

**ZMLUVA O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ KAPITOLY
MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY
č. 293/2018**

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

Článok I

Zmluvné strany

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

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

Štatutárny orgán:
ministerka zdravotníctva

IČO: 00165565

IBAN:
(ďalej len „poskytovateľ“)

a

Názov: Univerzita Komenského, Lekárska fakulta

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

Štatutárny orgán:
dekan

IČO: 00397865

IBAN:

Osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene hlavného riešiteľa:

zodpovedný riešiteľ

(ďalej len „hlavný riešiteľ“)

a

Názov: Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied

Sídlo: Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava

Štatutárny orgán:
riaditeľka

IČO: 50073869

IBAN:

(ďalej len „spoluriešiteľ“)

(„hlavný riešiteľ“ a „spoluriešiteľ“ ďalej ako „prijímateľ“)

Článok II

Predmet zmluvy

1. Poskytovateľ poskytuje účelovo určené finančné prostriedky na riešenie nižšie uvedeného projektu ako účelovú dotáciu (ďalej len „dotácia“) na podporu výskumu a vývoja podľa § 2 ods. 1 písm. a) zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „zákon č. 525/2010 Z. z.“). Na základe vyhlásenej verejnej výzvy poskytovateľom uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva SR na predkladanie žiadostí o poskytnutie dotácie na účely výskumu a vývoja v oblasti zdravotníctva bol predložený projekt s názvom: **Použitie GLP-1 analógov v terapii sklerózy multiplex**, 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 **2018/37-LFUK-11** 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 425 664,00 eur, z toho výška finančných prostriedkov poskytnutých prijímateľom na riešenie projektu je 127 764,00 eur. Poskytovateľ sa zaväzuje na účely projektu poskytnúť prijímateľovi dotáciu v celkovej výške 297 900,00 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.
7. Hlavný riešiteľ poskytuje finančné prostriedky určené pre spoluriešiteľa na základe osobitnej zmluvy o riešení projektu, resp. zmluvy o účasti na riešení projektu, prostredníctvom ktorej je zabezpečené dodržiavanie podmienok vyplývajúcich z tejto zmluvy a všeobecne záväzných právnych predpisov. Prijímateľ v plnom rozsahu zodpovedá za to, že poskytnuté finančné prostriedky budú použité v súlade s touto zmluvou, podmienkami projektu a všeobecne záväznými právnym predpismi.

Článok III

Práva a povinnosti prijímateľa dotácie

1. Prijímateľ je zodpovedný za odborné riadenie, finančné riadenie a realizáciu celého projektu.
2. Všetka komunikácia s poskytovateľom, týkajúca sa projektu, je realizovaná prostredníctvom hlavného riešiteľa písomnou formou. Povinnosť komunikácie písomnou formou má aj spoluriešiteľ vo vzťahu k hlavnému riešiteľovi.
3. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom na realizáciu projektu prijíma výlučne hlavný riešiteľ, ktorý si sám procesne zabezpečuje transfer finančných prostriedkov alokovaných pre spoluriešiteľa v súlade s prílohou č. 2 tejto zmluvy.
4. Výlučne hlavný riešiteľ bezodkladne informuje poskytovateľa o všetkých skutočnostiach, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu, vrátane všetkých skutočností, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu súvisiacich so spoluriešiteľom. Ak hlavný riešiteľ zistí, že povinnosti vyplývajúce zo zmluvy

nie je možné z rôznych príčin splniť, je povinný o tom bezodkladne písomne informovať poskytovateľa. Túto povinnosť má hlavný riešiteľ aj v prípade, že ide o skutočnosti súvisiace so spoluriešiteľom.

5. Prijímateľ je povinný archivovať všetky dokumenty, korešpondenciu a iné písomnosti týkajúce sa celého projektu najmenej po dobu 5 rokov od dátumu ukončenia realizácie projektu.
6. Prijímateľ je povinný poskytnúť poskytovateľovi na jeho vyžiadanie súčinnosť, požadované informácie a dokumenty týkajúce sa projektu.
7. Prijímateľ je povinný pri použití dotácie dodržať maximálnu hospodárnosť, efektívnosť a účinnosť jej použitia v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. ako aj ustanovenia zákona 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov.
8. Hlavný riešiteľ je povinný byť držiteľom osvedčenia o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj alebo dokladu o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj v oblasti zdravotníctva najmenej po dobu troch rokov.
9. Prijímateľ sa zaväzuje financovať projekt aj z iných zdrojov a to vo výške najmenej 30% z celkových nákladov na projekt uvedených v čl. II bode 4 tejto zmluvy.
10. Všetky výskumné činnosti zahŕňajúce ľudských účastníkov, ľudské embryá, tkanivá ako aj výskumné činnosti používajúce zvieratá, musia byť schválené príslušnými etickými komisiami v súlade s príslušnými zákonmi a všeobecne záväznými predpismi.

Článok IV

Podmienky poskytnutia dotácie

1. Dotácia sa poskytuje v súlade so zákonom č. 291/2002 Z. z. o Štátnej pokladnici a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Dotácia sa podľa čl. II bodu 4 poskytuje hlavnému riešiteľovi po častiach. Na každý kalendárny rok realizácie projektu poskytovateľ poskytne prislúchajúcu časť dotácie hlavnému riešiteľovi. Hlavný riešiteľ sa zaväzuje poskytnúť finančné prostriedky pre spoluriešiteľa po častiach, pričom v každom kalendárom roku realizácie projektu bude poskytnutá prislúchajúca časť podľa rozpočtu projektu.
2. Prvú časť dotácie poskytne poskytovateľ najneskôr do 60 kalendárnych dní odo dňa podpísania tejto zmluvy zmluvnými stranami. Druhú a tretiu časť dotácie poskytne poskytovateľ do 60 kalendárnych dní od začiatku príslušného rozpočtového roka. Poskytovateľ poskytne prijímateľovi dotáciu prevodom na účet prijímateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy. Prostriedky sa považujú za poskytnuté dňom odpísania stanovenej sumy z účtu poskytovateľa. Hlavný riešiteľ sa zaväzuje, že poskytnuté finančné prostriedky zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky

poskytne spoluriešiteľovi na účet uvedený v čl. I tejto zmluvy v príslušnom rozpočtovom roku. Postup vrátane lehoty poskytnutia finančných prostriedkov budú ustanovené v zmluve o účasti na riešení projektu medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom. Zmluva je vypracovaná prostredníctvom hlavného riešiteľa a spoluriešiteľa a medzi nimi.

3. Výška každej časti poskytnutej dotácie je stanovená v projekte ako suma finančných prostriedkov poskytovateľa požadovaná a schválená na realizáciu aktivít projektu naplánovaných na daný bežný rok alebo časť bežného roku.
4. V prípade nezabezpečenia dostatočných finančných prostriedkov účelovo určených na výskum a vývoj si poskytovateľ vyhradzuje právo pred poskytnutím každej ďalšej časti dotácie prehodnotiť jej výšku a prípadné zmeny financovania projektu riešiť formou dodatku k zmluve, súčasťou ktorého bude zmena prílohy č. 2, t.j. zmena celkového a podrobného rozpočtu. O akejkol'vek zmene financovania alebo neposkytnutia finančných prostriedkov zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky je hlavný riešiteľ povinný obratom informovať spoluriešiteľa, ktorý je povinný zmeny financovania akceptovať a prispôbiť sa požiadavkám zo strany riešiteľa, resp. Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
5. V prípade zmeny financovania projektu podľa bodu 4 tohto článku je prijímateľ povinný prepracovať projekt v súlade s požadovanými zmenami a prepracovaný projekt postúpiť poskytovateľovi na prehodnotenie. Projekt je ďalej postúpený na prehodnotenie Vedeckej rade Ministerstva zdravotníctva SR (ďalej len „vedecká rada“). Ak je vyjadrené kladné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je postúpený na schválenie ministrovi zdravotníctva. Ak je vyjadrené nesúhlasné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je vrátený prijímateľovi na opätovné prepracovanie s odôvodnením.
6. Hlavný riešiteľ doručí poskytovateľovi priebežnú odbornú a finančnú správu za predchádzajúci rozpočtový rok najneskôr do 30. apríla nasledujúceho rozpočtového roka. Správy sú predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa. Postup, spôsob a lehotu predkladania podkladov na účely priebežnej odbornej a finančnej správy medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom ustanovuje zmluva o účasti na riešení projektu.
7. Po ukončení projektu predkladá hlavný riešiteľ poskytovateľovi záverečnú správu najneskôr do 30. apríla po ukončení projektu. Záverečná správa je predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa. Postup, spôsob a lehotu predkladania podkladov na účely záverečnej správy medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom ustanovuje zmluva o účasti na riešení projektu.
8. Správy, ktoré predkladá hlavný riešiteľ podľa bodu 6, 7 tohto článku, zasiela hlavný riešiteľ poskytovateľovi. Poskytovateľ má 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ na:
 - a) schválenie správ,

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

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

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

Článok V

Podmienky použitia dotácie

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

Článok VI

Kontrola plnenia zmluvy a realizácie projektu

1. Poskytovateľ je oprávnený kontrolovať dodržiavanie podmienok, za ktorých sa finančné prostriedky poskytli, ako aj ostatné skutočnosti, ktoré by mohli mať vplyv na správnosť a účelovosť poskytnutej dotácie. Za týmto účelom je poskytovateľ oprávnený vykonať administratívnu finančnú kontrolu, finančnú kontrolu na mieste hospodárenia s poskytnutou dotáciou a vnútorný audit podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení

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

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

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

Článok VII

Zmeny podmienok zmluvy

1. Poskytovateľ ani prijímateľ nemajú právny nárok na zmenu zamerania a cieľov projektu ani na akúkoľvek inú zmenu projektu, ktorá by viedla k zmene jeho zamerania a cieľov s výnimkou zmien podľa čl. IV bodu 4.
2. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie nasledovných zmien v projekte, ak sa tým neporuší ustanovenie bodu 1 tohto článku:

- a) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov určených na bežné výdavky do 20%,
- b) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun týchto finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov určených na bežné výdavky o viac ako 20%,
- c) zmena plánovaného harmonogramu projektu,
- d) zmeny v riešiteľskom kolektíve s výnimkou zmeny na pozícii zodpovedného riešiteľa.

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

3. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených na kapitálové výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*). O všetkých zmenách súvisiacich so zmenou výšky finančných prostriedkov určených na kapitálové výdavky je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. O týchto zmenách rozhoduje poskytovateľ a musia byť vykonané po prijatí písomného súhlasu zo strany poskytovateľa.
4. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov z vlastných zdrojov medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné a kapitálové výdavky pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy. V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ bezodkladne informuje hlavného riešiteľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
5. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu navýšením, prípadne znížením, finančných prostriedkov z vlastných zdrojov pri dodržaní podmienky

zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy. V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ bezodkladne informuje hlavného riešiteľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.

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

Článok VIII

Správy, publicita

1. Hlavný riešiteľ predkladá priebežné správy a záverečnú správu v súlade s čl. IV bodom 6 a 7 tejto zmluvy a správu o spoločenských a ekonomických prínosoch výsledkov riešenia projektu v súlade s bodom 5 tohto článku. Priebežné správy a taktiež záverečnú správu predkladá hlavný riešiteľ dotácie v písomnej podobe v slovenskom jazyku v troch vyhotoveniach a v elektronickej forme (napr. na CD nosiči, USB a pod.) na adresu poskytovateľa, uvedenú v čl. I tejto zmluvy. Všetky písomné správy sa vyhotovujú v jednom origináli a v dvoch kópiách.
2. Priebežné správy pozostávajú z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Priebežné správy sú vypracovávané na predpísaných formulároch poskytovateľa a musia obsahovať najmä:
 - analýzu stavu riešenia projektu za sledované obdobie, popis vykonaných prác, progres v projekte počas monitorovaného obdobia,
 - popis výsledkov projektu dosiahnutých za monitorované obdobie (aj čiastkové),
 - problémy, riziká, odporúčania,
 - odchýlky od pôvodného plánu vrátane zdôvodnenia,
 - kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou
 - kópie publikácií, abstraktov z kongresov, citácie a dokumenty, ktoré boli vyprodukované počas sledovaného obdobia a súvisia s projektom,
 - správy z vykonaných zahraničných ciest súvisiacich s riešením projektu,
 - potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiky, program organizovaného sympózia,
 - plánované aktivity na nasledujúce obdobie realizácie projektu, prípadné zmeny oproti schválenému harmonogramu a odôvodnenie týchto zmien, vychádzajúc zo skutočného stavu riešenia projektu,
 - potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
 - stav riešiteľského tímu.
3. Záverečná správa pozostáva z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Záverečná správa sa predkladá podľa čl. IV bodu 7 tejto zmluvy a na predpísanom formulári poskytovateľa. Záverečná správa okrem iného musí obsahovať najmä:
 - správu o vykonaných činnostiach,
 - popis všetkých výsledkov získaných pri riešení úlohy, potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou, kópie abstraktov z kongresov a úplné citácie všetkých publikovaných prác, súvisiacich

- s projektom popisujúcich získané výsledky, ohlasy na publikácie a najmä pre úlohy aplikovaného charakteru i spôsob využitia získaných výsledkov,
- potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiky, 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 2018/37-LFUK-11.“* 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 2018/37-LFUK-11“*, v prípade medzinárodnej spolupráce je možné použiť medzinárodne dohodnutú formu oznamu.
6. Poskytovateľ si vyhradzuje právo požadovať od prijímateľa ďalšie správy a informácie o priebehu projektu nad rámec správ uvedených v tomto článku.

Článok IX

Zúčtovanie a vyúčtovanie dotácie

1. Podľa § 8a ods. 7 zákona č. 523/2004 Z. z. podlieha použitie dotácií povinnému zúčtovaniu so štátnym rozpočtom, ktorého spôsob určuje ministerstvo financií; pri zúčtovaní finančných vzťahov so štátnym rozpočtom sa nevyčerpané prostriedky nevracajú, ak ich suma nepresiahne 5 eur (slovom päť eur). Termín na odvod výnosov z prostriedkov štátneho rozpočtu je najneskôr k termínu povinného zúčtovania so štátnym rozpočtom.
2. Finančné vyúčtovanie dotácie je základnou podmienkou pre poskytnutie dotácie v nasledujúcom rozpočtovom roku. Hlavný riešiteľ je povinný pripraviť finančné

vyúčtovanie tak, aby obsahovalo všetky dôležité listinné dôkazy preukazujúce účel použitia dotácie a dokazujúce skutočnosti vzťahujúce sa na použitie dotácie a prostriedkov spolufinancovania. Výdavky musia byť zdôvodnené, identifikovateľné, kontrolovateľné a dokladované faktúrami alebo inými účtovnými dokladmi, ktoré sú v súlade s platnými právnymi predpismi Slovenskej republiky. Výdavky musia byť náležite zaznamenané v účtovnej evidencii prijímateľa dotácie. Hlavný riešiteľ je povinný zaslať vyúčtovanie projektu v jednom vyhotovení. Termín vyúčtovania určuje poskytovateľ, pričom hlavný riešiteľ je informovaný o termíne vyúčtovania prostredníctvom oficiálneho oznámenia listom. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.

