<http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw/php/statistics.php>, updated at 15-9-2017) together with 2,599 human miRNAs 15,064 target genes have been identified (21). MiRNAs are capable to regulate the key biological processes including differentiation, development and cell proliferation by sequence-specific manner (22). In database summarising the scientific articles about miRNA expression profiles in 184 different types of cancer (<http://mircancer.ecu.edu>, updated at 20-12-2017) only 54 relations in association with EC were evidenced compared to the colorectal, lung and breast cancers with 498, 642 and 435 relations, respectively (23).

From previous studies published at 2010, I want introduce two, in which the correlation between changed miRNA expression profiles and clinico-pathological characters of EC was found. In U.S. study of 141 EC patients the significant different miRNA profiles between EEC or early EC (Stage1A and Grade1) and normal endometrium were observed, respectively. Advanced state of EC associated with the high expression of miR-199c (24). In similar Japan study of 21 ESC patients, from 120 evaluated miRNAs in 54 the altered miRNA expression profiles were observed and the aberrant expression in miR-101, miR-10b*, miR-139-5p, miR-152, miR-29b and miR-455-5p associated with the worse prognosis of ESC (25). In very recent study, from 296 miRNA, 37 were selected through the bioinformatic evaluation of data from databases and they associated with the signalling pathways controlling EC development. Using other analyses they typed the target genes, which could be regulated by selected miRNAs. There were *PTEN*, *PIK3CA*, *ILK* and *AKT3* genes in P13K/AKT signalling pathway, *SOS1*, *KRAS*, *RAF1*, *MAP2K1* and *MAPK1* genes in MAPK pathway, *CTNNA1*, *CTNNB1*, *GSK3B*, *AXIN2* and *APC* genes in Wnt signalling and also other genes regulating proliferation and apoptosis (Figure 1. in additional file). The authors identified 12 miRNAs, which target genes belong to the several functional groups involving in processes of angiogenesis, apoptosis, cell cycle, cell proliferation and

		p53 pathways. Another studies showed that the key event in both EEC and ESC is the activation of P13K/AKT signalling pathway that plays an important role in epithelial-mesenchymal transition (EMT) and cancer stem cells (CSC) phenotype. In many other cancers including EC, miRNAs targeted genes, which are responsible for EMT modulation and CSC characters were discovered, namely <i>PTEN</i> and also others associating with EMT (<i>TWIST1</i>, <i>ZEB1</i> and <i>BMI1</i>). Investigation of miRNA profiles related to P13K/AKT pathway could help to understand one of the main mechanisms of initiation and progression of EC. Thereby, the regulation of this pathway through the specific miRNAs could become an important therapeutic tool for EMT inhibition and developing of CSC features (27). Regarding the current knowledge, the histomorphological classification of EC seems to be insufficient and determination of mutation profiles in different types and subtypes also do not fulfil criteria for their more precise discrimination. One of the appropriate solutions could be the study of cancer specific miRNA expression profiles, key role of which in processes of development and progression of EC was recently documented. As was mentioned previously, the miRNA expression profiles involving in EC tumourigenesis have been less-investigated in comparing to other cancers. Several research teams studied miRNA profiles in different signalling pathways, which participate in tumourigenesis of endometrium, or they aimed to identify the aberrant miRNA expression profiles as early or predictive EC markers. The growing list of new-discovered human miRNAs have initiated the sequential explaining of their functions in continual research that brings more detailed knowledge in development and progression of EC and also a tool for more exact diagnosis and targeted therapy. Therefore, the research of miRNA expression profiles is highly needful. The present project will represent a retrospective study, in which we will analyzed the archived tumour tissues from paraffin blocks isolated from patients suffered from different subtype of EC with the aim to identify a set of miRNAs, which help clearly discriminate the most frequent EC subtypes, namely endometrioid and serous EC and also low-grade from high-grade EEC. According to our knowledge, the studies utilizing the miRNA expression profiles for more precise classification of EC were not performed yet. List of references please find in additional file.
B	Ciele projektu	- Hlavným cieľom projektu je otestovať hypotézu, či vybrané expresné profily miRNA dokážu spoľahlivo odlíšiť morfológicky definované endometrioidné (EEC) a serózne (ESC) karcinómy endometria a tiež low-grade od high-grade EEC. Diskriminačné expresné profily miRNA vyšetříme u zriedkavejších endometriálnych karcinómov (EC) ako sú svetlobunkový karcinóm, mucinózny karcinóm a karcinosarkóm pre presnejšiu molekulovú klasifikáciu. - V súbore jednoznačne definovaných low-grade EEC, high-grade EEC, ESC a v zdravom endometriu vyšetříme expresné profily 84 miRNA asociovaných so známymi tumor supresorovými génmi u viacerých typov ľudských nádorov. - Na verifikáciu zmenených expresných profilov miRNA u low-grade EEC, high-grade EEC a ESC a na vyšetrenie zriedkavých podtypov (svetlobunkový karcinóm, mucinózny karcinóm a karcinosarkóm) vyberieme tie miRNA, ktoré mali niekoľkonásobné zníženie/zvýšenie exprese v porovnaní so zdravým endometriom. Expresiu vybraných miRNA vyšetříme v súbore pacientok s parciálnym zastúpením všetkých uvedených histomorfologických podtypov. - Podľa štatistického vyhodnotenia korelácií laboratórných výsledkov s klinickými a histopatologickými (vek, grade, stage - rozsah infiltrácie, stav regionálnych lymfatických uzlín a vzdialené metastázy) a imunohistochemickými údajmi (ER, PR, p53 a Ki67 proteíny) posúdime úlohu jednotlivých miRNA v súvislosti s vlastnosťami nádoru alebo štádiom ochorenia s ohľadom na funkcie cieľových génov, ktoré sú vyšetrovanými miRNA regulované. - Na základe výsledkov posúdime klinické využitie selektívnych expresných