3. Originály finančných účtovných dokladov je prijímateľ povinný archivovať po dobu najmenej 5 rokov od ukončenia projektu, t.j. od uplynutia dátumu podľa čl. II, bodu 5 tejto zmluvy.
4. V prípade, že hlavný riešiteľ dotácie nie je schopný dodržať stanovený termín vyúčtovania dotácie, je povinný požiadať Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky o predĺženie termínu. Žiadosť musí byť Ministerstvu zdravotníctva Slovenskej republiky zaslaná najneskôr do 15 kalendárnych dní pred stanoveným termínom vyúčtovania. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky nie je povinné žiadosti vyhovieť, je však povinné o nej rozhodnúť a rozhodnutie zaslať hlavnému riešiteľovi dotácie. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
5. Finančné vyúčtovanie poskytnutej dotácie a prostriedkov spolufinancovania, vypracované v súlade so zákonom č. 431/2002 Z. z. o účtovníctve v znení neskorších predpisov, obsahuje písomný prehľad a predloženie čitateľných fotokópií dokladov (vrátane fotokópií účtovných dokladov) preukazujúcich použitie dotácie a prostriedkov spolufinancovania. Za správnosť údajov uvedených vo finančnom vyúčtovaní zodpovedá osoba, ktorá podpisuje vyúčtovanie poskytnutej dotácie a štatutárny orgán hlavného riešiteľa.
6. V prípade zistenia nedostatkov v súvislosti s dodržaním maximálnej hospodárnosti, efektívnosti alebo účinnosti použitia dotácie v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. poskytovateľ zastaví poskytovanie ďalších finančných prostriedkov prijímateľovi, až do ich odstránenia.
7. V prípade, že hlavný riešiteľ dotácie nepredloží v termíne stanovenom poskytovateľom finančné vyúčtovanie, alebo neodstráni nedostatky v stanovenom termíne, je povinný poskytnutú dotáciu v plnom rozsahu vrátiť na účet uvedený v zmluve, v čl. I.
8. Pre potreby vyúčtovania je komunikácia v súvislosti s použitím finančných prostriedkov zo strany spoluriešiteľa zabezpečená hlavným riešiteľom. V tomto prípade je hlavný riešiteľ oprávnený vyžadovať všetky potrebné doklady preukazujúce účel použitia poskytnutých finančných prostriedkov, pričom spôsob komunikácie je určený písomnou formou a lehota zaslania dokladov a postup zo strany spoluriešiteľa voči hlavnému riešiteľovi určuje hlavný riešiteľ. Výhradne hlavný riešiteľ komunikuje s poskytovateľom.

Článok X

Sankcie

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

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

Hlavný riešiteľ je povinný vrátiť poskytovateľovi poskytnutú dotáciu na riešenie projektu do 30 kalendárnych dní od vypovedania zmluvy (písm. a)) alebo ukončenia financovania projektu s okamžitou účinnosťou (písm. c)) na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.

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

Článok XI

Ukončenie zmluvného vzťahu

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

Článok XII

Vlastníctvo výsledkov projektu

1. Výsledky projektu sú spoločným vlastníctvom zmluvných strán v miere, akou spolufinancujú projekt. Jedna zmluvná strana môže poskytnúť výsledky projektu inému subjektu až po predchádzajúcom písomnom súhlase zmluvnej strany.
2. Prijímateľ zabezpečí ochranu výsledku / výsledkov riešenia projektu.
3. V otázkach ochrany duševného vlastníctva sa zmluvné strany riadia príslušnými právnymi predpismi, najmä zákonom č. 185/2015 Z. z. Autorským zákonom, zákonom č. 527/1990 Zb. o vynálezoch, priemyselných vzoroch a zlepšovacích návrhoch v znení neskorších predpisov, zákonom č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov (patentový zákon) v znení zákona č. 402/2002 Z. z., zákonom č. 90/1993 Z. z. o opatreniach v oblasti priemyselného vlastníctva, zákonom č. 444/2002 Z. z. o dizajnoch v znení zákona č. 344/2004 Z. z. a zákonom č. 517/2007 Z. z. o úžitkových vzoroch a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Všetky majetkové práva sa po ukončení projektu uvedú

do súladu, najmä podľa príslušných ustanovení zákona č. 278/1993 Z. z. o správe majetku štátu v znení neskorších predpisov.

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

Článok XIII

Záverečné ustanovenia

1. Táto zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpísania oboma zmluvnými stranami a účinnosť dňom, ktorý nasleduje po dni zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv. Projekt je zverejňovaný v Centrálnom registri projektov.
2. Zmluvné strany berú na vedomie, že podľa § 5a ods. 1 zákona č. 211/2000 Z. z. o slobodnom prístupe k informáciám v znení neskorších predpisov ide v prípade tejto zmluvy a jej dodatkov o povinne zverejňovanú zmluvu.
3. Zmluva sa uzatvára na dobu určitú podľa čl. II bodu 5 tejto zmluvy.
4. Poskytovateľ a hlavný riešiteľ sa zaväzujú písomne a bez zbytočného odkladu oznámiť druhej zmluvnej strane všetky zmeny identifikačných údajov, uvedených v čl. I tejto zmluvy, resp. akúkoľvek inú zmenu skutočností a právnych pomerov, ktoré by mohli mať vplyv na práva alebo záväzky vyplývajúce z tejto zmluvy. V prípade akýchkoľvek zmien zo strany spoluriešiteľa je táto zmluvná strana povinná informovať hlavného riešiteľa, ktorý následne po vyhodnotení konkrétnej žiadosti informuje poskytovateľa. O zmenách zo strany poskytovateľa informuje poskytovateľ výhradne hlavného riešiteľa.
5. Zmeny k tejto zmluve je možné vykonať len na základe súhlasu zmluvných strán formou písomných dodatkov k zmluve, s výnimkou zmien uvedených v čl. VII bode 2, 3, 4 a v bode 5.

Za zmenu zmluvy je potrebné považovať aj zmenu ktorejkoľvek zmluvnej strany, t.j. najmä zmenu fyzickej osoby, zmenu označenia právnickej osoby, vrátane zmeny jej právnej formy.

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

V Bratislave dňa ...

.....

ministerka zdravotníctva

poskytovateľ

V Bratislave dňa ...

.....

dekan

hlavný riešiteľ

V Bratislave dňa ...

.....

riaditeľka

spoluriešiteľ

Vyplnený projekt

(Projektový formulár a Opisný formulár projektu)

Rozpočet projektu

(Celkový a podrobný rozpočet projektu)

**PROJEKTOVÝ FORMULÁR
PROJECT REQUEST FORM**

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

VV-2018-P1		Základné informácie o projekte
		Basic information about the project
01	Identifikačné číslo projektu	2018/37-LFUK-11
	Project ID	
02	Názov projektu	Použitie GLP-1 analógov v terapii sklerózy multiplex
	Project Title	The use of GLP-1 analogs in the multiple sclerosis treatment
03	Akronym projektu	MSGLP
	Acronym of the Project	MSGLP
04	Podporovaná oblasť zo schváleného zoznamu na daný rok	Lieky na inovatívnu liečbu
	Supported priority areas chosen from the approved list for a current year	Drugs for innovative therapy
05	Súhrnná informácia o projekte	Skleróza multiplex (SM) je chronické zápalové demyelinizačné ochorenie centrálneho nervového systému, ktoré následne vedie aj k neurodegenerácii. Mnohé štúdie poukázali na úlohu mozgovej inzulínovej rezistencie (IR) v rozvoji neurodegenerácie. Pre tento fakt svedčia viaceré štúdie u pacientov s Alzheimerovou chorobou. Naše predchádzajúce výsledky ukázali prítomnosť IR u novodiagnostikovaných pacientov so SM. Glukagónu podobný peptid 1 (GLP-1) je inkretín významne ovplyvňujúci sekréciu inzulínu a metabolizmus glukózy. Podávanie GLP-1 analógu v myšacom modeli SM vykazovalo neuroprotektívny, neurotrofný a protizápalový účinok. Podávanie perorálnych antidiabetík ako je metformín, a/alebo pioglitazón malo efekt aj na zníženie počtu a rastu lézií u pacientov so SM. Účinok podávania GLP-1 analógov u pacientov so SM na demyelinizačné ložiská v CNS však doposiaľ nebol sledovaný. Nami predkladaný projekt má za cieľ vykonať klinickú štúdiu na overenie účinnosti GLP-1 analógov pri spomalení progresie SM.
	Lay Summary	Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease characterized by demyelination and later by neurodegeneration in the central nervous system. Insulin resistance (IR) has been also associated with diseases such as Alzheimer disease, suggesting its role in neurodegeneration. Our own study showed presence of IR in newly diagnosed MS patients. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is an incretin, which controls insulin secretion and glucose metabolism. GLP-1 analogs were shown to have neuroprotective, neurotrophic, and anti-inflammatory effects in the mouse model of MS. The treatment with oral antidiabetic drugs (metformine, pioglitazone) showed a decrease in the number of new or enlarging lesions in MS patients. However, the effect of GLP-1 analogs on demyelination in MS patients is not yet investigated. We propose to perform a clinical trial to assess GLP-1 analog efficiency to inhibit MS progression.
06	Ciele navrhovaného projektu	Naša hypotéza je, že pacienti so SM majú poruchu energetického metabolizmu v neurónoch a gliálnych bunkách CNS, čo prispieva k vzniku a progresii demyelinizačných ložísk a k neurodegenerácii a čo sa prejavuje inzulínovou rezistenciou v periférnych tkanivách ako

		aj v CNS. Hlavným cieľom projektu je: - preukázať neuroprotektívny účinok podávania GLP-1 analógu na spomalenie rozvoja demyelinizačných lézií v CNS a na spomalenie procesov neurodegenerácie u pacientov so SM Ďalšie ciele sú: - dosiahnuť zlepšenie inzulínovej citlivosti a zlepšenie endotelovej funkcie a zmierniť tak kardiovaskulárne riziko u pacientov so SM - stanoviť efekt terapie na kognitívne funkcie u pacientov so SM
	Objectives of the Proposed Project	Our hypothesis is that MS patients have a dysfunction of energy metabolism in neurons and glial cells, which contributes to the development and progression of demyelinating plaques in the CNS, and neurodegeneration, and is presented as insulin resistance at the peripheral tissues as well as in CNS. The main objective of the project is: - to demonstrate the neuroprotective effect of GLP-1 analog treatment on demyelination and neurodegeneration processes in MS patients Secondary goals are: - to improve insulin sensitivity and endothelial function to mitigate cardiovascular risk in patients with MS - to determine the effect of therapy on cognitive function in MS patients
07	Začiatok riešenia projektu	12/2018
	Start of the Project	
08	Koniec riešenia projektu	03/2021
	End of the Project	
09	Žiadateľ	Univerzita Komenského v Bratislave – Lekárska fakulta
	Applicant	Comenius University in Bratislava – Faculty of Medicine in Bratislava
10	Zodpovedný riešiteľ	
	Principal Investigator	
11	Požadované finančné prostriedky z MZ SR (v EUR)	297 900 €
	Required Budget from the Ministry of Health (in EUR)	
12	Spolufinancovanie projektu (v EUR)	127 764 €
	Co-financing from other Resources (in EUR)	
13	Celkové náklady na projekt (v EUR)	425 664 €
	Total Project Budget (in EUR)	

VV-2018-P2.1		Základné informácie o riešiteľských organizáciách
		Basic information about participating organization
Žiadateľ		
Applicant		
01	Názov organizácie	Univerzita Komenského v Bratislave – Lekárska fakulta
	Name of the organization	Comenius University in Bratislava – Faculty of Medicine in Bratislava
02	Skrátený názov	UK
	Abbreviation	CUB
03	Adresa organizácie / Address of the Organization	Šafárikovo nám.6, P.O. BOX 440, 814 99 Bratislava 1
04	IČO / Organization Identification Number	00397865
05	Právna forma organizácie	Verejná vysoká škola
	Legal form of the Organization	Public university
06	Sektor	Sektor vysokých škôl
	Sector	University sector
07	Platca DPH	Áno / Yes
	VAT Payer	
08	Finančný manažér projektu / Financial Project Manager	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
09	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa / Authorized Person to sign the Contract on behalf of the Applicant	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
10	Štatutárny zástupca I / Statutory Representative I	
	Telefón / Phone	
	Email	
11	Štatutárny zástupca II / Statutory Representative II	
	Telefón / Phone	
	Email	

VV-2018-P2.2		Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi
		Basic information about the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	Prednosta kliniky
	Funkcion; Position	Head of the Department
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Lekárska fakulta UK/Faculty of Medicine Comenius University
	Address	Špitálska 24, 813 72 Bratislava
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	vysokoškolské
	The highest achieved education	University
06	Odborná špecializácia	Neurológia
	Professional Specialisation	Neurology
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	ISI: Šiarnik P, Kollár B, Čarnická Z, Šurda P, Klobučníková K, Sýkora M, Turčáni P: Association of Sleep Disordered Breathing with Wake-Up Acute Ischemic Stroke: A Full Polysomnographic Study. J Clin Sleep Med. 2016 Apr 15;12(4):549-54 Cited (SCI): 1. Sun T, Xu Z, Diao S et al.: Safety and cost-effectiveness thrombolysis by diffusion-weighted imaging and fluid attenuated inversion recovery mismatch for wake-up stroke CLINICAL NEUROLOGY AND NEUROSURGERY 170: 47-52, 2018 2. Xiao Z, Xie M You Y et al.: Wake-up stroke and sleep-disordered breathing: a meta-analysis of current studies JOURNAL OF NEUROLOGY 265(6): 1288-1294, 2018 3. Kim JS: Kim S, Lee SH et al.: Increased Risk of Ischemic Stroke during Sleep in Apneic Patients JOURNAL OF CLINICAL NEUROLOGY 14(2): 174-178, 2018 4. Brunetti, V, Ferilli MAN, Vollono C et al.: Wake-Up Right-Sided Hemiparesis and Dysarthria in a Heavy Snorer CHEST 153(1): E13-E17, 2018 5. Ott SR, Korostovtseva L. Schmidt M et al.: Sleep-disordered breathing: clinical features, pathophysiology and diagnosis SWISS MEDICAL WEEKLY 147: Article Number: w14436, 2017 6. Grigg-Damberger MM: Wake-up Call to Identify Obstructive Sleep Apnea in Patients with Ischemic Strokes JOURNAL OF CLINICAL SLEEP MEDICINE 12(4): 463-465 Article Number: PII jc-00085-16, 2016 Klobučníková K, Šiarnik P, Čarnická Z, Kollár B, Turčáni P: Causes of Excessive Daytime Sleepiness in Patients with Acute Stroke--A Polysomnographic Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2016 Jan;25(1):83-6
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	

	Cited (SCI): 1. van der Spuy I, Karunanayake CP, Dosman JA et al.: Determinants of excessive daytime sleepiness in two First Nation communities BMC PULMONARY MEDICINE 17: Article Number: 192, 2017 2. Ezeugwu VE, Manns PJ: Sleep Duration, Sedentary Behavior, Physical Activity, and Quality of Life after Inpatient Stroke Rehabilitation JOURNAL OF STROKE & CEREBROVASCULAR DISEASES 26(9): 2004-2012, 2017 3. Jeon H, Sohn MK, Jeon M et al.: Clinical Characteristics of Sleep-Disordered Breathing in Subacute Phase of Stroke ANNALS OF REHABILITATION MEDICINE-ARM 41(4): 556-563, 2017 Čarnická Z, Kollár B, Šiarnik P, Krížová L, Klobučníková K, Turčáni P: Sleep disorders in patients with multiple sclerosis. J Clin Sleep Med. 2015 Apr 15;11(5):553-7 Cited (SCI): 1. Hensen HA, Krishnan AV, Eckert DJ: Sleep-Disordered Breathing in People with Multiple Sclerosis: Prevalence, Pathophysiological Mechanisms, and Disease Consequences FRONTIERS IN NEUROLOGY 8: Article Number: 740, 2018 2. Mateu-Molla J, Lacomba-Trejo L, Valero-Moreno S: Sleep Disorders and its Consequences upon Quality of Life of Patients with Multiple Sclerosis CALIDAD DE VIDA Y SALUD 11(2): 101-110, 218 3. Ghalipour M, Maleki Z, Farazmandfar T et al.: PER3 VNTR polymorphism in Multiple Sclerosis: A new insight to impact of sleep disturbances in MS. MULTIPLE SCLEROSIS AND RELATED DISORDERS 17: 84-86, 2017 4. Armstrong TS, Shade MY, Breton G et al.: Sleep-wake disturbance in patients with brain tumors. NEURO-ONCOLOGY 19(3): 323-335, 2017 5. Van Kessel K, Babbage DR, Reay N et al.: Mobile Technology Use by People Experiencing Multiple Sclerosis Fatigue: Survey Methodology. JMIR MHEALTH AND UHEALTH 5(2): Article Number: e6, 2017 6. Nociti V, Losavio FA, Gnoni V et al.: Sleep and fatigue in multiple sclerosis: A questionnaire-based, cross-sectional, cohort study JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES 372: 387-392, 2017 7. Brozek P, Brachmanska M, Rabiczko K et al.: DEPRESSION, SLEEP DISTURBANCES AND ANXIETY IN PATIENTS WITH RELAPSING-REMITTING MULTIPLE SCLEROSIS: A LONGITUDINAL COHORT OBSERVATION Conference: 6th Biennial Cambridge International Conference on Mental Health Location: Univ Cambridge, Clare Coll, Cambridge, ENGLAND Date: SEP 20-22, 2017 8. Kara B, Tenekeci EG, Demirkaya S: Factors Associated With Sleep Quality in Patients With Multiple Sclerosis AIMS MEDICAL SCIENCE 3(2): 203-212, 2016 Szárazová AS, Bartels E, Bartels S, Turčáni P: Possible morphological pathomechanisms of ischemic stroke in the posterior circulation of patients with vertebral artery hypoplasia. J Neuroimaging. 2015 May-Jun;25(3):408-14 Cited (SCI): 1. Kramer LA, Hasan KM, Sargsyan AE et al.: Quantitative MRI volumetry, diffusivity, cerebrovascular flow, and cranial hydrodynamics during head-down tilt and hypercapnia: the SPACECOT study JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY 122(5): 1155-1166, 2017 2. Zhang DP, Lu GF, Zhang JW et al.: Vertebral Artery Hypoplasia and Posterior Circulation Infarction in Patients with Isolated Vertigo with Stroke Risk Factors JOURNAL OF STROKE & CEREBROVASCULAR DISEASES 26(2): 295-300, 2017 3. Williams R: Alejandra San Martin: Academic Romantic CIRCULATION RESEARCH 119(12): 1270-1272, 2016 4. Zhang DP, Ma QK, Zhang JW et al.: Vertebral artery hypoplasia, posterior circulation infarction and relative hypoperfusion detected by perfusion magnetic resonance imaging semiquantitatively JOURNAL OF
--	--

		THE NEUROLOGICAL SCIENCES 368:41-46, 2016 5. Deurdulian C, Emmanuel N, Tchelepi H et al.: Beyond the Bifurcation: There Is More to Cerebrovascular Ultrasound Than Internal Carotid Artery Stenosis! ULTRASOUND QUARTERLY 32(3): 224-240, 216 6. Zhu XJ, Wang W, Du B et al.: Wall Imaging for Unilateral Intracranial Vertebral Artery Hypoplasia with Three-dimensional High-isotropic Resolution Magnetic Resonance Images CHINESE MEDICAL JOURNAL 128(12): 1601-1606 Article Number: 0366-6999(2015)128:12<1601:WIFUIV>2.0.TX;2-6, 2015 Krajčiová L, Petrovič R, Déžiová L, Chandoga J, Turčáni P: Frequency of selected single nucleotide polymorphisms influencing the warfarin pharmacogenetics in Slovak population. Eur J Haematol. 2014 Oct;93(4):320-8. Cited(SCI): 1. Razavi F, Zarban A, Hajipoor F et al.: The allele frequency of CYP2C9 and VKORC1 in the Southern Khorasan population RESEARCH IN PHARMACEUTICAL SCIENCES 12(3): 211-221, 2017 2. Flores-Gutierrez S, Rodriguez-Laralde A, Vivenes de Lugo M et al.: Distribution of polymorphisms in the CYP2C9 gene and CYP2C19/CYP2C9 haplotypes among Venezuelan populations ANNALS OF HUMAN BIOLOGY 44(2): 191-198, 2017 3. Kruszelnicka O, Swierszcz J, Bednarek J et al.: Asymmetric Dimethylarginine versus Proton Pump Inhibitors Usage in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Cross-Sectional Study INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 17(4): Article Number: 454, 2016 4. Sipeky C, Weber A, Melegh BI et al.: Interethnic variability of CYP4F2 (V433M) in admixed population of Roma and Hungarians ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND PHARMACOLOGY 40(1): 280-283, 215 5. Hu GX, Pan PP, Wang ZS et al.: In Vitro and In Vivo Characterization of 13 CYP2C9 Allelic Variants Found in Chinese Han Population DRUG METABOLISM AND DISPOSITION 43(4): 561-569, 2015
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	1. Poskytovateľ: APVV Názov projektu: „Molekulárne mediátory účinkov fyzickej aktivity a karnozínu u pacientov s preklinickými a včasnými štádiami neurodegeneratívnych ochorení“ číslo projektu: APVV-15-0253 doba riešenia: 2016-2020 poskytnuté finančné prostriedky: 249 180,-EUR pozícia v projekte: hlavný riešiteľ 2. Poskytovateľ: APVV Názov projektu: „Sclerosis multiplex - úloha mitochondriálnej dysfunkcie v inzulínovej rezistencii“ číslo projektu: APVV-15-0228 doba riešenia: 2016-2020 poskytnuté finančné prostriedky celkom: 249 697,- EUR pozícia v projekte: spoluriešiteľ 3. Poskytovateľ: APVV Názov projektu: „Interakcia psychických, kardiovaskulárnych, neuroendokrinných a metabolických faktorov: od nových animálnych modelov po klinické aplikácie“ číslo projektu: APVV-0028-10 doba riešenia: 2011-2014 poskytnuté finančné prostriedky celkom: 249 635,- EUR pozícia v projekte: spoluriešiteľ 4. Poskytovateľ: APVV

	Názov projektu: „Rozhranie mozog-počítač s adaptívnym robotickým ramenom na rehabilitáciu“ číslo projektu: APVV-0668-12 doba riešenia: 2013-2017 poskytnuté finančné prostriedky celkom: 211 492,- EUR pozícia v projekte: spoluriešiteľ Konštrukcia systému BCI s robotickou asistenciou (BCI-RAS) na rehabilitáciu a obnovenie ovládania ruky v dôsledku porážky. 5. Poskytovateľ: MZ SR Názov projektu: „Oxidačný stres a jeho úloha v patogenéze náhlej cievnej mozgovej príhody“ číslo projektu: 2012/10-UKBA-10 doba riešenia: 2013-2015 poskytnuté finančné prostriedky: 90 486,30 EUR pozícia v projekte: hlavný riešiteľ Komplexná štúdia zameraná na sledovanie oxidačného stresu u pacientov po ischemickej NCMP. Zaznamenáva dynamiku zmien v parametroch oxidačného stresu počas relatívne dlhého časového obdobia – tri mesiace po NCMP, aj s ohľadom na pohlavie jedincov. 6. Poskytovateľ: MZ SR Názov projektu: „Zmeny architektúry spánku u pacientov s ložiskovou ischémiou mozgu a ich vplyv na kognitívne funkcie“ číslo projektu: 2012/56-SAV-6 doba riešenia: 2013-2016 poskytnuté finančné prostriedky celkom: 220 590,- EUR pozícia v projekte: spoluriešiteľ 7. Poskytovateľ: ŠF EU Názov projektu: „Vybudovanie centra excelentnosti pre náhle cievne mozgové príhody na Lekárskej fakulte UK v Bratislave“ číslo projektu: ITMS 26240120015 doba riešenia: 2009-2011 poskytnuté finančné prostriedky: 1 322 016,47 EUR pozícia v projekte: hlavný riešiteľ Výstupom projektu je zabezpečenie infraštruktúry na realizáciu klinického výskumu v oblasti nCMP so zavedením nových metodík + publikačné výstupy v oblasti nCMP 8. Poskytovateľ: ŠF EU Názov projektu: „Dobudovanie centra excelentnosti pre náhle cievne mozgové príhody na Lekárskej fakulte UK v Bratislave“ číslo projektu: ITMS 26240120023 doba riešenia: 2010-2014 poskytnuté finančné prostriedky: 2 781 910,-EUR pozícia v projekte: hlavný riešiteľ Výsledok - dobudovanie infraštruktúry, určenej na excelentný klinický výskum a experimentálne overovanie nových diagnostických a terapeutických metód s využitím intervenčných výkonov na mozgových cievach, a realizácie výskumných úloh zameraných na vypracovanie indikácií intervenčných výkonov, identifikáciu faktorov ovplyvňujúcich efektívnosť a bezpečnosť terapeutického výkonu 9. Poskytovateľ: APVV Názov projektu: „Kognitívno-komunikačné poruchy u pacientov s miernou kognitívnou poruchou a demenciou“ číslo projektu: APVV-0048-11 doba riešenia: 2012-2015 poskytnuté finančné prostriedky: 226 673,- EUR pozícia v projekte: spoluriešiteľ Výsledkom je obraz kognitívno-komunikačných porúch pomocou originálnej testovacej batérie vytvorenej riešiteľmi projektu. 10. Poskytovateľ: VEGA Imunogenetická determinácia odpovede na biologickú liečbu pacientov so sclerosis multiplex
--	---

		VEGA, č. projektu: 1/0810/12 Doba riešenia: 2012- 2014 Suma: 26. 694,- EUR pozícia v projekte: spoluriešiteľ Výstup: preukázanie vzťahu medzi polymorfizmom génu VLA4 a rizikom vzniku roztrúsenej sklerózy v slovenskej populácii 11. Poskytovateľ: VEGA Patofyziologické mechanizmy kardiovaskulárnych porúch pri cievnych mozgových príhodách. VEGA, č. projektu 1/3423/06 Doba riešenia: 2006-2008 Suma: 261.000,- SKK pozícia v projekte: hlavný riešiteľ Výstupom je identifikácia úlohy autonómneho nervového systému v patogenéze ischemických a hemoragických cievnych mozgových príhod, čo má bezprostredný dopad na diagnostiku, manažment a prevenciu cievnych mozgových príhod. 12. Poskytovateľ: MZ SR Epidemiologické a genetické aspekty Alzheimerovej choroby na Slovensku MZ-SR, č. projektu 2005/8-UK-01 Doba riešenia: 2006-2008 Suma: 2 420.000,- SKK pozícia v projekte: hlavný riešiteľ Výstupy: prevalencia Alzheimerovej choroby a iných demencií v zariadeniach sociálnej starostlivosti na Slovensku, prevalencia depresie v korelácii s typom demencie, preukázanie nedostatočnej diagnostiky a liečby demencií a depresie v sledovanej slovenskej subpopulácii, optimalizácia ApoE genotypizácie reštrikčnou analýzou, ApoE genotypizácia pacientov s Alzheimerovou chorobou, identifikácia 2 nových génových mutácií
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	9
10	Celková citovanosť v SCI / ISI Total number of citations in SCI / ISI database	3581

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	Vedúci vedecký pracovník
	Funkcion; Position	Senior researcher
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied
	Address	Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	Vysokoškolské
	The highest achieved education	University
06	Odborná špecializácia	Všeobecné lekárstvo, normálna a patologická fyziológia
	Professional Specialisation	General medicine, normal and pathological physiology
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	ISI: Chocholova E, Bertok T, Jane E, Lorencova L, Holazova A, Belicka L, Belicky S, Mislovicova D, Vikartovska A, Imrich R , Kasak P, Tkac J. Glycomics meets artificial intelligence - Potential of glycan analysis for identification of seropositive and seronegative rheumatoid arthritis patients revealed. Clin Chim Acta. 2018 Jun;481:49-55. 0 SCI citations Vernerova L, Mravcova M, Paulikova L, Vlcek M, Marko A, Meskova M, Penesova A, Rovensky J, Wendl J, Raslova K, Vohnout B, Jochmanova I, Lazurova I, Killinger Z, Steiner G, Smolen J, Imrich R . Contribution of Genetic Factors to Lower DHEAS in Patients with Rheumatoid Arthritis. Cell Mol Neurobiol. 2018 Jan;38(1):379-383. 0 SCI citations Vlcek M, Penesova A, Imrich R , Meskova M, Mravcova M, Grunnerova L, Garafova A, Sivakova M, Turcani P, Kollar B, Jezova D. Autonomic Nervous System Response to Stressors in Newly Diagnosed Patients with Multiple Sclerosis. Cell Mol Neurobiol. 2018 Jan;38(1):363-370. 0 SCI citations Vernerova L, Spoutil F, Vlcek M, Krskova K, Penesova A, Meskova M, Marko A, Raslova K, Vohnout B, Rovensky J, Killinger Z, Jochmanova I, Lazurova I, Steiner G, Smolen J, Imrich R . A Combination of CD28 (rs1980422) and IRF5 (rs10488631) Polymorphisms Is Associated with Seropositivity in Rheumatoid Arthritis: A Case Control Study. PLoS One. 2016 Apr 19;11(4):e0153316. 4 SCI citations
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	