C		profilov miRNA na presnejšiu subklasifikáciu EC, ktorá môže napomôcť pri výbere účinnej adjuvantnej terapie. Úloha miRNA v tumorigenéze EC je doposiaľ málo preštudovaná podľa našich vedomostí pôjde o prvú štúdiu, v ktorej chceme využiť expresné profily miRNA na presnejšiu molekulovú klasifikáciu EC.
	Objectives of the Project	- The main aim of the project is testing of hypothesis, whether the selected microRNA expression profiles can strictly distinguish the morphologically defined endometrioid (EEC) from serous (ESC) types of EC and low- and high-grade EEC. Discriminating microRNA expression profiles will be analysed in rare types of endometrial cancer (EC), as clear cell and mucinous carcinomas and carcinosarcomas, for more precise molecular classification. - In group of strictly defined low-grade EEC, high-grade EEC, ESC and healthy endometrium the expression profiles of 84 miRNAs associated with known tumour suppressors in several types of human cancers were evaluated. - For the verification of changed miRNA expression profiles in low-grade EEC, high-grade EEC and ESC and for the evaluation of rare EC (clear cell and mucinous carcinomas and carcinosarcomas), the miRNAs with multiplied decreasing/increasing expression compared to normal endometrium will be selected. The analyses will be performed proportionally in all mentioned histomorphological subtypes. - Using the statistical evaluation of correlations between laboratory results and clinical, histopathological (age, grade, stage - range of infiltration, status of regional lymph nodes and distant metastases) and immunohistochemical data (ER, PR, p53 and Ki67 proteins) we will evaluate the role of single miRNAs in tumour characters or stage of disease regarding the function of gene targeted by any of evaluated miRNA. - Based of results the clinical utility of selected microRNA expression profiles for molecular subclassification of EC will be evaluated that could help in choice of effective adjuvant therapy. To date, the role of miRNAs in endometrial tumourigenesis has not been satisfactorily investigated and according to our knowledge, this study will be the first, in which the miRNA expression profiles will be used for more precise molecular classification of EC.
	Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku	Cieľom projektu je identifikovať špecifické expresné profily miRNA, ktoré spoľahlivejšie odlíšia endometrioidné od serózných EC, ako aj low-grade od high-grade EEC. Zmenené expresné profily miRNA ovplyvňujú transkripciu mnohých cieľových génov v signálnych dráhach, ktoré sú zapojené v procesoch vzniku a progresie EC, preto výsledky nášho projektu prinesú nové poznatky o tumorigenéze endometria. S ohľadom na klinické využitie očakávame, že naše výsledky obohatia doterajšie poznatky o biologickej povahe EC a napomôžu pri ich subklasifikácii na molekulovej úrovni, čo môže byť využité pri výbere terapeutickú stratégiu. V stratégii výskumu a vývoja v Slovenskej republike do roku 2020 v oblasti Biomedicína a Biotechnológia sú onkologické ochorenia prvým z prioritných tematických okruhov. Predložený projekt je svojim zameraním plne v súlade s podporovanými oblasťami vedecko-výskumnej problematiky slovenského zdravotníctva na rok 2018, a to s hlavným trendom „Inovatívne diagnostické a terapeutické postupy a produkty personalizovanej / precíznej medicíny“, so zameraním na prvú líniu „Včasná, rýchla a validná diagnostika“ (Produkty používané na diagnostiku alebo monitoring stavu choroby pre laboratóriá, najmä molekulovú diagnostiku a patológiu vrátane nových laboratórnych prístrojov) v kontexte chorôb s najvyššou mierou morbidita a mortality vrátane onkologických ochorení.
	Relevance to the supported priority area(s) for the current year	The project aim is to identify the specific miRNA expression profiles for more precise discrimination of endometrioid from serous EC and also low-grade from high-grade EEC. Changes in miRNA expression profiles have influenced transcription of many targeted genes in signalling pathways, which actively participate in development and progression of EC. Therefore, the results of our

		project will bring the new data in tumourigenesis of endometrium. Regarding the clinical utility, our results will enrich the current knowledge in biological features of EC that will help in molecular subclassification and therapeutic strategy choice. In Research and Development Strategy of Slovakia to the year 2020 in Biomedicine and Biotechnology, the cancer is the first from topics of priority. Present project is fully relevant to the supported priority areas of research and development of Slovak health service from the approved list for the year 2018, namely to the first line "Novel diagnostic and therapeutic strategies and products of personalized / precise medicine, 1. Early, fast and valid diagnosis (Products used in diagnosis or monitoring of disease state for laboratories, predominantly molecular diagnosis and pathology, including novel laboratory devices) in the context with high morbidity and mortality diseases including cancer."
D	Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax	Súčasná klasifikácia EC dokáže kategorizovať tieto nádory len na základe fenotypových histomorfologických charakteristík, ktoré nevystihujú všetky ich biologické charakteristiky, a ani doterajšie genomické analýzy v tomto smere nepriniesli očakávané riešenie. Zameranie projektu bolo iniciované potrebami klinickej praxe a jeho úlohou bude preskúmať epigenetické vlastnosti EC, ktoré by boli relevantné pre odlíšenie histopatologických podtypov EC. Epigenetické alterácie nesporne zohrávajú významnú úlohu v tumorigenéze ľudských nádorov vrátane EC. Doterajšie výsledky ukazujú, že transkripcia mnohých génov v signálnych dráhach, ktoré sú zahrnuté v tumorigenéze endometria, by mohla byť regulovaná prostredníctvom miRNA. V porovnaní s inými nádormi je problematika miRNA v EC menej preskúmaná, preto každá štúdia v tejto oblasti je významným prínosom nielen v národnom, ale aj medzinárodnom meradle. V našom projekte budeme analyzovať rozdiel v expresných profiloch miRNA v niekoľkých histopatologických podtypoch EC, čo môže odhaliť odchýlky v signálnych dráhach na molekulovej úrovni, ktoré by mohli byť zodpovedné za rôznu morfológiu a biologické vlastnosti nádorových buniek, alebo by mohli ukázať aj závislosť/nezavislosť signálnych dráh od hormonálnej regulácie. V prípade potvrdenia našej hypotézy považujeme naše výsledky za príspevok do medicínskej praxe k presnejšej molekulovej diagnostike EC a terapeutickému rozhodovaniu. Realizácia projektu môže mať v konečnom dôsledku dopad na individualizáciu terapie pacientok s EC. Rozdiely v expresných profiloch miRNA doposiaľ neboli v súvislosti s presnejšou klasifikáciou EC popísané, preto predpokladáme publikačne výstupy dosiahnutých výsledkov v medzinárodných časopisoch. V prípade, že by presnejšia molekulová charakteristika EC viedla k ovplyvneniu stratégie liečby, by sme zároveň prispeli aj k zníženiu liečebných nákladov.
	Potential impact of your results for the clinical practice	Current EC classification allow to categorize EC according to the phenotypypical and histomorphological features, but not all biological characters are satisfactorily described and genetic analyses also do not bring expected solutions. The subject of this project was initiated by the requirements of clinical practice, namely to investigate the epigenetic features of EC, which could be relevant for the discrimination of histopathological subtypes of EC. Epigenetic alterations evidently play an important role in human cancer including EC. The actual results showed that transcription of many genes, associated with endometrium tumourigenesis, could be regulated by miRNA. Compared to other cancers, EC is less-researched; therefore, every study relating to this topic will represent the important contribution at the national and international level. In present project we will analyse the differences in miRNA expression profiles between several EC histopathological subtypes. They could indicate the molecular anomalies in signalling pathways, which are responsible for variable morphology and biological characters or they could show the hormonal regulation dependence/independence of these pathways. In the case the hypothesis confirmation we will consider our results as contribution to the clinical practice in more precise molecular diagnosis of EC and choice of therapy type. Ultimately, the implementation of our project could lead to the individualization of EC treatment. To date, the differences between miRNA expression profiles in relation