	Penesova A, Vlcek M, Imrich R, Vernerova L, Marko A, Meskova M, Grunnerova L, Turcani P, Jezova D, Kollar B. Hyperinsulinemia in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. <i>Metab Brain Dis.</i> 2015 Aug;30(4):895-901. 11 SCI citations Nemethova M, Radvanszky J, Kadasi L, Ascher DB, Pires DE, Blundell TL, Porfirio B, Mannoni A, Santucci A, Milucci L, Sestini S, Biolcati G, Sorge F, Aurizi C, Aquaron R, Alsbou M, Lourenço CM, Ramadevi K, Ranganath LR, Gallagher JA, van Kan C, Hall AK, Olsson B, Sireau N, Ayoob H, Timmis OG, Sang KH, Genovese F, Imrich R, Rovensky J, Srinivasaraghavan R, Bharadwaj SK, Spiegel R, Zatkova A. Twelve novel HGD gene variants identified in 99 alkaptonuria patients: focus on 'black bone disease' in Italy. <i>Eur J Hum Genet.</i> 2016 Jan;24(1):66-72. 22 SCI citations Imrich R, Alevizos I, Bebris L, Goldstein DS, Holmes CS, Illei GG, Nikolov NP. Predominant Glandular Cholinergic Dysautonomia in Patients With Primary Sjögren's Syndrome. <i>Arthritis Rheumatol.</i> 2015 May;67(5):1345-52. 5 SCI citations Mravcova M, Chovanova L, Paulikova L, Vlcek M, Rovensky J, Killinger Z, Wendl J, Imrich R. Genetics of neuroendocrine factors in rheumatoid arthritis. <i>Horm Metab Res.</i> 2015 Jun;47(6):411-7. 2 SCI citations Ranganath LR, Milan AM, Hughes AT, Dutton JJ, Fitzgerald R, Briggs MC, Bygott H, Psarelli EE, Cox TF, Gallagher JA, Jarvis JC, van Kan C, Hall AK, Laan D, Olsson B, Szamosi J, Rudebeck M, Kullenberg T, Cronlund A, Svensson L, Junestrand C, Ayoob H, Timmis OG, Sireau N, Le Quan Sang KH, Genovese F, Braconi D, Santucci A, Nemethova M, Zatkova A, McCaffrey J, Christensen P, Ross G, Imrich R, Rovensky J. Suitability Of Nitisinone In Alkaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alkaptonuria after 4 weeks of treatment. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2016 Feb;75(2):362-7. 24 SCI citations Klukova L, Bertok T, Petrikova M, Sediva A, Mislovicova D, Katrlík J, Vikartovska A, Filip J, Kasak P, Andicsová-Eckstein A, Mosnáček J, Lukáč J, Rovenský J, Imrich R, Tkac J. Glycoprofiling as a novel tool in serological assays of systemic sclerosis: a comparative study with three bioanalytical methods. <i>Anal Chim Acta.</i> 2015 Jan 1;853:555-562. 15 SCI citations Balaz M, Vician M, Janakova Z, Kurdiova T, Surova M, Imrich R, Majercikova Z, Penesova A, Vlcek M, Kiss A, Belan V, Klimes I, Olejnik J, Gasperikova D, Wolfrum C, Ukropcova B, Ukropec J. Subcutaneous adipose tissue zinc-α2-glycoprotein is associated with adipose tissue and whole-body insulin sensitivity. <i>Obesity (Silver Spring).</i> 2014 Aug;22(8):1821-9. 16 SCI citations Imrich R, Vlcek M, Kerlik J, Vogeser M, Kirchhoff F, Penesova A, Radikova Z, Lukac J, Rovensky J. Determinants of adrenal androgen
--	---

		hypofunction in premenopausal females with rheumatoid arthritis. <i>Physiol Res.</i> 2014;63(3):321-9. 2 SCI citations Kurdivova T, Balaz M, Vician M, Maderova D, Vlcek M, Valkovic L, Srbecky M, Imrich R, Kyselovicova O, Belan V, Jelok I, Wolfrum C, Klimes I, Krssak M, Zemkova E, Gasperikova D, Ukropec J, Ukropcova B. Effects of obesity, diabetes and exercise on Fndc5 gene expression and irisin release in human skeletal muscle and adipose tissue: in vivo and in vitro studies. <i>J Physiol.</i> 2014 Mar 1;592(5):1091-107. 117 SCI citations
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	1. APVV-15-0228 – Sclerosis multiplex - úloha mitochondriálnej dysfunkcie v inzulinovej rezistencii doba riešenia: 2016-2020 poskytnuté finančné prostriedky celkom: 249 697,- Eur pozícia v projekte: hlavný riešiteľ 2. APVV-0028-10 – Interakcia psychických, kardiovaskulárnych, neuroendokrinných a metabolických faktorov: od nových animálnych modelov po klinické aplikácie (PI: prof. PharmDr. D. Ježová, DrSc.) doba riešenia: 2011-2014 poskytnuté finančné prostriedky celkom: 249 635,- Eur pozícia v projekte: spoluriešiteľ 3. VEGA 2/0161/16– Názov projektu: Vplyv chronického zápalu na kardiometabolické parametre (PI: MUDr. Adela Penesová, PhD.) doba riešenia: 1/2016 – 12/2019 poskytnuté finančné prostriedky (2016-2018): 19424,- Eur pozícia v projekte: spoluriešiteľ 4. ERA Net NEURON II – Mechanisms of Lymphocytes Transmigration Across the Blood Brain Barrier (MELTRA/BBB) FP 7 EU ERA Net NEURON II doba riešenia: 8/2015 – 7/2018 poskytnuté finančné prostriedky: 105 000,- Eur pozícia v projekte: spoluriešiteľ 5. FP7 HEALTH.2012.2.4.4-1 – DevelopAKUre Clinical Development of Nitisinone for Alkaptonuria (PI: Lakshminarayan Ranganath, (Royal Liverpool University Hospital)) doba riešenia: 2012 – 2018 pozícia v projekte: koordinátor Slovenského centra pre štúdie SONIA 1 a SONIA 2 ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01828463, NCT01916382 6. VEGA-2/0072/18 – Úloha myokínov a adipokínov v zlepšení kardiometabolických parametrov pri zmene životného štýlu osôb so sedavým spôsobom života (PI: MUDr. Žofia Rádiková, PhD.) doba riešenia: 2018-2020 poskytnuté finančné prostriedky (2018): 5799,- Eur pozícia v projekte: spoluriešiteľ 7. PFIZER – Efekt suplementácie rastovým hormónom na metabolizmus a molekulárny fenotyp tukového tkaniva u dopelých s deficitom rastového hormónu (PI: Mgr. Jozef Ukropec, PhD.) doba riešenia: 2012-2014 pozícia v projekte: spoluriešiteľ ClinicalTrials.gov identifier: NCT01616095 8. VEGA 2/0084/12 – Interakcie neuroendokrinných a metabolických faktorov u kriticky chorých pacientov doba riešenia: 2012-2014 pozícia v projekte: zodpovedný riešiteľ 9.

	SK095 EEA/Norway Grants – Rozvoj Molekulárno-medicínskeho centra SAV ako unikátneho pracoviska na Slovensku v oblasti modernej medicíny doba riešenia: 2009-2011 pozícia v projekte: Zodpovedný riešiteľ pre vedecké výstupy 10. OPVaV-2009/4.2/04-SORO, ITMS 26240220058 – Diagnostika spoločensky závažných ochorení na Slovensku, založená na moderných biotechnológiách. (PI: doc. RNDr. Ľudovít Kadáši, DrSc.) doba riešenia: 2009-2013 pozícia v projekte: spoluriešiteľ 11. ATMOS N00024 – Gény zvyšujúce riziko vzniku reumatoidnej artritídy v rakúskej a slovenskej populácii (RASGENAS) doba riešenia: 2009-2012 pozícia v projekte: Zodpovedný riešiteľ pre vedecké výstupy 12. VEGA 2/0187/09 – Bodový polymorfizmus C1858T génu PTPN22 v slovenskej populácii pacientov s reumatoidnou artritídou doba riešenia: 2009-2011 pozícia v projekte: zodpovedný riešiteľ 13. Central Europe Research to Inovation Models (CERIM) (Principal Scientific Coordinator: Dr. Rüdiger Werp) doba riešenia: 09/2009-08/2011 pozícia v projekte: spoluriešiteľ 14. MZ SR 2007/27-SAV-02 – Molekulárno-genetické zmeny na úrovni tukového tkaniva po zmene terapie z inhibítorov ACE na blokátory AT1 receptorov u pacientov s esenciálnou hypertenziou. (ADIRAS) (PI: Ing. Štefan Zórad, CSc.) doba riešenia: 2007- 2011 pozícia v projekte: spoluriešiteľ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01444833 15. 03-N-0004 – Clinical Laboratory Evaluation of Primary Chronic Autonomic Failure (PI: David.S. Goldstein, MD, PhD.) pozícia v projekte: spoluriešiteľ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00059033 16. 06-N-0209 – Plasma Exchange for Autoimmune Autonomic Failure PI: David.S. Goldstein, MD, PhD.) pozícia v projekte: spoluriešiteľ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00359346 17. 08-D-0018 – Clinical and Laboratory Evaluation of the Autonomic Nervous System in Primary Sjogren's Syndrome (PI: Nikolay Nikolov, MD, PhD.) pozícia v projekte: spoluriešiteľ ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00565526 18. VEGA 2/6157/26 – Nadobličky a sympatikový nervový systém v patogenéze reumatických ochorení doba riešenia: 2006-2008 pozícia v projekte: zodpovedný riešiteľ 19. MZ 2005/20-NURCH-04 Účinok chronického zápalu na metabolizmus u reumatických chorôb (PI: prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc.) doba riešenia: 2005-2008 pozícia v projekte: spoluriešiteľ 20. APVT 21-0086/02 – Interakcia centrálnych a lokálnych hormonálnych a imunitných faktorov v patogenéze a v priebehu reumatoidnej artritídy (PI: prof. MUDr. Jozef Rovenský, DrSc.) doba riešenia: 2002-2005 pozícia v projekte: spoluriešiteľ 21. APVT 51-04060/2 Hormonálna regulácia expresie génov metabolizmu lipidov v tukovom tkanive obéznych a inzulínorezistentných pacientov (PI: RNDr.
--	--

		Daniela Gašperíková, CSc.) doba riešenia: 2002-2005 pozícia v projekte: spoluriešiteľ
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	8
	Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	
10	Celková citovanosť v SCI / ISI	1104
	Total number of citations in SCI / ISI database	

VV-2018-P2.5	Zoznam riešiteľov
--------------	-------------------

VV-2018-P2.4		Základné informácie o spoluriešiteľských organizáciách (Je potrebné vyplniť za každú organizáciu zvlášť)
		Basic information about co-operative organizations (To be filled in for each organization separately)
Spoluriešiteľská organizácia		
Cooperating organization		
01	Názov organizácie	Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied
	Name of the Organization	Biomedical Research Center SAV
02	Skrátený názov	BMC SAV
	Abbreviation	BMC SAS
03	Adresa organizácie / Adress of the Organization	Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava
04	IČO / Organization Identification Number	50073869
05	Právna forma organizácie	Príspevková organizácia
	Legal form of the Organization	Contributory organisation
06	Sektor	SAV
	Sector	SAS
07	Platca DPH	nie / no
	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	

			List of Participants				
01	Zoznam zamestnancov priamo sa podieľajúcich na riešení projektu						
	List of staff directly involved in the Project						
Meno a priezvisko		Tituly	Pracovné zaradenie	Dátum narodenia	IČO organizácie	Počet hodín	Počet hodín v rokoch
Name and Surname		Titles	Job / Position	Date of Birth	Organization Identification Number	Hours	Hours in years
					00397865	1280	2018: 55 2019: 550 2020: 550 2021: 125
					00397865	1280	2018: 55 2019: 550 2020: 550 2021: 125
					00397865	1175	2018: 50 2019: 500 2020: 500 2021: 125
					00397865	1175	2018: 50 2019: 500 2020: 500 2021: 125
					00397865	1175	2018: 50 2019: 500 2020: 500 2021: 125
					50073869	1175	2018: 50 2019: 500 2020: 500 2021: 125
					50073869	1385	2018: 60 2019: 600 2020: 600 2021: 125
					50073869	1385	2018: 60 2019: 600 2020: 600 2021: 125
					50073869	1385	2018: 60 2019: 600 2020: 600 2021: 125
					50073869	1385	2018: 60 2019: 600 2020: 600 2021: 125
					50073869	1175	2018: 50 2019: 500 2020: 500 2021: 125

VV-2018-P2.5			Zoznam riešiteľov
			List of Participants
02	Ostatní zamestnanci / Other staff	Celkový počet ostatných osôb	1
		Total number of other staff	
		Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách	1000
		Total capacity of other staff in hours	
03	Spolu / In total	Celkový počet zamestnancov	12
		Total number of the employed staff	
		Súhrnná kapacita zamestnancov v hodinách	14975
		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:

1. Neurologická klinika, Lekárskej fakulty Univerzity Komenského v Bratislave je jednou z top neurologických kliník na Slovensku, ktorá sa zameriava okrem zdravotnej starostlivosti aj na pre-graдуаálnu a postgradaуálnu výučbu. Nedávno boli oddelenia modernizované a vybavené najnovším diagnostickým a terapeutickým vybavením (jednotka intenzívnej starostlivosti a jednotka pre náhle cievne mozgové príhody, spánkové laboratórium), čo umožňuje veľmi efektívnu „up-to-date“ diagnostiku a liečbu pacientov s NCMP použitím najmodernejších terapeutických prístupov. Klinika má špecializované laboratórium zamerané na vyšetrenia cerebrospinálnej tekutiny. Pracovisko je jedným z najlepších centier pre diagnostiku a liečbu sklerózy multiplex na Slovensku. Pracovníci kliniky sa intenzívne niekoľko rokov zaoberajú výskumom sklerózy multiplex a iných neurodegeneratívnych ochorení a spolupracujú s mnohými renomovanými zahraničnými centrami. 1. Neurologická klinika má taktiež k dispozícii najmodernejšie zobrazovacie metodiky a metodiky funkčného vyšetrenia (napr. angiografické vyšetrenie a vyšetrenie cievneho endotelu ENDO-PAT). Úlohou v predkladanom projekte je výber pacientov do štúdie, ich klinické vyšetrenia a charakterizácia, koordinácia MRI vyšetrení a získavania a spracovania vzoriek krvi odobratých na klinike.

Biomedicínske centrum SAV (BMC SAV), Bratislava je popredná inštitúcia Slovenskej Akadémie Vied v oblasti lekárskeho výskumu, ktorá vznikla spojením piatich ústavov Akadémie, zamestnáva vyše 300 vedeckých pracovníkov, a vykonáva základný ako aj aplikovaný biomedicínsky výskum. Hlavnou úlohou Ústavu klinického a translačného výskumu BMC SAV (ÚKTV BMC SAV) je prepojenie výskumu s klinickou praxou, preto pracovníkmi sú lekári, molekulárni biológovia a biochemickí inžinieri. V súčasnosti a v minulosti sa na ÚKTV BMC SAV riešili mnohé projekty orientované na reumatoidnú artritídu (napr. bilaterálny projekt RASGENAS v spolupráci s AKH Viedeň) alebo výskum v oblasti identifikácie genetických markerov alkaptonúrie (v spolupráci s Royal Liverpool University Hospital). Nedávno sa zameranie ÚKTV BMC SAV rozšírilo o výskum nádorových, kardiovaskulárnych a neurologických ochorení s použitím metód zameraných na molekulárne mechanizmy vnútrobunkovej regulácie transportu látok a tvorby energie. Hlavnou úlohou ÚKTV BMC SAV v súčasnom projekte budú klinické vyšetrenia pacientov a následné biochemické a molekulárne genetické analýzy odobratých vzoriek.