		to the more precise classification of EC were not described; therefore we expect success in publication of our results in the international journals. If the more precise molecular characterization of EC will influence the therapeutic strategy, we will also contribute to the decreasing of therapy costs.
	Vedecko-technologická excelentnosť	Vedecko-technologická excelentnosť projektu spočíva v nedostatku znalosti v oblasti epigenetickej regulácie génov v signálnych dráhach, ktoré sú zapojené v tumorigenéze EC. Podľa dostupných poznatkov sa dá predpokladať, že v tumorigenéze rôznych histologických podtypov EC zohrávajú úlohu identické signálne dráhy, avšak za fenotypové rozdiely by mohli byť zodpovedné okrem genetických zmien aj rôzne hladiny expresie zahrnutých génov, ktoré sú ovplyvňované množstvom regulujúcich molekúl miRNA. Výsledky predloženého projektu prinesú detailnejšie poznatky o procesoch v tumorigenéze endometria, čo môže byť v budúcnosti využité pre inovatívnu liečbu, a to cieľnú reguláciu expresie konkrétnych génov prostredníctvom špecifických miRNA molekúl. Bezprostredne využitie našich výsledkov však vidíme v presnejšej molekulovej diagnostike EC s prípadným dopadom na terapeutickú stratégiu, pričom budú využívané moderné molekulové prístupy, ktoré sú realizovateľné aj v lepšie vybavených klinických laboratóriách.
	Scientific and Technological Excellence	The scientific and technological excellence of our project is based on the poor knowledge in epigenetic regulation of genes associated with the signalling pathways participating in EC tumourigenesis. According to the current knowledge it could be supposed that in different histological subtypes of EC the identical signalling pathways are active. However, for phenotype differences between EC subtypes, not only genetic changes, but also the various expression levels of associated genes regulated by numerous miRNAs could be responsible. The results of present project will bring the more detail knowledge in processes of endometrial tumourigenesis that could be utilized for the future innovative treatment by targeted regulation of particular genes through the specific miRNA molecules. The direct utility of our results represent the more precise molecular diagnosis of EC and potential influence of therapeutic strategy. In these analyses the modern molecular methods will be used, which could be performed in better equipped clinical laboratories.
F	Inovativnosť projektu	Podľa medzinárodnej databázy miRCancer je počet identifikovaných expresných profilov miRNA asociovaných s onkologickými ochoreniami viac ako 6300 a nové neustále pribúdajú. Na základe bioinformatických analýz firma Qiagen vybrala špecifické súbory miRNA pre analýzu nádorov mozgu, prsníka, ovárií a prostaty, nie však pre EC (https://www.qiagen.com/us/shop/pcr/primer-sets/miscript-mirna-pcr-arrays/#orderinginformation). V predloženej štúdii preto budeme hodnotiť súbor 84 miRNA, ktoré sú asociované s významnými tumor supresorovými génmi vo viacerých typoch nádorov u ľudí. Medzi analyzovanými miRNA sa nachádzajú aj tie, ktoré regulujú 10 kľúčových génov tumorigenézy EC (<i>PTEN</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>TP53</i> , <i>ERBB2</i> , <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>CDH1</i> , <i>BMI1</i> a <i>APC</i>). Okrem toho sú zahrnuté miRNA, ktoré regulujú gény pre opravu DNA (súvislosť s MSI fenotypom), alebo sú zahrnuté v EMT procesoch (súvislosť a invazivitou a metastázovaním). Vďaka vhodnému výberu miRNA predpokladáme, že po korelácii verifikovaných miRNA profilov s klinickými a histopatologickými údajmi prispejeme novými poznatkami o detailných molekulových rozdieloch medzi podtypmi EC, čo umožní presnejšiu diagnostiku a vývoj perspektívnej cieľenej liečby.
	The Project Innovation	According to the international database miRCancer, more than 6300 of cancer associated miRNA expression profiles were identified and the list of them has grown. On the basis of bioinformatic analysis, the company Qiagen selected the specific sets of miRNAs for brain, breast, ovaries and prostate cancers, but not for EC (https://www.qiagen.com/us/shop/pcr/primer-sets/miscript-mirna-pcr-arrays/#orderinginformation). Therefore, in present study we will evaluate the set of 84 miRNAs associated with known tumour supressor genes in many human cancer types. In this set the miRNAs regulating 10 key genes for EC tumourigenesis (<i>PTEN</i> , <i>PIK3CA</i> , <i>TP53</i> , <i>ERBB2</i> , <i>EGFR</i> , <i>KRAS</i> , <i>CTNNB1</i> , <i>CDH1</i> , <i>BMI1</i> and <i>APC</i>) were included. In addition, miRNAs regulating DNA repair genes