Výskumná klinika BMC SAV je ambulanciou biomedicínskeho výskumu v rámci internej medicíny, diabetológie, porúch metabolizmu a výživy. Ambulancia je vybavená bicyklovou ergometriou, sklopným lôžkom na ortostatický test, defibrilátorom, kyslíkovým prístrojom, kontinuálnym neinvazívnym meračom tlaku krvi, niekoľkými infúznymi pumpami, vybavením na hyperinzulinemické euglykemické klampy. Ambulancia má taktiež vybavenie na subkutánnu abdominálnu biopsiu tukového tkaniva, na biopsiu svalu v lokálnej anestéze, mikrodialyzačné kanyly, biochemický analyzátor, zariadenie na záznam fyziologických funkcií (EKG, dýchanie, kožná vodivosť) s možnosťou vyhodnotenia variability srdcovej frekvencie, pedometer, osobnú váhu s analýzou kompozície tela.

BMC SAV má laboratória, ktorých výbavu tvorí: ELISA reader, Biotest Quickstep - automatizovaný ELISA procesor, vybavenie na izoláciu subcelulárnych tkanív, RNA izoláciu, Applied Biosystems /7900HT Fast/ Real-Time PCR Systém, high-throughput real-time PCR system, systémy na multipurpose hodnotenie RNA gélov a blotting platní, hlbokomraziace boxy, niekoľko termocyklov, miestnosti na prácu s bunkovými kultúrami (vybavené laminárnymi boxami, CO₂ inkubátormi, mikroskopmi a prístrojmi na počítanie buniek a stanovenie viability), potrebné centrifúgy, niekoľko typov horizontálnych aj vertikálnych elektroforéz, blotovacie zariadenie na polosuchý blot, kameru na fotografovanie fluorescenčných gélov, fotodokumentačné zariadenie, sušiarne, autokláv, atď.

Zúčastnené kolektívy už v minulosti spolupracovali na spoločnom APVV projekte (2010-2014) a v súčasnosti riešia 3 spoločné projekty (7 FP EU ERA Net NEURON II (2015-2018), VEGA 2/0161/16 a APVV-15-0228 (2016-2020)), ktoré sú orientované na problematiku sklerózy multiplex.

Anglická verzia / English version:

The 1st Department of Neurology, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava is one of the top quality neurological clinics in Slovakia, beside healthcare also contributing to pre- and post-graduate education. Recently, a new modern, well-equipped Intensive and Stroke Care Unit was open, which is able effectively and up-to-date diagnose and treat patients with ischemic and hemorrhagic stroke using state of the art approaches. The Clinic has a well-equipped laboratory for examination of cerebrospinal fluid. The clinic is one of the best centers for multiple sclerosis diagnosis and treatment in Slovakia. Specialists from this clinic are involved intensively in research of multiple sclerosis and other neurodegenerative diseases, collaborate with foreign centers and participate in important international neurological meetings. The clinic has also equipment to perform up-to-date imaging techniques and for functional testing (eg. angiography, vascular endothel measurement ENDO-PAT, ...). The role in the project will be co-ordination of neurological patients recruitment, patients' clinical characterization, MRI management, and collection and processing of blood samples.

Biomedical Research Center of Slovak Academy of Sciences (BMC SAS), Bratislava is the biggest institution in the field of medical sciences in the Slovak Academy of Sciences with more than 300 researchers, where both basic and translational research in the field of biomedicine is performed. The main goal of the Institute of Clinical and Translational Research (ICTR BMC SAS) is to connect research with clinics, thus the institute staff is composed of medical doctors, molecular biologists and biochemists. Currently and in the past several projects focused on rheumatoid arthritis were carried out at the ICTR BMC SAS (e.g. bilateral project RASGENAS with AKH Vienna) or research focused on identification of alkaptonuria genetic markers (in collaboration with Royal Liverpool University Hospital). Recently the focusing of ICTR BMC SAS was extended to research area of cancer, cardiovascular and neurological diseases with methods targeted on molecular mechanism of intracellular transport and energy production. Main role in the presented project will be examination of patients as well as subsequent analysis of biochemical and molecular genetics parameters in collected samples.

Research clinic BMC SAS is an out-patient clinic of biomedical research in the fields of internal medicine, diabetology and metabolism disorders. The clinic is equipped with bicycle ergometry, tilt table for orthostatic testing, defibrillator, oxygen

therapy device, continuous non-invasive blood pressure monitor, infusion pumps, devices for hyperinsulinemic euglycemic clamp measurement. In the clinic we could perform subcutaneous abdominal biopsy of fat tissue, muscle biopsy, microdialysis, we could analyze biochemical parameters, measure physiological functions (ECG, breathing, skin conductance), evaluate heart rate variability, analyze body composition.

BMC SAS have laboratories equipped with: ELISA plate readers, Biotest Quickstep - automated ELISA processor, instruments for isolation of subcellular tissue fractions, RNA isolation, Applied Biosystems /7900HT Fast/ Real-Time PCR System, high-throughput real-time PCR system, systems for multipurpose evaluation of RNA gels and blotting plates, deep freezers, thermocyclers, cell culture rooms (with laminar flow boxes, CO2 incubators, microscopes, cell counters), centrifuges, horizontal and vertical electrophoresis, blotting (northern and western blots), fluorescence gels camera, photodocumentation device, dryers, sterilizer, ...

Involved research teams have already collaborated in the past on common APVV project (2010-2014) and nowadays we cooperate in 3 projects: 7 FP EU ERA Net NEURON II (2015-2018), VEGA 2/0161/16 and APVV-15-0228 (2016-2020) oriented to multiple sclerosis.

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	2018/37-LFUK-11
Názov projektu	Použitie GLP-1 analógov v terapii sklerózy multiplex
Project Title	The use of GLP-1 analogs in the multiple sclerosis treatment
Akronym projektu	MSGLP
Acronym of the Project	MSGLP

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project Charter
A Východisková situácia	Skleróza multiplex (SM) je chronické zápalové ochorenie centrálného nervového systému (CNS), vedúce k demyelinizácii a neskôr aj k neurodegeneratívnym procesom. Najčastejšie príznaky, vedúce už v pomerne mladom veku k invalidizácii, zahŕňajú poruchy motoriky, poruchy zraku, senzorické problémy, bolesť, únavu a zhoršenie kognitívnych funkcií (1). V našom predchádzajúcom projekte sme u pacientov s novodiagnostikovanou SM našli známky inzulínovej rezistencie a postprandiálnej hyperinzulinémie, ktoré zjavne nie sú vo vzťahu k prebiehajúcej chronickej zápalu alebo sprievodnej zníženej fyzickej aktivite (2). Predpokladaným spoločným mechanizmom pri rozvoji neurodegenerácie a inzulínovej rezistencie je mitochondriálna dysfunkcia. Táto môže viesť k nedostatočnej produkcii energie, ktorá je v prípade nervového tkaniva nevyhnutná na udržanie normálneho membránového potenciálu (3). Nervové bunky s porušeným membránovým potenciálom sú náchylné na poškodenie oxidačným stresom (4). Reaktívne formy kyslíka (ROS) môžu pochádzať aj z aktivovanej mikrogliie, ktorá sa zúčastňuje na imunitnej ochrane CNS. Aktivovaná mikrogliia stimuluje stratu myelínu a axonálne poškodenie, sprostredkované zvýšeným oxidačným stresom a prozápalovými cytokínmi (napr. IL-1 β, IL-6, TNF-α), čo naznačuje podieľanie sa zápalu v procesoch neurodegenerácie (5, 6). Poznatky o porušenej regulácii glukózového metabolizmu u pacientov so SM sú zatiaľ strohé. Inzulínová rezistencia, kompenzovaná hyperinzulinémiou, bola okrem našej štúdie (2) popísaná pri neurodegeneratívnych ochoreniach ako je Alzheimerova choroba (7). Naše výsledky, naznačujúce zvýšený výskyt porušeného glukózového metabolizmu spojeného s inzulínovou rezistenciou u SM pacientov podporuje aj niekoľko podobných štúdií (8, 9). Štúdium patogenézy systémovej inzulínovej rezistencie sa zameriava na dysregulačné mechanizmy navzájom prepojených metabolických,

	endokrinných, zápalových a nervových dráh (10), zahŕňajúcich o.i. aj dysfunkciu autonómneho nervového systému (11, 12), zápal (13), nízku fyzickú aktivitu (8), endoteliálnu dysfunkciu (14), adipokíny (15), mitochondriálnu dysfunkciu (16), oxidačný stres. Samotný vzťah chronického zápalu a inzulínovej rezistencie nie je jednoznačný. Ukazujú to aj naše práce, kde sme našli známky porušeného metabolizmu glukózy u pacientov so SM (2), u pacientov s ankylozujúcou spondylitídou (17), avšak nie u pacientiek s reumatoidnou artritídou (18). Aj keď je transport glukózy v CNS nezávislý od inzulínu, zdá sa, že v niektorých oblastiach CNS (napr. v hipokampe) zohráva určitú úlohu aj od inzulínu závislý GLUT4 transport. Inzulín, okrem zrejmej metabolickej funkcie, má úlohu ako rastový faktor. Aktivácia neuronálnych inzulínových receptorov vedie ku klíčeniu dendritov, aktivácii nervových buniek, diferenciácii, migrácii, bunkovému rastu, neuroprotekcii, ovplyvňuje energetický metabolizmus, formáciu synáps a funkciu neurotransmiterov (19, 20, 21, 22, 23). Inzulín zlepšuje pozornosť, tvorbu pamäte a kognitívne funkcie. Inzulínové receptory sa našli v mnohých oblastiach mozgu (24), sú exprimované na neurónoch aj glii, najpočetnejšie v oblastiach hipokampu, hypotalamu, mozgovej kôry a bulbus olfactorius (25, 26, 27). Inzulínová desenzitizácia sa objavuje aj v centrálnom nervovom systéme, viaceré štúdie naznačujú, že môže byť faktorom iniciujúcim alebo urýchľujúcim neurodenegeratívne procesy pri ochoreniach CNS (23, 7). GLP-1 je inkretín, ktorého sekréciu L-bunkami v ileu stimuluje perorálny príjem potravy (hlavne sacharidov a tukov). Účinkuje prostredníctvom špecifického GLP-1 receptora (GLP-1R) a k jeho hlavným funkciám patrí stimulácia glukóza-dependentnej sekrécie inzulínu, zmiernenie inzulínovej desenzitizácie, inhibícia vyplavenia glukagónu a spomalenie vyprázdňovania žalúdka. Keďže je GLP-1 veľmi rýchlo štiepený dipeptidyl peptidázou 4 a má tak polčas menej ako 2 min, predpokladá sa účinok črevného GLP-1 na mozog hlavne prostredníctvom aferentných neurónov n. vagus v črevnej a portálnej oblasti. GLP-1 je tiež produkovaný neurónmi exprimujúcimi preproglukagón v nucleus tractus solitarii mozgového kmeňa, kde účinkuje ako neurotransmitter. Centrálné účinky GLP-1 zahŕňajú obmedzenie príjmu potravy, reguláciu glukózového a lipidového metabolizmu, kognitívne funkcie, emočné a stresové odpovede. Analógy GLP-1 sa celosvetovo úspešne používajú v liečbe diabetes mellitus 2. typu. (24). Popritom sa zistilo, že okrem spomínaného „inkretínového efektu“, majú analógy GLP-1 aj neuroprotektívne a protizápalové účinky (23). Receptory GLP-1R sa nachádzajú aj v mozgu. GLP-1 analógy sú rezistentné na pôsobenie dipeptidyl peptidázy 4 a tým ostávajú stabilné. Ich účinok na mozog je buď priamy po prechode hematoencefalickou bariérou alebo sprostredkovaný vagálnou aferentáciou. Receptory pre GLP-1 (GLP-1R) sú hojne zastúpené v mozgu (28), avšak v bunkách glie dochádza k ich expresii len pokiaľ sú tieto aktivované zápalom. V zvieracom modeli SM, experimentálnej autoimunitnej encefalomyelitíde (EAE) sa zistila znížená aktivita GLP-1/GLP-1 receptora. GLP-1 analógy majú neuroprotektívny, neurotrofný a protizápalový účinok, znižujú produkciu ROS (29). Na základe týchto poznatkov predkladáme hypotézu, že po 12 mesiacoch terapie GLP-1 analógom dôjde u pacientov so SM k spomaleniu klinickej progresie ochorenia, zmenšeniu počtu novoobjavených ložísk na MRI. Predpokladáme tiež zlepšenie parametrov oxidačného stresu, endotelovej dysfunkcie a inzulínovej rezistencie a tým k zníženiu kardiovaskulárneho rizika u týchto pacientov.
--	--

Background Situation	Multiple sclerosis (MS) is a chronic immune-mediated inflammatory disease affecting the central nervous system (CNS), leading to demyelination and to neurodegenerative processes. The disease symptoms, leading to serious physical disabilities in young adults, include motor impairment, visual disturbances, sensory problems, pain, fatigue and cognitive impairment (1). In our previous project, we found signs of insulin resistance and postprandial hyperinsulinemia in patients with newly diagnosed SM, which seems not to be related to ongoing chronic inflammation or physical inactivity (2). Common underlying mechanism for neurodegeneration and insulin resistance might be a mitochondrial dysfunction. Mitochondrial dysfunction could lead to inadequate energy production which in the case of nervous tissue, is necessary to maintain the normal membrane potential (3). Cells with disrupted membrane potential are more susceptible to damage by oxidative stress (4). Reactive oxygen species (ROS) can originate from an activated microglia that is involved in immune protection of the CNS. Activated microglia stimulates myelin loss and axonal damage mediated by increased oxidative stress and pro-inflammatory cytokines (e.g., IL-1β, IL-6, TNF-α), suggesting the contribution of inflammatory processes to neurodegeneration (5, 6). There are limited data regarding glucose metabolism dysregulation in MS. Insulin resistance compensated by hyperinsulinemia, as found in our previous study (2) has been associated with neurodegenerative diseases such as Alzheimer disease (7). Our results, suggesting an increased prevalence of impaired glucose metabolism associated with insulin resistance in MS patients, are supported by several similar studies (8, 9). Current ideas about the pathogenesis of systemic insulin resistance are focusing on dysregulation of interconnected metabolic, endocrine, inflammatory and neural pathways (10): autonomic nervous system dysfunction (11, 12), inflammation (13), disability and low physical activity (8), endothelial dysfunction (14), adipokines (15), mitochondrial dysfunction (16), oxidative stress and others. Results regarding the presence of insulin resistance in the chronic inflammatory diseases are inconclusive. This is illustrated by our work as well, where we found signs of impaired glucose metabolism in patients with MS (2), patients with ankylosing spondylitis (17), but not in patients with rheumatoid arthritis (18). Although glucose transport in CNS is insulin independent, also insulin dependent GLUT4 transport seems to play a role in some parts of CNS, for example in the hippocampus. Insulin, in addition to its obvious metabolic function, has a role as a growth factor. Activation of neuronal insulin receptors leads to dendritic sprouting, neuronal stemcell activation, differentiation, migration, cell growth, neuroprotection, energy metabolism, synovial formation and neurotransmitter function (19, 20, 21, 22, 23). Insulin improves attention, memory and cognitive function. Insulin receptors have been found in many areas of the brain (24), they are expressed both in neurons and glia of the brain, especially in the areas of hippocampus, hypothalamus, cerebral cortex and olfactory bulb (25, 26, 27). Insulin desensitization can occur in the CNS, several studies indicate, may be a factor in initiating or accelerating the development of neurodegenerative processes in diseases of the CNS (23, 7). GLP-1 is an incretin, its secretion from the L-cell in the ileum is stimulated by oral food intake (mainly carbohydrates and fats). It acts through the specific GLP-1 receptor (GLP-1R) and its main functions include stimulation of glucose-dependent insulin secretion, mitigation of insulin desensitization, inhibition of glucagon secretion, and slowing of gastric emptying. Since GLP-1 is rapidly cleaved by dipeptidyl peptidase 4 with a half-life of less than 2 min, it is plausible that the gut-derived GLP-1, released postprandially, exerts its effects on the brain mainly by interacting with vagal afferent neurons located at the intestinal or hepatic
----------------------	--