		(association with MSI) and genes active in EMT processes (invasivity and metastases) are a part of this set. Thanks to the selection of available miRNAs, we have supposed that after the correlation between the verified miRNA profiles and clinical and histopathological data, our results will contribute to the more exact diagnosis and development of perspective targeted therapy.
G	Pracovné činnosti (aktivity a časový harmonogram)	Zameranie predloženej štúdie vychádza priamo z potrieb klinickej praxe, za účelom presnejšej subklasifikácie EC. Téma bola navrhnutá doc. MUDr. Karolom Kajom, PhD., prednostom Ústavu patológie na Onkologickom ústave svätej Alžbety (OÚSA), ktorý bude na projekte pracovať v rámci svojej výskumnej kapacity na ÚEO (Ústav experimentálnej onkológie) BMC SAV. Dizajn štúdie navrhla zodpovedná riešiteľka projektu. Téma nadväzuje na doterajšie zameranie jej tímu na Oddelení genetiky ÚEO BMC SAV, ktorý sa dlhodobo zaoberá skúmaním nádorovo špecifických epigenetických vlastností ako potenciálnych biomarkerov. Máme dlhoročné skúsenosti s izoláciou DNA z tkanív z parafínových bločkov, z krvi a sér pacientov, a tiež skúsenosti s izoláciou miRNA z tkanív z parafínových bločkov. Aktuálne študujeme v nádoroch prsníka zmeny v metylácii DNA a expresii miRNA, ktoré asociujú s invazivitou a metastázovaním. Pri izolácii, reverznej transkripcii miRNA a amplifikácii špecifickej DNA budeme využívať infraštruktúru laboratória. Cykléry sú využívané pri mnohých projektoch, preto z dôvodu plynulej realizácie analýz miRNA plánujeme zakúpiť gradientový PCR cyklér s 96 jamkovou platformou. Aktivita 1 (12/2018 - 05/2019) zahŕňa výber pacientok, doplnenie infraštruktúry, zavedenie a validáciu metód izolácie miRNA a analýzy expresie miRNA. Uskutočnenie predloženej štúdie predpokladá kvalifikovaná disekcia reprezentatívnych vzoriek nádorových tkanív. V štúdiu použijeme archivované vzorky nádorov tých pacientok, ktoré striktne spĺňajú charakteristiky low-grade alebo high-grade EEC alebo ESC a pre verifikáciu vyselektovaných miRNA ešte vyberieme prípady so zriedkavejšími podtypmi EC (svetlobunkový a mucinózný karcinóm a karcinosarkóm). Zároveň v čo najkratšom možnom čase uskutočníme nákup gradientového PCR cykléra. V rámci tejto aktivity budeme štandardizovať metódu izolácie miRNA z parafínových bločkov s využitím miRCURY RNA Isolation Kit (Exiqon). Pre reverznú transkripciu miRNA na cDNA a amplifikáciu špecifických fragmentov DNA použijeme miScript II RT kit a miScript SYBR Green PCR kit (Qiagen) a pre analýzu expresie miRNA použijeme miScript miRNA PCR Array pre 84 tumor supresorových génov (Qiagen). Na verifikáciu expresie vybraných miRNA použijeme custom miScript miRNA PCR Array (Qiagen). Aktivita 2 (06/2019-04/2020) bude obsahovať hodnotenie expresných profilov miRNA. V súbore pre identifikáciu diskriminačných miRNA budeme analyzovať nádorové tkanivo od 60 pacientok s jedným z troch uvedených histomorfologických podtypov EC (20+20+20) a zdravé endometrium (20 kontrol). Na verifikáciu zmenených expresných profilov miRNA a vyšetrenie zriedkavých typov vyberieme tie miRNA, ktoré mali niekoľkonásobné zníženie/zvýšenie expresie v porovnaní so zdravým endometriom. Vo výbere 7-11 miRNA vyšetříme expresné profily v nádorových vzorkách minimálne od 105 pacientok s parciálnym zastúpením všetkých troch histomorfologických podtypov (20+20+20) na verifikáciu a 15+15+15 vzoriek na hodnotenie zriedkavejších podtypov. Aktivita 3 (05/2020-12/2020) bude predstavovať štatistické spracovanie výsledkov a vyhodnotenie štúdie. Signifikantnosť rozdielov v expresii analyzovaných miRNA budeme hodnotiť v závislosti od normality distribúcie Študentovým T-testom alebo neparametrickým Mann-Whitney U testom aplikovaným na ΔC_t hodnoty. Asociáciu expresie miRNA s klinickými a histopatologickými parametrami vyhodnotíme v pomoci programu SPSS 15.0. Výsledky štúdie budeme prezentovať na odborných podujatiach a konferenciách a publikovať v odborných časopisoch.
	Work Activities (activities and time schedule)	The subject of present study was inspired by the requirements of clinical practice, namely by more exact subclassification of EC. The topic was proposed by assoc. prof. Karol Kajo, M.D., PhD., head of Institute of Pathology, St. Elizabeth Cancer Institute (SECI), who will participate in this project during his partial research