		portal area. GLP-1 is also produced by preproglucagon-expressing neurons in the nucleus tractus solitarius of the brain stem, where it acts as a neurotransmitter. The central effects of GLP-1 include restriction of food intake, regulation of glucose and lipid metabolism, cognitive functions, emotional and stress responses. GLP-1 analogs have been successfully used worldwide in the treatment of type 2 diabetes mellitus. (24). It has become apparent, that beyond the mentioned "incretin effect", GLP-1 analogs also have neuroprotective and anti-inflammatory effects (23). GLP-1R receptors are also present in the brain. GLP-1 analogs are stable because of their resistance to the action of dipeptidyl peptidase 4, and seem to act on the brain directly by passing through the blood brain barrier, as well as interacting with vagal afferent nerves. The GLP-1 receptors (GLP-1R) are abundantly present in the brain (28), but glial cells only express GLP-1R when activated, in response to inflammation. In the animal model of MS, experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE), decreased GLP-1 / GLP-1 receptor activity was observed. GLP-1 analogs have a neuroprotective, neurotrophic and anti-inflammatory effects, decrease ROS production (29). Based on these findings, we hypothesize that treatment with GLP-1 analog for 12 months will cause slowing down the clinical progression of the disease by reducing the number of newly discovered MRI plaques in the CNS of MS patients. We also expect improving the parameters of oxidative stress, endothelial dysfunction and insulin resistance, and thus reduce cardiovascular risk in these patients. 1. Dendrou CA, et al., Nat Rev Immunol 15: 545-558, 2015. 2. Penesova A, et al., Metab Brain Dis 30: 895-901, 2015 3. Sas K, et al., J Neurol Sci 257: 221-239, 2007 4. Novelli A, et al., Brain Res 451: 205-212, 1988 5. Ellrichmann G, et al., Clin Dev Immunol 2013: 541259, 2013 6. Hirsch EC, Hunot S: Lancet Neurol 8: 382-397, 2009 7. Watson GS, Craft S: J Neurol Sci 245: 21-33, 2006 8. Oliveira SR, et al., Nutrition 30: 268-273, 2014 9. Wens I, et al., Am J Phys Med Rehabil 94: 838-847, 2015 10. Samuel VT, Shulman GI: Cell 148: 852-871, 2012 11. Anderson EA, et al., J Clin Invest 87: 2246-2252, 1991 12. Fossum E, et al., Blood Press 13: 89-94, 2004 13. Hotamisligil GS, et al., J Clin Invest 95: 2409-2415, 1995 14. Cersosimo E, DeFronzo RA: Diabetes Metab Res Rev 22: 423-436, 2006 15. Rabe K, et al., Mol Med 14: 741-751, 2008 16. Kim JA, et al., Circ Res 102: 401-414, 2008 17. Penesova A, et al. Int J Clin Pharmacol Res 25: 107-114, 2005 18. Penesová A, et al., Physiol Res 62: 75-83, 2013 19. de la Monte SM, Wands JR: J Alzheimers Dis 7: 45-61, 2005 20. Chesik D, et al., J Mol Neurosci 35: 81-90, 2008 21. Gong X, et al., Med Hypotheses 71: 399-403, 2008 22. Liang G, et al., Glia 55: 632-641, 2007 23. Hölscher C: J Endocrinol 221: T31-T41, 2014 24. Gault VA, Hölscher C: Peptides 100: 101-107, 2018 25. Cole AR, et al., Neurosci Biobehav Rev 31: 1046-1063, 2007 26. Greene A, et al., Consult Pharm 30: 112-115, 2015 27. Fisher TL, White MF: Curr Biol 14: R1005-R1007, 2004 28. Farr OM, et al., Diabetologia 59: 954-965, 2016 29. Kim MH, et al., Toxicol Appl Pharmacol 07: 60-69, 2016
B	Ciele projektu	Naša hypotéza je, že pacienti so SM majú poruchu energetického metabolizmu v neurónoch a gliálnych bunkách CNS, čo prispieva k vzniku a progresii demyelinizačných ložísk a k neurodegenerácii, a čo sa prejavuje inzulínovou rezistenciou tak v periférnych tkanivách ako aj v CNS. Hlavným cieľom projektu je: - preukázať neuroprotektívny účinok podávania agonistov GLP-1 receptorov na spomalenie rozvoja demyelinizačných lézií v CNS a na

		spomalenie procesov neurodegenerácie u pacientov so SM Ďalšie ciele sú: - dosiahnuť zlepšenie inzulínovej citlivosti a zlepšenie endotelovej funkcie a zmierniť tak kardiovaskulárne riziko u pacientov so SM - stanoviť efekt terapie na kognitívne funkcie u pacientov so SM Do roku 2018 sa podľa našich vedomostí neuverejnila práca, ktorej predmetom by bolo sledovanie pozitívneho účinku terapie analógmi GLP-1 na priebeh ochorenia u pacientov so SM. Práce uverejnené doposiaľ sa venovali štúdiu vplyvov analógov GLP-1 na patofyziologické mechanizmy ochorenia nervového systému na molekulárnej úrovni, prípadne na zvieracích modeloch SM (experimentálna autoimúna encefalomyelitída)
	Objectives of the Project	Our hypothesis is that MS patients have a dysfunction of energy metabolism in neurons and glial cells, which contributes to the development and progression of demyelinating plaques in the CNS, and neurodegeneration, and is presented as insulin resistance at the peripheral tissues as well as in CNS. The main objective of the project is: - to demonstrate the neuroprotective effect of GLP-1 receptor agonist treatment on demyelination and neurodegeneration processes in MS patients Secondary goals are: - to improve insulin sensitivity and endothelial function to mitigate cardiovascular risk in patients with MS - to determine the effect of therapy on cognitive function in MS patients Until now, not any work which monitors the positive effect of GLP-1 analogs on disease progression in MS patients has been published. The papers published so far have studied the effects of GLP-1 analogs on the pathophysiological mechanisms of the nervous system diseases only at the molecular level or on animal models of MS (experimental autoimmune encephalomyelitis)
C	Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku	Projekt je svojím cieľom plne v súlade so zámermi okruhov vedecko-výskumnej problematiky slovenského zdravotníctva na účely výskumu a vývoja. Jedná sa o projekt klinického výskumu s potenciálom priamej aplikácie do terapeutickkej praxe, ktorý spadá do okruhu 2. Lieky na inovatívnu liečbu. Ide o využitie účinkov lieku (GLP-1 analógu) v novej indikácii (pacienti so SM).
	Relevance to the supported priority area(s) for the current year	The project is fully in line with the aims of the research and development areas of Slovak healthcare. The proposed project is a clinical research project with potential for direct application to therapeutic practice, which falls under Heading 2. Medicines for Innovative Treatment. The aim is to use the drug (GLP-1 analog) in a new indication (MS patients).
D	Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax	Zavedenie doplnkovej terapie analógmi GLP-1 pre liečbu pacientov so SM s cieľom spomaliť proces neurodegenerácie a zabrániť, resp. oddialiť vývoj komorbidít pridružených k základnej diagnóze a súvisiacich so zvýšenou inzulínovou rezistenciou (hlavne riziko kardiovaskulárnych ochorení a diabetes mellitus typ 2).
	Potential impact of your results for the clinical practice	Recommendation of therapy with GLP-1 analogs for the treatment of patients with MS in order to slow the process of neurodegeneration and prevent or delay the development of co-morbidities associated with the underlying diagnosis which are associated with insulin resistance (mainly cardiovascular diseases and diabetes mellitus type 2).
E	Vedecko-technologická excelentnosť	Pri rešerši údajov v databáze PubMed sa po zadaní hesiel „multiple sclerosis“ a „GLP-1“ vyselektuje 6 publikácií, z ktorých jedna je kolektívu ktorý predkladá tento projekt (Penesova et al. 2015), dve sú štúdie na zvieracích modeloch a zvyšné tri práce sú prehľadové články (reviews).

		Podobne pri prieskume klinických štúdií v databáze www.clinicaltrials.gov sme nenašli žiadnu relevantnú štúdiu s podávaním GLP-1 analógu pacientom so sklerózou multiplex. Na základe dostupných údajov a našich predchádzajúcich štúdií je naša hypotéza, že pacienti so SM majú poruchu energetického metabolizmu v neurónoch a gliálnych bunkách CNS, čo prispieva k vzniku a progresii demyelinizačných ložísk a k neurodegenerácii, a čo sa prejavuje inzulínovou rezistenciou tak v periférnych tkanivách ako aj v CNS. Zlepšenie inzulínovej citlivosti by malo spomaliť progresiu SM. Prínosom predkladaného projektu bude sledovanie širokého spektra ukazovateľov u pacientov so SM vo vzťahu k použitej terapii, hľadanie súvislostí medzi neurologickým statusom pacienta, jeho kognitívnymi funkciami, MRI zobrazením a sledovanými metabolickými a kardiovaskulárnymi parametrami vzhľadom k použitej doplnkovej liečbe analógom GLP-1.
	Scientific and Technological Excellence	Searching in the PubMed database only 6 publications are selected relevant to the entries "multiple sclerosis" and "GLP-1". One of which is from the team submitting this project (Penesova et al., 2015), two are from animal model studies and the remaining three works are review articles. Similarly, in a clinical trials database on the www.clinicaltrials.gov we did not find any relevant GLP-1 analog study in patients with multiple sclerosis. Based on the available data and from results of our previous studies, our hypothesis is that MS patients have a dysfunction of energy metabolism in neurons and glial cells, which contributes to the development and progression of demyelinating plaques in the CNS, and neurodegeneration, and is presented as insulin resistance at the peripheral tissues as well as in CNS. Improvement in the insulin sensitivity should slow down the MS progression. The benefits of the present project will be monitoring of a wide range of parameters in patients with MS in relation to the therapy used, looking for a relation between the neurological status of the patient, his cognitive functions, MRI imaging and the metabolic and cardiovascular parameters observed with respect to the treatment used.
F	Inovatívnosť projektu	Do roku 2018 sa podľa našich vedomostí neuverejnila práca, ktorej predmetom by bolo sledovanie pozitívneho účinku terapie analógmi GLP-1 na priebeh ochorenia u pacientov so SM. Práce uverejnené doposiaľ sa venovali štúdiu vplyvov analógov GLP-1 na patofyziologické mechanizmy ochorení nervového systému na molekulárnej úrovni, prípadne na zvieracích modeloch, alebo sledovali vplyv spomínanej terapie u pacientov trpiacich inými ochoreniami nervového systému (Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba).
	The Project Innovation	According to our knowledge, up to 2018 a study monitoring the positive effect of GLP-1 analog therapy on MS patients has not been published in the literature yet. The studies published so far have studied the effects of GLP-1 analogs on the pathophysiological mechanisms of nervous system diseases at molecular level or animal models, or have studied the effect of the aforementioned therapy in patients suffering from other diseases of the nervous system (Alzheimer's disease, Parkinson's disease).
G	Pracovné činnosti (aktivity a časový harmonogram)	Na dosiahnutie cieľa využijeme dizajn randomizovanej zaslepenej klinickej štúdie s podávaním GLP-1 analógu alebo placeba, ako adjuvantnej terapie k štandardnej terapii SM. Na sledovanie progresie ochorenia využijeme klinické zhodnotenie stavu ako aj volumetrickú analýzu MRI mozgu. Pre dosiahnutie sekundárnych cieľov budeme sledovať stav glukózového metabolizmu, endotelovú dysfunkciu a kognitívne funkcie u pacientov so SM. Pacienti budú podrobne vyšetrení na začiatku liečby analógom GLP-1 a po 12 mesiacoch liečby a výsledky budú porovnané s pacientmi v placebo skupine.

	Pacienti Do randomizovanej dvojito zaslepanej štúdie s kontrolnou placebo skupinou budú zaradení pacienti s potvrdenou diagnózou relaps-remitujúcej formy SM, s trvaním ochorenia menej ako 3 roky (n=50). <u>Inklúzne kritériá:</u> pacienti s potvrdenou diagnózou sklerózy multiplex, s horšou prognózou vzhľadom na vyššiu aktivitu ochorenia, v produktívnom veku od 18 do 60 rokov, s EDSS<5, ktorí v čase vyšetrenia budú na terapii natalizumabom (Tysabri, Elan Pharma International Ltd., Monksland, Athlone, County Westmeath, Írsko). <u>Exklúzne kritériá:</u> diabetes mellitus na perorálnych antidiabetikách alebo inzuliné, iné závažné chronické ochorenia, onkologické ochorenia, dlhodobé užívanie liekov ako sú napr. glukokortikoidy, antidepresíva, tehotenstvo, dojčenie, fajčenie, užívanie drog alebo abúzus alkoholu, prítomnosť kovových komponentov v organizme. Postup vyšetrenia Pacienti so SM budú vyšetrení dvakrát: vstupné vyšetrenie pred začiatkom terapie s analógom GLP-1 a druhýkrát po 12 mesiacoch od začiatku liečby. Zaradeniu do štúdie bude predchádzať podrobné vysvetlenie priebehu štúdie, možných rizík a nežiaducich účinkov pacientovi, zodpovedanie jeho otázok a podpísanie informovaného súhlasu s účasťou na štúdiu. Vyšetrenia budú prebiehať na I. neurologickej klinike LF UK a UNB v deň, kedy prichádza pacient na podanie infúznej liečby natalizumabu (podáva sa 1x za 4 týždne), pred podaním infúzie. Plánované vyšetrenia zahŕňajú: - antropometrické merania (výška, hmotnosť, percento telesného tuku) - meranie tlaku krvi - odber krvi (cca 50 ml krvi) a stanovenie: krvný obraz, základné biochemické parametre, zápalové markery (cytokíny), rastové faktory, BDNF, markery endotelovej funkcie (t-PA, PAI-1, VCAM, Del-1, ...), uvoľňovanie neurofilamentov z poškodeného nervového tkaniva do cirkulácie - vyšetrenie lipidogramu (spolu so stanovením hladín malých, denzných aterogénnych LDL subfrakcií a HDL subfrakcií) - vyhodnotenie úrovne oxidačného stresu stanovením markerov oxidačného poškodenia: • lipidov (8-izoprostánov v moči a sére, lipoperoxidov v sére) • proteínov (karbonyly proteínov v plazme) • celkovej antioxidačnej kapacity v plazme - vyšetrenie glukózového metabolizmu (OGTT) - stanovenie endoteliálnej dysfunkcie (EndoPAT) - stanovenie senzitivity baroreflexu (BRS) - vyšetrenie kognitívnych funkcií (Symbol Digit Modalities Test/Stroopov test) - stanovenie dennej fyzickej aktivity dotazníkovou metódou - meranie bazálneho metabolizmu, respiračného kvocientu, oxidácie tukov a sacharidov metódou nepriamej kalorimetrie Vyšetrenie sa uskutoční ráno o 8:00 h, nalačno, bez väčšej fyzickej námahy v predchádzajúci deň a ráno pred vyšetrením. Vyšetrenie pomocou magnetickej rezonancie sa uskutoční v iný deň, tiež dvakrát v priebehu štúdie (pred začiatkom terapie s analógom GLP-1 a druhýkrát po 12 mesiacoch od začiatku liečby), podľa možnosti s odstupom max. 7 dní od vyšetrenia na I. neurologickej klinike. <u>MRI vyšetrenie</u> bude realizované podľa štandardizovaného protokolu (SAG 3 D Flair + MPR-TRA 1 a 3 mm, TRA T2, postkontrastné TRA
--	---

	T1_3D, volumetria-MSmetrix) a hodnotený bude počet a lokalizácia hyperintenzívnych T2/Flair lézií, počet postkontrastne sa sýtiacich T1 lézií, počet hypointenzívnych T1 lézií, objem celého mozgu, objem sivej hmoty, objem Flair lézií, objem T1 black holes a objem postkontrastne sa sýtiacich lézií. Čiastkové vyšetrenia v priebehu štúdie: V 3., 6. a 9. mesiaci (vždy v deň, keď pacient prichádza na infúziu liečbu natalizumabom) sa odoberie jednorázovo nalačno približne 30 ml krvi na sledovanie dynamiky zmien sledovaných parametrov. <u>Neurofilamenty</u> Neurofilament – ľahký reťazec (NF-L) je cytoskeletálny filamentový proteín exprimovaný v neurónoch a uvoľňovaný v signifikantnom množstve v súvislosti s axonálnym poškodením alebo degeneráciou neurónov. Považuje sa za citlivý a klinicky zmysluplný krvný biomarker pre monitorovanie poškodenia nervového tkaniva pri skleróze multiplex (Disanto et al., 2017). Hladiny NF-L budú stanovované v plazme SIMOA technikou (Ultra-Sensitive Single-Molecule Array). <u>Glukózový metabolizmus</u> a účinok inzulínu bude hodnotený počas štandardného orálneho glukózového tolerančného testu (glukóza, inzulín, inkretíny - GLP-1, GIP a ghrelín budú analyzované z odobratých vzoriek krvi počas 2 hodín po podaní 75g glukózy per os). Indexy inzulínovej senzitivity/rezistencie budú následne vypočítané z koncentrácií glukózy a inzulínu. Počas testu sa bude sledovať oxidácia sacharidov a metabolická flexibilita pomocou nepriamej kalorimetrie. <u>Endoteliálna funkcia</u> V periférnej krvi budú merané nepriame markery endotelovej funkcie: inhibitor aktivátora plazminogénu 1 (PAI-1), tkanivový plazminogénový aktivátor (t-PAag), endotelín 1 (ET-1), von Willenbrantov faktor (vWF), trombomodulín (TM), solubilné celulárne adhezívne molekuly (sCAMs), C reaktívny proteín (CRP), cirkulujúce endoteliálne bunky (CECs), endoteliálne progenitorové bunky (EPCs), asymetrický dimetylarginín (ADMA). Endoteliálna dysfunkcia (ED) je jedným z procesov podieľajúcich sa na ateroskleroze, je asociované s výskytom vaskulárnych ochorení. Jej vyšetrenie na princípe periférnej arteriálnej tonometrie (PAT) je neinvazívne a vychádza zo stanovenia dilatácie ciev závislej od oxidu dusnatého. Stanovuje sa na základe pomeru amplitúdy pulznej vlny pri reperfúznej hyperémii (postoklúzna hyperémia po oklúzii a. brachialis manžetou manometra) a amplitúdy pokojovej pulznej vlny na vyšetrovanej končatine. <u>Stanovenie senzitivity baroreflexu (BRS)</u> Jedná sa o parameter odzrkadľujúci funkciu kardiovaskulárnych autonómnych regulácií. Neinvazívnou metódou je vyšetrenie systémom Finapres (FINger Arterial PRESSure), ktorý kontinuálne zaznamenáva hodnoty tlaku krvi a pulzovej frekvencie a ich zmeny na prstoch ruky. Znížená BRS bola popísaná pri početných kardiovaskulárnych ochoreniach a je významným prediktorom vaskulárnych ochorení. <u>Vyšetrenie kognitívnych funkcií</u> • Symbol Digit Modalities Test (SDMT) – test, ktorý spočíva v priradovaní (párovaní) určitých čísel k určitým špecifickým geometrickým symbolom v časovom limite 90 sekúnd. Pacienti majú k dispozícii referenčný kľúč, na základe ktorého určujú, ktoré číslo patrí ku ktorému znaku. Jedná sa o jednoduchý, časovo nenáročný test, ktorý je vhodný ako skríning
--	--

	kognitívnej dysfunkcie. • Stroopov test – psychologický test vhodný na zisťovanie odolnosti voči psychickej záťaži. Princíp testu spočíva v rozpore medzi významom slova (pomenovaním farby) a farbou, akou je slovo vytlačené. Človek má tak tendenciu automaticky čítať význam slova, čím sa značne spomaľuje jeho schopnosť správne identifikovať farby. <u>Denná fyzická aktivita</u> bude hodnotená pomocou slovenskej verzie Lagerrosovoho dotazníka (Lagerros a spol. 2006) <u>Meranie bazálneho metabolizmu</u>, respiračného kvocientu, oxidácie tukov a sacharidov metódou nepriamej kalorimetrie, kedy sa energetický výdaj v pokoji určuje na základe nameraných hodnôt v tele spotrebovaného O₂ a vytvoreného CO₂. Stanovenie všetkých parametrov v krvi/sére/plazme sa bude robiť výlučne validovanými metodikami v adekvátne vybavených laboratóriách. Štatistické hodnotenie Všetky získané údaje budú vyhodnotené pomocou štatistických programov. Jednotlivé premenné medzi skupinami sa porovnajú párovým a nepárovým Studentovým t-testom. Rozdiely v časovom priebehu odpovedí na liečbu sa zistia pomocou všeobecného lineárneho modelu. Analýza variancie (ANOVA), multivariačná analýza (logistická alebo lineárna), korelačná a regresná analýza budú použité podľa potreby. Vzťah medzi klinickými parametrami a sledovanými markermi budú hodnotené faktorovou analýzou, Pearsonovou korelačnou analýzou. Harmonogram Etapu 1: 12/2018 – 3/2019 Príprava klinickej štúdie, schvaľovací proces, obstaranie prístrojov Etapu 2: 4/2019 – 12/2020 Vstupné vyšetrenia pacientov, zaradenie do štúdie, výstupné vyšetrenia Etapu 3: 10/2020 – 3/2021 Analýza výsledkov, vyhodnotenie štúdie
Work Activities (activities and time schedule)	To achieve the goal, we will use the design of a randomized double-blinded clinical trial with GLP-1 analog or placebo as an adjuvant therapy to the standard MS therapy. To monitor disease progression, we will use a clinical evaluation as well as volumetric analysis of the brain MRI. To achieve the secondary goals we will monitor the status of glucose metabolism, endothelial and cognitive functions in MS patients. Patients will be screened at the beginning of treatment with GLP-1 analog and after 12 months of treatment, the results will be compared with patients in the placebo group. Patients A randomized, double-blind, placebo-controlled study will include patients with a confirmed diagnosis of relapsing-remitting MS with a disease duration of less than 3 years (n = 50). <u>Inclusion criteria:</u> patients with confirmed MS diagnosis with a worse prognosis due to higher disease activity, aged 18 to 60 years with EDSS <5, who will be on therapy with natalizumab (Tysabri, Elan Pharma International Ltd., Monksland, Athlone, County Westmeath, Ireland). <u>Exclusion criteria:</u> diabetes mellitus with oral antidiabetics or insulin, other serious chronic diseases, oncological diseases, long-term use of drugs, glucocorticoids, antidepressants, pregnancy, nursing, smoking, drug use or alcohol abuse, the presence of metal components in the body. Examination procedure

	Patients with MS will be examined twice: before the treatment with GLP-1 analog and 12 months after. Inclusion in the study will be preceded by a detailed explanation of the course of the study, the potential risks and side effects to the patient, the answers to his questions and the signing of the informed consent to participate in the study. Investigations will be performed at the 1st Department of Neurology, Faculty of Medicine, Comenius University on the day the patient is given the natalizumab infusion treatment (given once every 4 weeks) prior to the infusion. Planned examinations include: - anthropometric measurements (height, weight, percentage of body fat) - blood pressure measurement - Blood collection (approximately 50 ml of blood) for determination of: blood count, basic biochemical parameters, inflammatory markers (cytokines), growth factors, BDNF, endothelial function markers (t-PA, PAI-1, VCAM, Del-1, ...), release of neurofilaments from the damaged nerve tissue into the circulation - lipidogram (determination of small dense atherogenic LDL subfractions and HDL subfractions) - oxidative stress markers (markers of oxidative stress damage of: • lipids (8-isoprostans in urine and serum, lipoperoxids in serum) • proteins (protein carbonyls in plasma) • total antioxidatory capacity in plasma - glucose metabolism (OGTT) - determination of endothelial dysfunction (EndoPAT) - determination of baroreflex sensitivity (BRS) - cognitive functions tests (Symbol Digit Modalities Test, Stroop test) - establishment of daily physical activity by the questionnaire method - measurement of resting metabolism, respiratory quotient, fat and carbohydrate oxidation by indirect calorimetry The examination will take place in the morning at 8:00 a.m., in fasting state, without any physical exertion on the previous day and in the morning before the examination. Magnetic resonance imaging of the brain will be performed on another day, also twice during the study (before starting GLP-1 analog therapy and the second time after 12 months from the start of treatment), possibly with a maximum of 7 days after examination at the 1st Neurological Clinic. For MRI examination standardized MS protocol will be used (SAG 3 D Flair + MPR-TRA 1 a 3 mm, TRA T2, post contrast TRA T1_3D, volumetry-MSmetrix) and following parameters will be evaluated: number and localization of hyper intensive T2/Flair lesions, number of post-contrast enhancing T1 lesions, number of hypo-intensive T1 lesions, whole brain volume, grey matter volume, Flair lesions volume, T1 black holes volume and volume of enhancing lesions. Partial Investigations: During the 3rd, 6th and 9th months (on the day the patient is infused with natalizumab), approximately 30ml of blood will be drawn to monitor the dynamics of the changes in the monitored parameters. <u>Neurofilaments</u> Neurofilament light chain (NF-L) is cytoskeletal filament protein that is expressed in neurons and released in significant quantity following axonal damage or neuronal degeneration. It is regarded as a sensitive and clinically meaningful blood biomarker to monitor tissue damage and the effects of therapies in MS (Disanto et al., 2017). Plasma levels of NF-L will be analyzed by means of SIMOA technology (Ultra-Sensitive Single-Molecule Array)
--	--

	<u>Glucose metabolism</u> and insulin response to oral glucose load will be evaluated during a standard oral glucose tolerance test (glucose, insulin, incretins - GLP-1, GIP, and ghrelin will be analyzed from blood samples taken for 2 hours after 75 g of glucose per os). Insulin sensitivity / resistance indices will then be calculated from glucose and insulin concentrations. During the test, carbohydrate oxidation and metabolic flexibility will be monitored by indirect calorimetry. <u>Endothelial function</u> In the peripheral blood, indirect endothelial cell markers will be measured: plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (t-PAag), endothelin 1 (ET-1), von Willenbrant factor (vWF), thrombomodulin (TM) cellular adhesion molecules (sCAMs), C reactive protein (CRP), circulating endothelial cells (CECs), endothelial progenitor cells (EPCs), asymmetric dimethylarginine (ADMA). Endothelial dysfunction (ED) is one of the processes involved in atherogenesis and is associated with the occurrence of vascular diseases. Its examination by the principle of peripheral arterial tonometry (PAT) is non-invasive and is based on the determination of nitric oxide-dependent vasodilatation. It is determined on the basis of the pulse wave amplitude ratio in reperfusion hyperemia (after occlusion of brachial artery) and amplitude of the pulse wave on the investigated extremity. <u>Determination of baroreflex sensitivity (BRS)</u> It is a parameter that reflects the function of cardiovascular autonomic regulation. A non-invasive method with Finapres (FINGER Arterial Pressure) method, which continuously records the blood pressure and pulse rate values and their changes on the fingers, will be used. Reduced BRS has been described in numerous cardiovascular diseases and is a significant predictor of vascular disease. <u>Examination of cognitive functions</u> • Digit Modalities Test (SDMT) - a test that involves assigning (pairing) certain numbers to specific geometric symbols within 90 seconds. Patients have a reference key available to determine which number belongs to which character. This is a simple, time-saving test that is suitable for screening of cognitive dysfunction. • Stroop test - a psychological test suitable for detecting resistance to psychological stress. The principle of the test lies in the contradiction between the meaning of the word (naming the color) and the color the word is printed out. One tends to automatically read the meaning of the word, which significantly slows down his ability to correctly identify colors. <u>Daily physical activity</u> will be evaluated using the Slovak version of the Lagerros questionnaire (Lagerros et al 2006) For <u>measurement of resting metabolism</u>, respiratory quotient, fat and carbohydrate oxidation indirect calorimetry will be used. The measurement of energy expenditure is based on the measured values of consumed oxygen (O₂) and produced carbon dioxide (CO₂) in the body. Determination of all blood / serum / plasma parameters will be done by validated assays and methodologies in appropriately equipped laboratories. Statistical evaluation All collected data will be evaluated using statistical software. The individual variables between groups are compared to the pair and
--	---

		unpaired Student t-test. Differences in the time course of treatment responses are determined using the general linear model. Variance analysis (ANOVA), multivariate analysis (logistic or linear), correlation and regression analysis will be used as needed. The relationship between the clinical parameters and the observed markers will be evaluated by factor analysis, Pearson's correlation analysis. Schedule Stage 1: 12/2018 - 3/2019 Preparing of clinical study, approval process, procurement of devices Phase 2: 4/2019 - 12/2020 Patients recruitment, examinations, randomisation, inclusion into the study, final examination of patients Stage 3: 10/2020 - 3/2021 Analysis of the results, evaluation of primary and secondary outcomes of the trial
H	Výsledky projektu	U SM pacientov liečených okrem štandardnej terapie aj analógom GLP-1 očakávame spomalenie progresie ochorenia (v zmysle nálezů menšieho počtu novovzniknutých demyelinizačných plakov v CNS po 12 mesiacoch terapie hodnotených pomocou MRI), zlepšenie inzulínovej citlivosti, zníženie rizika kardiovaskulárnych ochorení v porovnaní so skupinou pacientov liečených iba štandardnou liečbou v kombinácii s placebom.
	Project Results	In the group of SM patients treated with natalizumab and GLP-1 analog, we anticipate a slowing of disease progression (in terms of decreased development of new lesions in CNS after 12 months of therapy evaluated by MRI), improvement in insulin sensitivity, and reduction of cardiovascular risk compared to natalizumab in combination with placebo.
I	Prínosy projektu	Projekt sa zaoberá inovatívnou terapiou najčastejšieho chronického neurologického ochorenia, sklerózou multiplex, ktoré často vedie až k invalidizácii pacientov, ktorí sú prevažne v produktívnom veku. Predpokladáme preto významný spoločenský prínos projektu v predĺžení bezpríznakovej fázy ochorenia, v znížení rizika kardiovaskulárnych ochorení a v oddialení invalidizácie pacientov.
	Project Benefits	The project deals with the innovative therapy for the most common chronic neurological disease, multiple sclerosis, which often leads to invalidation of patients predominantly of working age. Therefore, we anticipate significant social benefits in prolonging the asymptomatic disease phase, reducing the risk of cardiovascular diseases, and delaying patients' disability.
J	Iné realizované projekty v danej oblasti	Uvedené sú len projekty, ktoré priamo súvisia s predloženým projektom, nakoľko uvedenie všetkých realizovaných projektov je mimo rozsah predloženého návrhu. APVV-15-0228 – Sclerosis multiplex – Úloha mitochondriálnej dysfunkcie v inzulínovej rezistencii (Zodp. riešiteľ:) Doba riešenia: 7/2016 – 6/2020 Schválená podpora: 249 697.- Eur APVV-0028-10 - Interakcia psychických, kardiovaskulárnych, neuroendokrinných a metabolických faktorov: od nových animálnych modelov po klinické aplikácie (Zodp. riešiteľ:) doba riešenia: 2011-2014 Schválená podpora: 249 635,- Eur VEGA 2/0161/16 - Vplyv chronického zápalu na kardiometabolické parametre (Zodp. riešiteľ:) Doba riešenia: 1/2016 – 12/2019 Pridelené prostriedky (2016-2018): 19424,- Eur