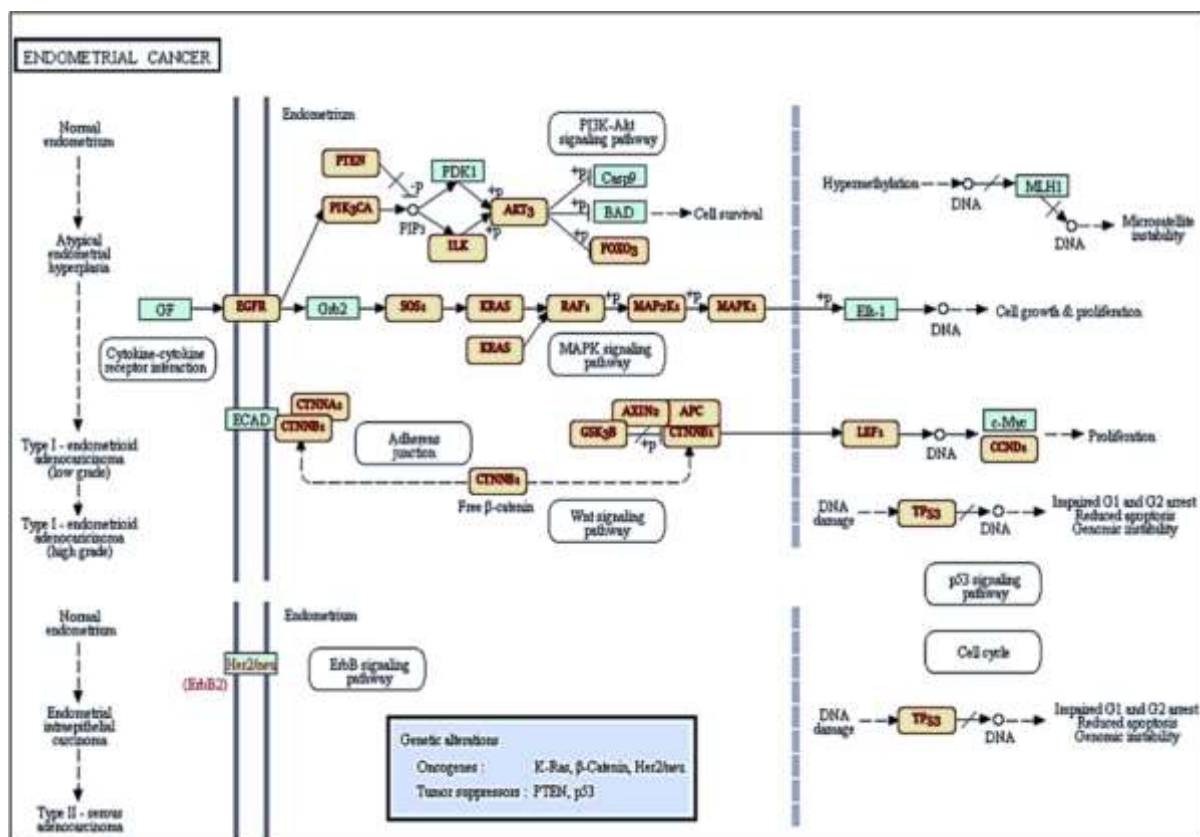
		capacity at CRI (Cancer Research Institute) BMC SAS. The study was designed by principal investigator and it is in concordance with actual research of her team realized at Department of Genetics CRI BMC SAS, which is focused on cancer specific epigenetic features as potential biomarkers. We have long-term experiences with DNA isolation from paraffin block tissues, blood and serum samples and also miRNA from paraffin block tissues. Currently, we have studied changes in DNA methylation and miRNA expression in breast cancer, which associated with invasivity and metastases. In isolation and reversion transcription of miRNA and amplification of specific DNA we will use the existing infrastructure of laboratory. The cyclers have been used by many projects; therefore, we plan to buy the gradient PCR cycler with 96-well platform for continuous realization of miRNA analyses. Activity 1. (12/2018 - 05/2019) include selection of patients, completing of infrastructure, introduction and validation of methods for miRNA isolation and analysis of miRNA expression. For performing of present study the skilled dissection of representative cancer tissue samples is needful. In study we will use the archived samples of patient's tumours, which strictly fulfil the characters of low-grade or high-grade EEC or ESC. For verification of specific miRNA we will select also cases with rare EC subtypes (clear cell and mucinous carcinomas and carcinosarcomas). As soon as possible we will buy the gradient cycler. In this activity we will standardize the method of isolation of miRNA from paraffin blocks using miRCURY RNA Isolation Kit from Exiqon, for reversion transcription of mRNA to cDNA, for the amplification of specific fragments DNA miScript II RT kit and miScript SYBR Green PCR kit (Qiagen) and for miRNA expression analyses miScript miRNA PCR Array for 84 tumour supressor genes (Qiagen). For verification of expression profiles of selected miRNAs we will use the custom miScript miRNA PCR Array (Qiagen). Activity 2 (06/2019-04/2020) will include the evaluation of miRNA expression profiles. In the group of patients for the identification of discriminating miRNAs we will analyse the tumour tissues from 60 patients (20+20+20) with every of mentioned histomorphological EC subtypes and 20 samples from normal endometrium. For verification of changed miRNA expression profiles and evaluation of rare subtypes we will analyse those with multiplying decreasing/increasing expression compared to normal endometrium. For selected 7-11 miRNAs we will determine miRNA expression profiles in minimally 105 tumour samples with partial distribution according to three mentioned histomorphological subtypes (20+20+20) for verification and 15+15+15 samples for evaluation of rare subtypes. Activity 3 (05/2020-12/2020) will include the statistical evaluation of results and study evaluation. The significance of results in expression of analysed miRNAs we will evaluate in the dependence of normality of distribution (Student T-test) or non-parametric (Mann-Whitney U test) applied on ΔC_t values. Associations between miRNA expression profiles and clinical and histopathological parameters we will evaluate using SPSS 15.0 program. The results will be presented at the national and international conferences and published in scientific journals.
H	Výsledky projektu	Výsledky projektu, ako sme už uviedli v časti G, budú mať charakter nových poznatkov, ktoré majú ambíciu priameho uplatnenia v klinickej praxi. Aktivita 1. Zavedením metód spracovania vzoriek a analýzy expresie miRNA izolovaných z parafínových bločkov rozšírime možnosti Laboratória a laboratórne skúsenosti riešiteľov pre nasledujúce projekty zamerané na výskum epigenetických alterácií v nádorových ochoreniach. Tieto metódy môžu byť perspektívne využité pri realizácii špecifických vyšetrení vo forme služby pre zdravotnícke zariadenia. Aktivita 2 a 3. Výsledky rozdielných expresných profiloch miRNA v niekoľkých histopatologických podtypoch EC prispejú k rozšíreniu poznatkov o parciálnych procesoch v tumorigenéze endometria v národnom aj medzinárodnom meradle. Vybrané miRNA, ktoré budú signifikantne diskriminačné pre jednotlivé podtypy EC budú navrhnuté na presnejšiu molekulovú klasifikáciu a laboratórne postupy pre expresné analýzy miRNA budú ponúknuté pre využívanie v klinickej praxi.

		V prípade, ak presnejšia molekulová charakteristika EC prinesie poznatky, ktoré budú ovplyvňovať stratégiu liečby, naše výsledky prispejú k individualizácii terapie pacientok s EC a tiež povedú k zníženiu finančných nákladov na liečbu.
	Project Results	The project results as was mentioned in section G, will represent the new knowledge with ambition of direct clinical utility. Activity 1. By introduction of sample preparing and analysis of miRNA expression, which was isolated from paraffin blocks, we will extend the possibilities of laboratory and laboratory experiences of investigators for the future projects focused on research of epigenetic alterations in cancer diseases. These methods could be prospectively utilized for the realization of specific analyses in the form of service for health care institutions. Activities 2. and 3. The results of different miRNA expression profiles in several histopathological subtypes of EC will contribute to the new knowledge in partial processes of EC tumorigenesis at the national and international level. The specific miRNAs, which will be significantly discriminating for single EC subtypes, will be proposed for more exact molecular classification and laboratory protocols of miRNA expression analyses will be offered for clinical utility. In the case, when more precise molecular characterization of EC will influence the therapeutic strategy, our results will contribute to the individualization of therapy for EC patients and also to the decreasing of therapy costs.
I	Prínosy projektu	Identifikácia molekulových markerov, založených na najnovších poznatkoch onkologického výskumu poskytnú nové možnosti v menežovaní pacientov s nádorovým ochorením v oblasti prevencie, diagnostiky, predikcie prognózy, alebo pri monitorovaní liečby. Výsledky našej štúdie prinesú nové poznatky o epigenetických reguláciách procesov zahrnutých v tumorigenéze endometria, a tiež prispejeme k presnejšej molekulovej diagnostike, čo pomôže predovšetkým pri EC s nejasnou typológiou alebo mixovaných nádoroch predísť aplikácii nevhodnej liečby s následkom neadekvátnych terapeutických efektov. Na základe získaných výsledkov budú navrhnuté kritériá pre presnejšiu molekulovú klasifikáciu EC. Relevantná časť výsledkov bude slúžiť ako podklad pre ďalšie štúdie v oblasti epigenetickej regulácie génovej expresie a potenciálne farmakologické využitie. V aktuálnej fáze výskumu komerčné využitie nepredpokladáme.
	Project Benefits	The identification of molecular markers based on the innovative knowledge at cancer research provides the new possibilities in management of cancer patients as regards prevention, diagnosis, prediction of prognosis and therapy monitoring. The results of our study bring the new information about epigenetic regulation of the processes associating with tumorigenesis of endometrium. We will also contribute to the more exact molecular diagnosis, predominantly in EC with non-exact typology or in mixed cancers, and also to the preventing from application of an inadequate therapy with possible negative side-effects. Based on our results, we will propose the criteria for more exact molecular classification of EC. Relevant part of results will serve as basis for further studies in epigenetic regulation of gene expression and potentially also for pharmacological utility. It actual phase of research we do not suppose the commercial utility.
J	Iné realizované projekty v danej oblasti	Náš výskumný tím v súčasnosti rieši dva vedecké projekty, v rámci ktorých študujeme epigenetické zmeny vo vzorkách onkologických pacientok. Konkrétne v prvom projekte študujeme metyláciu DNA vybraných tumor supresorových génov v nádorových tkanivách s cieľom identifikovať nové markery pre pokročilé karcinómy prsníka. V druhom projekte analyzujeme expresiu génov pre miRNA, ktoré regulujú biológiu nádorových kmeňových buniek vo vzorkách cirkulujúcich nádorových buniek od pacientok s nádormi prsníka. V predloženom projekte budeme študovať expresiu miRNA, v EC s cieľom prispieť k presnejšej molekulovej klasifikácii EC. Názov projektu: DNA metylačné profily v génoch asociovaných s metastázovaním karcinómov prsníka Grantová schéma: VEGA, číslo projektu 2/0092/15 Realizácia projektu: 2015 - 2018

		Rozpočet projektu: 34777,- EUR Názov projektu: Analýza exprese génov pre miRNA regulujúcich biológiu nádorových kmeňových buniek u pacientok s karcinómom prsníka Grantová schéma: VEGA, číslo projektu 2/0102/17 Realizácia projektu: 2017 – 2020 Rozpočet v prvom a druhom roku realizácie: 8326,- EUR Zodpovedný riešiteľ:
	Other Projects implemented in this area	Our research team actually work on two scientific projects. In the first project we have investigate the epigenetic alterations in breast cancer patients, namely DNA methylation in selected tumour supressor genes in tumour tissues with the aim to identify new markers for more advanced carcinomas. In the second project we have analyse gene expression of those miRNAs, which regulate the biology of cancer stem cells in samples of circulating cancer cells isolated from breast cancer patients. In present project we will study miRNA expression aiming the more precise molecular classification of EC. Project title: DNA methylation profiles in genes associated with breast cancer metastasising Grants Scheme: Scientific Grant Agency (VEGA), project number 2/0092/15 Implementation period: 2015 - 2018 Project budget: 34777,- EUR Project title: Expression analysis of miRNA genes regulating the biology of cancer stem cells in breast cancer patients Grants Scheme: Scientific Grant Agency (VEGA), project number 2/0102/17 Implementation period: 2017 - 2020 Project budget for two years of implementation: 8326,- EUR Main researcher: Iveta Zmetakova, PhD.
K	Analýza rizík	S výberom vhodných pacientok do štúdie, ako aj so získavaním vzoriek parafrínových bločkov a klinicko-patologických údajov pacientok nepredpokladáme problémy, pretože doc. MUDr. Karol Kajo, PhD., má výskumnú kapacitu na BMC SAV, ale je hlavne zamestnancom OÚSA. S OÚSA má ÚEO BMC SAV dlhodobú spoluprácu. V krajnom prípade môže nastať proporcionálna zmena v zložení plánovaného súboru, ak by nebolo dostatočné množstvo a kvalita miRNA v dostupných parafrínových bločkoch, predovšetkým u zriedkavých podtypov EC. Pri zavedení metód a realizácii analýz tiež nepredpokladáme problémy, lebo štúdiu budú uskutočňovať erudovaní vedci so zodpovedajúcou kvalifikáciou a skúsenosťami. Pri dodržaní plánovaného časového harmonogramu naplníme ciele štúdie.
	Risk Analysis	We do not expect any problems with patient selection, the paraffin block sample and clinico-pathological data obtaining, because assoc. prof. Karol Kajo, M.D. PhD. has a research capacity at the BMC SAS, but he is at first the head of Institute of Pathology at St. Elizabeth Cancer Institute (SECI). This institute cooperate with BMC SAS for many years. In the worst case, the proportion in the group of patients, regarding the EC subtype, could be changed for unavailability of adequate amount and quality of miRNAs, predominantly in rare EC subtypes. We also do not suppose the problems in introducing of methods and realization of analyses, because they will be performed by qualified scientist with long-term experiences. If the project time schedule will be abided, the aims of study will be fulfilled.
L	Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva	Predložený projekt svojím zameraním a rozsahom nepredpokladá vznik patentu a výsledky budú duševným vlastníctvom riešiteľov.
	If patent protection foreseen? Your statement on the issue of intellectual property.	Regarding the subject and range of present project we do not expect applying for a patent and the results will be the intellectual property of investigators.
M	Informovanosť	Disemináciu výsledkov projektu zabezpečíme priebežnou prezentáciou na domácich a medzinárodných konferenciách a publikovaním v medzinárodných aj domácich odborných časopisoch. Informácie o prograse projektu budeme zverejňovať na webovej stránke ÚEO BMC SAV. Za dôležitý aspekt diseminácie považujeme informovanosť pacientov a laickej verejnosti, a to popularizačnými

		príspevkami na web stránke ÚEO BMC SAV, na patientskom fóre Nadácie na výskum rakoviny, alebo prostredníctvom popularizačných prednášok našich doktorandov pre stredné školy v rámci celoslovenského projektu „Vedecké dielne - Onkológia.
	Awareness	Dissemination of the project results will be realized by presentations and publications at the national and international conferences and in scientific journals, respectively. The important aspect of dissemination will be awareness of patients and general public by contributions at the institute web-side, patient's forum at Cancer Research Foundation web-side and by popularized presentations at the project "Scientific workshop - Oncology" implementation.

VV-2018-R-EK	V prípade potreby efektívna spolupráca s Etickou komisiou
	When necessary the effective cooperation with Ethics Committee
Slovenská verzia / Slovak version:	Po schválení projektu požiadame o vyjadrenie Etickej komisie Onkologického ústavu sv. Alžbety v Bratislave k našej štúdii, nakoľko v rámci projektu budú analyzované vzorky nádorového tkaniva od pacientok s EC, ktoré boli diagnostikované a operované v uvedenom ústave. Pri realizácii projektu nebudú porušené podmienky Zákona č. 428/2002 o ochrane osobných údajov, lebo vzorky tkaniva budú pre použitie v laboratóriu označené individuálnymi kódmi.
Anglická verzia / English version:	After the project approving we will ask the Ethics Committee at St. Elizabeth Cancer Institute for the acceptance of our study, because the tumour samples will be obtained from EC patients, who will be diagnosed and operated at this Institute. During the project implementation the patient's samples and clinical data will be used strictly in accordance with the law (rule no.428/2002 – Saving of personal data) and samples will be signed by individual codes.



Obrazok. 1. Cieľové gény pre miRNA, ktoré kontrolujú vznik a progresiu endometriálnych nádorov (žlté políčka) (26).

Figure. 1. MiRNA targeting genes, which control the development and progression of endometrial cancer (yellow boxes) (26).

Zoznam použitej literatúry / List of references:

1. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit, S. Eser, C. Mathers, M. Rebelo, et al., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012, *Int. J. Cancer*. 2015; 136:E359–E386.
2. Safaei-Diba Ch, Hlava P. Incidencia zhubných nádorov v Slovenskej republike 2010. Národný onkologický register SR NCZI; Bratislava; 2017, str. 28.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
4. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types. *Lancet Oncol*. 2014, (7):e268-78.
5. Bokhman JV. Two pathogenetic types of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 1983; 15:10–17.
6. Kajo K, Vallová M, Biró C, Bognár G, Machálek K, Závadná K, Galbavý Š, Žúbor P. Molekulová patológia endometriálneho karcinómu.- prehľad. *Česko-slovenská patologie*. 2015; 2:65-73.
7. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, Robertson AG, Pashtan I, Shen R, Benz CC, Yau C, Laird PW, Ding L, Zhang W, Mills GB, Kucherlapati R, Mardis ER, Levine DA. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature*. 2013;497:67-73.
8. Zaino R, Carinelli SG, Ellenson LH, End C, et al. Epithelial tumours and precursors. In: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington S, Young RH (Eds.): *WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs*. IARC: Lyon 2014;125-134.
9. Sebova K, Fridrichova I. Epigenetic tools in potential anticancer therapy. *Anticancer Drugs*. 2010;21:565-77.
10. van Schooneveld E, Wildiers H, Vergote I, Vermeulen PB, Dirix LY, Van Laere SJ. Dysregulation of microRNAs in breast cancer and their potential role as prognostic and predictive biomarkers in patient management. *Breast Cancer Res*. 2015;18:17-21.
11. McConechy MK, Ding J, Cheang MC, Wiegand KC, Senz J, Tone AA, Yang W, Prentice LM, Tse K, Zeng T, McDonald H, Schmidt AP, Mutch DG, McAlpine JN, Hirst M, Shah SP, Lee CH, Goodfellow PJ, Gilks CB, Huntsman DG. Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas. *J Pathol*. 2012;228:20-30.
12. Yeramian A, Moreno-Bueno G, Dolcet X, Catusus L, Abal M, Colas E, Reventos J, Palacios J, Prat J, Matias-Guiu X. Endometrial carcinoma: molecular alterations involved in tumor development and progression. *Oncogene*. 2013;32:403-1.
13. Bell DW. Novel genetic targets in endometrial cancer. *Expert Opin Ther Targets*. 2014;18:725-30.
14. Esteller M, Catusus L, Matias-Guiu X, Mutter GL, Prat J, Baylin SB, Herman JG: hMLH1 promoter hypermethylation is an early event in human endometrial tumorigenesis. *Am J Pathol*. 1999;155:1767-72.
15. Salvesen HB, MacDonald N, Ryan A, Jacobs IJ, Lynch ED, Akslen LA, Das S: PTEN methylation is associated with advanced stage and microsatellite instability in endometrial carcinoma. *Int J Cancer* 2001; 91:22–26.
16. Sasaki M, Kotcherguina L, Dharia A, Fujimoto S, Dahiya R: Cytosinephosphoguanine methylation of estrogen receptors in endometrial cancer. *Cancer Res* 2001; 61:3262–6.

17. Liao X, Siu MK, Chan KY, Wong ES, Ngan HY, Chan QK, Li AS, Khoo US, Cheung AN: Hypermethylation of RAS effector related genes and DNA methyltransferase 1 expression in endometrial carcinogenesis. *Int J Cancer*. 2008; 123:296–302.
18. Moreno-Bueno G, Hardisson D, Sanchez C, Sarrio D, Cassia R, Garcia-Rostan G, Prat J, Guo M, Herman JG, Matias-Guiu X, Esteller M, Palacios J: Abnormalities of the APC/beta-catenin pathway in endometrial cancer. *Oncoge*. 2002; 21:7981–90.
19. Xiong Y1, Dowdy SC, Xue A, Shujuan J, Eberhardt NL, Podratz KC, Jiang SW. Opposite alterations of DNA methyltransferase gene expression in endometrioid and serous endometrial cancers. *Gynecol Oncol*. 200;96:601-9.
20. Zhang B, Xing X, Li J, Lowdon RF, Zhou Y, Lin N, Zhang B, Sundaram V, Chiappinelli KB, Hagemann IS, Mutch DG, Goodfellow PJ1, Wang T. Comparative DNA methylome analysis of endometrial carcinoma reveals complex and distinct deregulation of cancer promoters and enhancers. *BMC Genomics*. 2014;15:868.
21. Chou CH, Chang NW, Shrestha S, Hsu SD, Lin YL, Lee WH, Yang CD, Hong HC, Wei TY, Tu SJ, Tsai TR, Ho SY, Jian TY, Wu HY, Chen PR, Lin NC, Huang HT, Yang TL, Pai CY, Tai CS, Chen WL, Huang CY, Liu CC, Weng SL, Liao KW, Hsu WL, Huang HD. miRTarBase 2016: updates to the experimentally validated miRNA-target interactions database. *Nucleic Acids Res*. 2016;44:D239-47.
22. He L, Hannon GJ. MicroRNAs: small RNAs with a big role in gene regulation. *Nat Rev Genet*. 2004;5:522–31.
23. Boya Xie; Qin Ding; Hongjin Han; Di Wu. miRCancer: a microRNA-cancer association database constructed by text mining on literature. *Bioinformatics*, 2013; 29,638-44.
24. Cohn DE, Fabbri M, Valeri N, Alder H, Ivanov I, Liu CG, Croce CM, Resnick KE. Comprehensive miRNA profiling of surgically staged endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202:656.e1-8
25. Hiroki E, Akahira J, Suzuki F, Nagase S, Ito K, Suzuki T, Sasano H, Yaegashi N. Changes in microRNA expression levels correlate with clinicopathological features and prognoses in endometrial serous adenocarcinomas. *Cancer Sci*. 2010;101:241-9.
26. Widodo, Djati MS, Rifa'i M. Role of MicroRNAs in carcinogenesis that potential for biomarker of endometrial cancer. *Ann Med Surg (Lond)*. 2016;7:9-13.
27. Dong P, Konno Y, Watari H, Hosaka M, Noguchi M, Sakuragi N. The impact of microRNA-mediated PI3K/AKT signaling on epithelial-mesenchymal transition and cancer stemness in endometrial cancer. *J Transl Med*. 2014;12:231.

Príloha č. 3. 2.
Annex Nr. 3. 2

Pri vyplňaní rozpočtu prosím postupujte VÝHRADNE podľa Príručky pre žiadateľa !

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

[illegible]

632 001	Energie / Energy	200,00 €	200,00 €		energie pre laboratórne prístroje a prevádzkové zariadenia / energy for laboratory devices and operating equipment	2 800,00 €	2 800,00 €		energie pre laboratórne prístroje a prevádzkové zariadenia / energy for laboratory devices and operating equipment	2 800,00 €	2 800,00 €		energie pre laboratórne prístroje a prevádzkové zariadenia / energy for laboratory devices and operating equipment
633	Materiál / Material												
633 006	Všeobecný materiál / General material	5 300,00 €	5 300,00 €		plastik, bežné chemikálie pre molekulové analýzy, čepeľky na rezanie bločkov, čistiace a dezinfekčné prostriedky, pozri textovú časť / plastics, common chemicals for molecular analyses, razor blades and clearing and disinfection agents, see text part	7 300,00 €	7 300,00 €		plastik, bežné chemikálie pre molekulové analýzy, čepeľky na rezanie bločkov, čistiace a dezinfekčné prostriedky, pozri textovú časť / plastics, common chemicals for molecular analyses, razor blades and clearing and disinfection agents, see text part	2 900,00 €	2 900,00 €		plastik, bežné chemikálie pre molekulové analýzy, čistiace a dezinfekčné prostriedky, pozri textovú časť / plastics, common chemicals for molecular analyses and clearing and disinfection agents, see text part
633 007	Špeciálny materiál / Special material	30 000,00 €	30 000,00 €		kity pre izoláciu miRNA, reverznú transkripciu, PCR amplifikáciu a expresné analýzy miRNA, vid. textovú časť / kits for miRNA isolation, reversion transcription, PCR amplification and miRNA expression analysis, see text part	9 500,00 €	9 500,00 €		kity pre izoláciu miRNA, reverznú transkripciu, PCR amplifikáciu a expresné analýzy miRNA, vid. textovú časť / kits for miRNA isolation, reversion transcription, PCR amplification and miRNA expression analysis, see text part	6 500,00 €	6 500,00 €		kity pre izoláciu miRNA, reverznú transkripciu, PCR amplifikáciu a expresné analýzy miRNA, vid. textovú časť / kits for miRNA isolation, reversion transcription, PCR amplification and miRNA expression analysis, see text part
633 010	Pracovné odevy, obuv a pracovné pomôcky / Occupational clothing, footwear and protection equipment	200,00 €	200,00 €		ochranné rukavice pre molekulárne analýzy (kontaminácia) a prácu s patientskými vzorkami / protection gloves for molecular analyses (contamination) and manipulation with patient's samples	200,00 €	200,00 €		ochranné rukavice pre molekulárne analýzy (kontaminácia) a prácu s patientskými vzorkami / protection gloves for molecular analyses (contamination) and manipulation with patient's samples	100,00 €	100,00 €		ochranné rukavice pre molekulárne analýzy (kontaminácia) a prácu s patientskými vzorkami / protection gloves for molecular analyses (contamination) and manipulation with patient's samples
635	Rutinná a štandardná údržba / Routine and standard control												
635 004	Údržba prevádzkových strojov / Maintenance of operating machines												
637	Služby / Services												
637 001	Školenia, semináre / Training, seminars					600,00 €	600,00 €		konferenčný poplatok na medzinárodnú konferenciu pre 1 riešiteľa - prezentácia výsledkov / conference fee for international conference for 1 investigator - presentation of results	1 200,00 €	1 200,00 €		konferenčný poplatok na medzinárodnú konferenciu pre 2 riešiteľov - prezentácia výsledkov / conference fee for international conference for 2 investigators - presentation of results
637 004	Všeobecné služby / Universal services					80,00 €	80,00 €		tlač posteru na medzinárodnú konferenciu - prezentácia výsledkov / print of poster for international conference - presentation of results	80,00 €	80,00 €		tlač posteru na medzinárodnú konferenciu - prezentácia výsledkov / print of poster for international conference - presentation of results
637 004	Všeobecné služby / Universal services					350,00 €	350,00 €		profesionálny editing angličtiny v odbornom článku - prezentácia výsledkov / professional english editing in scientific paper - presentation of results	350,00 €	350,00 €		profesionálny editing angličtiny v odbornom článku - prezentácia výsledkov / professional english editing in scientific paper - presentation of results
637 005	Špeciálne služby / Special services					2 300,00 €	2 300,00 €		poplatok za publikovanie článku v časopise s Open access - diseminácia výsledkov / publication fee in Open access journal - dissemination of results	2 300,00 €	2 300,00 €		poplatok za publikovanie článku v časopise s Open access - diseminácia výsledkov / publication fee in Open access journal - dissemination of results
700	Kapitálové výdavky / Capital expenditures												
713 005	Nákup špeciálnych strojov a zariadení / Purchase of special machinery and equipment	10 000,00 €	10 000,00 €		gradientový PCR cyklér pre amplifikáciu fragmentov DNA pre realizáciu expresných analýz / gradient PCR cycler for the amplification of DNA fragments for realization of expression analyses								
	Tovary a služby spolu / Total value of goods and services	45 700,00 €	45 700,00 €			24 230,00 €	24 230,00 €			18 330,00 €	18 330,00 €		
	Výdavky celkom / Total expenditure	47 935,00 €	45 700,00 €	2 235,00 €		46 705,00 €	24 230,00 €	22 475,00 €		40 805,00 €	18 330,00 €	22 475,00 €	

INFO:

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

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

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