		ERA Net NEURON II MEchanisms of Lymphocytes TRansmigration Across the Blood Brain Barrier (MELTRA BBB) (Zodp. riešiteľ: Doba riešenia: 7/2015 – 6/2018 Pridelené prostriedky (2015-2018): 105000,- Eur VEGA 1/0810/12 - Imunogenetická determinácia odpovede na biologickú liečbu pacientov so sclerosis multiplex (Zodp. riešiteľ:) Doba riešenia: 2012- 2014 Suma: 26. 694,- EUR Publikačné výstupy projektov: 1. Radikova Z, Penesova A, Vlcek M, Havranova A, Sivakova M, Siarnik P, Zitnanova I, Imrich R, Kollar B, Turcani B. LDL and HDL lipoprotein subfractions in multiple sclerosis patients with decreased insulin sensitivity. Endocr Regul 52(3): 101-107, 2018 (in press) 2. Penesová A, Dean Z, Kollár B, Havranová A, Imrich R, Vlček M, Rádiková Ž. Nutritional intervention as an essential part of multiple sclerosis treatment? Physiol Res. 2018 May 10. [Epub ahead of print] 3. Vlcek M, Penesova A, Imrich R, Meskova M, Mravcova M, Grunnerova L, Garafova A, Sivakova M, Turcani P, Kollar B, Jezova D. Autonomic Nervous System Response to Stressors in Newly Diagnosed Patients with Multiple Sclerosis. Cell Mol Neurobiol 38(1): 363-370, 2018. 4. Prokopova B, Hlavacova N, Vlcek M, Penesova A, Grunnerova L, Garafova A, Turcani P, Kollar B, Jezova D. Early cognitive impairment along with decreased stress-induced BDNF in male and female patients with newly diagnosed multiple sclerosis. J Neuroimmunol 302: 34-40, 2017 5. Penesova A, Vlcek M, Imrich R, Vernerova L, Marko A, Meskova M, Grunnerova L, Turcani P, Jezova D, Kollar B. Hyperinsulinemia in newly diagnosed patients with multiple sclerosis. Metab Brain Dis. 30(4): 895-901, 2015 6. Krizova L, Kollar B, Jezova D, Turcani P. Genetic aspects of vitamin D receptor and metabolism in relation to the risk of multiple sclerosis. Gen Physiol Biophys 32(4): 459-466, 2013
	Other Projects implemented in this area	Only projects that are directly related to the submitted project are mentioned, as the listing of all realized projects is outside the scope of the submitted proposal. Slovak Research and Development Agency, APVV-15-0228 Sclerosis multiplex – The role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance (PI: doc. MUDr. Richard Imrich, DrSc.) Slovak Research and Development Agency, APVV-0028-10 – Interaction of psychic, cardiovascular, neuroendocrine and metabolic factors: from new animal models to clinical applications (PI: prof. PharmDr. Daniela Ježová, DrSc.) (249 635,- Euro) The Scientific Grant Agency of the Ministry of Education, Science, Research and Sport of the Slovak Republic and the Slovak Academy of Sciences, VEGA 2/0161/16 The effect of chronic inflammation on cardiometabolic parameters (PI: MUDr. Adela Penesová, PhD.) ERA Net NEURON II MEchanisms of Lymphocytes TRansmigration Across the Blood Brain Barrier (MELTRA BBB) 7/2015 – 6/2018 (PI: MUDr. Adela Penesová, PhD.) (105000,- Euro)

		The Scientific Grant Agency of the Ministry of Education, Science, Research and Sport of the Slovak Republic and the Slovak Academy of Sciences, VEGA 1/0810/12 Imunogenetic determination of the response to the biological therapy in patients with sclerosis multiplex (PI: prof. MUDr. Milan Buc, DrSc.) (26. 694,- Euro)
K	Analýza rizík	Realizáciu projektu môže ohroziť „ľudský faktor“ – vyradenie pacientov zo štúdie následkom nedostatočnej spolupráce pacientov, prípadne kvôli nežiaducim účinkom liečby. Riešením je plánovaných 50 účastníkov štúdie z radov pacientov so SM a výber GLP-1 analógu s čo najdlhšou dobou účinku a tým pádom možnosťou podávania 1x týždenne. Riziká spojené s užívaním terapie: 1) Riziká liečby natalizumabom – títo pacienti budú liečení natalizumabom bez ohľadu na realizáciu našej štúdie. Nežiaduce účinky liečby MS natalizumabom môžu spôsobiť „drop-out“ pacientov, s čím je nutné počítať pri plánovaní veľkosti súboru pacientov. Používanie natalizumabu v liečbe MS bolo spojené so zvýšeným rizikom výskytu progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML). Pacienti musia byť v pravidelných intervaloch monitorovaní, či sa u nich neobjavujú nové alebo nedošlo k zhoršeniu neurologických symptómov alebo znakov, ktoré môžu naznačovať PML. Ak sa u pacienta vyvinie PML, musí byť podávanie natalizumabu zastavené. 2) Riziká pri podávaní analógu GLP-1 zahŕňajú: - non-compliance pacienta (neochota k subkutánnej aplikácii liečiva) - príznaky zo strany GIT (nauzea, vracanie, hnačka, bolesti brucha). Tieto vedľajšie účinky sa obvykle vyskytujú na začiatku liečby, nie sú závažné a ich výskyt u väčšiny pacientov časom klesá. - príznaky z hypoglykémie (nízka hladina cukru v krvi) môžu zahŕňať bolesť hlavy, ospalosť, slabosť, závraty, pocit hladu, zmätenosť, podráždenosť, zrýchlený srdcový tep a potenie. - iné vedľajšie účinky (znížená chuť do jedla, zápcha, plynatosť, refluxná choroba pažeráka, grganie, únava, zvýšená tepová frekvencia srdca, spomalenie vedenia elektrických vzruchov v srdci), menej často reakcie v mieste podania injekcie alebo celotelové alergické reakcie a zriedkavo akútna pankreatitída Tieto riziká môžu viesť k zníženiu počtu pacientov, ktorí dokončia štúdiu, riziko sa dá eliminovať navýšením počtu sledovaných osôb
	Risk Analysis	Implementation of the project may be endangered the withdrawal of patients from the study due to insufficient patient co-operation, or due to the adverse effects of the treatment. The solution is to include 50 study participants (MS patients) and to select GLP-1 analog with the longest duration of action and the possibility of once weekly dosing. The risks associated with the use of therapy: 1) Risks of natalizumab treatment - included patients will be treated with natalizumab regardless of the enrollment into our study. Adverse effects of MS treatment with natalizumab may cause patients to drop out, which was considered when planning the size of patients groups. The use of natalizumab in MS treatment was associated with an increased risk of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML). Patients should be monitored at regular intervals whether new or emerging neurological symptoms or signs that may indicate PML have occurred. If a patient develops PML, natalizumab should be stopped. 2) Risks associated with GLP-1 analog administration include: - non-compliance of the patient (reluctance to subcutaneous drug administration) - gastrointestinal symptoms (nausea, vomiting, diarrhea, abdominal pain). These side effects usually occur at the start of treatment, are not serious, and their incidence is declining in most patients over time. - Symptoms of hypoglycemia (low blood sugar) may include headache,

		drowsiness, weakness, dizziness, feeling hungry, confusion, irritability, rapid heartbeat and sweating. - other side effects (decreased appetite, constipation, flatulence, esophageal reflux disease, vertigo, fatigue, increased heart rate, slowing of electrical heart conduction), less commonly injection site reactions or whole body allergic reactions and rarely acute pancreatitis These risks may lead to a decrease in the number of patients completing the study, the risk could be eliminated by increasing the number of recruited subjects
L	Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva	Nepredpokladá sa vznik patentov.
	If patent protection foreseen? Your statement on the issue of intellectual property.	The formation of patents is not presumed.
M	Informovanosť	Výsledky budú prezentované odbornej verejnosti na kongresoch a sympóziách, ako aj prostredníctvom vedeckých publikácií v indexovaných časopisoch. Pre všeobecnú populáciu budú výsledky vhodne prezentované v dostupných časopisoch so širokým záberom. Pre širokú verejnosť budú určené vedecko-populárne prezentácie (najmä stredné a vysoké školy a mládež), ktoré sa budú konať ako súčasť aktivít na popularizáciu lekárskej vedy, ako je napr. Deň roztrúsenej sklerózy alebo Týždeň vedy a techniky. Na dosiahnutie týchto cieľov bude použité široké spektrum audiovizuálnych prístupov, ako aj elektronické médiá a sociálne siete.
	Awareness	The results will be presented to the professional public at congresses and symposia, as well as through scientific publications in indexed journals. For the general population, the results will be appropriately presented in widely available magazines. For the general public, scientific-popular presentations (especially secondary and high school and youth) will be addressed as part of the popularization of medical science activities, Multiple Sclerosis Day or Week of Science and Technology. A wide range of audiovisual approaches, as well as electronic media and social networks, will be used to achieve these objectives.

VV-2018-R-EK	V prípade potreby efektívna spolupráca s Etickou komisiou	
	When necessary the effective cooperation with Ethics Committee	
Slovenská verzia / Slovak version:	V projekte bude podávaná liečba a budú vykonávané vyšetrenia pacientov, vzhľadom na túto skutočnosť je potrebné vyjadrenie etickej komisie k predloženému návrhu projektu. Keďže sa jedná o použitie už registrovaného lieku len v inej indikácii a vyšetrenia pacientov patria medzi štandardné diagnostické postupy bežne aplikované pri iných diagnózach, predpokladáme súhlasné stanovisko etickej komisie.	
Anglická verzia / English version:	The patients enrolled in the project will receive treatment and examinations will be carried out, therefore, the ethics committee approval of the project proposal is needed. Since the foreseen therapy is a registered drug just in a different indication, and the proposed patient examinations belong to the standard diagnostic procedures, we assume the ethics committee approval of the project.	

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

Príloha č. 3. 2.
Annex Nr. 3. 2.

Identifikačné číslo projektu / Project ID	2018/37-LFUK-11	Ziadateľ / Applicant	Univerzita Komenského v Bratislave – Lekárska fakulta
Názov projektu / Project title	Použitie GLP-1 analógov v terapii sklerózy multiplex / The use of GLP-1 analogs in the multiple sclerosis treatment	Zodpovedný riešiteľ / Principal investigator	
Akronym projektu / Acronym of the project	MSGLP	Sledované obdobie / The observation period	2018 - 2020

Ekonomická klasifikácia rozpočtovej klasifikácie / Economic classification of the budget classification	Položka / Item	2018			Špecifikácia položky / Item specification	2019			Špecifikácia položky / Item specification	2020			Špecifikácia položky / Item specification
		Výdavky celkom / Total costs	Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)		Výdavky celkom / Total costs	Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)		Výdavky celkom / Total costs	Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)	
600	Bežné výdavky / Current expenditure												
610 000	Mzdy / Payroll - LF UK	1 950,00 €	0,00 €	1 950,00 €	mzdy 5 riešiteľov, v priemere 7.50€/hod, spolu 260hod / wages for 5 investigators, average 7.50€/h, total 260h	19 500,00 €	0,00 €	19 500,00 €	mzdy 5 riešiteľov, v priemere 7.50€/hod, spolu 2600hod / wages for 5 investigators, average 7.50€/h, total 2600h	19 500,00 €	0,00 €	19 500,00 €	mzdy 5 riešiteľov, v priemere 7.50€/hod, spolu 2600hod / wages for 5 investigators, average 7.50€/h, total 2600h
	Mzdy / Payroll - BMC SAV	2 550,00 €	0,00 €	2 550,00 €	mzdy 6 riešiteľov, v priemere 7.50€/hod, spolu 340hod / wages for 5 investigators, average 7.50€/h, total 340h	25 500,00 €	0,00 €	25 500,00 €	mzdy 6 riešiteľov, v priemere 7.50€/hod, spolu 3400hod / wages for 5 investigators, average 7.50€/h, total 3400h	25 500,00 €	0,00 €	25 500,00 €	mzdy 6 riešiteľov, v priemere 7.50€/hod, spolu 3400hod / wages for 5 investigators, average 7.50€/h, total 3400h
620 000	Povinné odvody / Statutory deductions - LF UK	686,40 €	0,00 €	686,40 €	odvody / deductions 35,2%	6 864,00 €	0,00 €	6 864,00 €	odvody / deductions 35,2%	6 864,00 €	0,00 €	6 864,00 €	odvody / deductions 35,2%
	Povinné odvody / Statutory deductions - BMC SAV	897,60 €	0,00 €	897,60 €	odvody / deductions 35,2%	8 976,00 €	0,00 €	8 976,00 €	odvody / deductions 35,2%	8 976,00 €	0,00 €	8 976,00 €	odvody / deductions 35,2%
	Osobné výdavky spolu / Personnel expenses	6 084,00 €	0,00 €	6 084,00 €		60 840,00 €	0,00 €	60 840,00 €		60 840,00 €	0,00 €	60 840,00 €	
631	Cestovné náhrady / Travel expenses												
631 001	Cestovné náhrady tuzemské / Travel expenses domestic - LF UK	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
	Cestovné náhrady tuzemské / Travel expenses domestic - BMC SAV	0,00 €	0,00 €	0,00 €		1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	cestovné náhrady pre účasť 2 riešiteľov na tuzemskej konferencii v súvislosti s riešením projektu / travel costs for domestic conferences for 2 investigators directly related to project	1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	cestovné náhrady pre účasť 2 riešiteľov na tuzemskej konferencii v súvislosti s riešením projektu / travel costs for domestic conferences for 2 investigators directly related to project
631 002	Cestovné náhrady zahraničné / Travel expenses abroad - LF UK	0,00 €	0,00 €	0,00 €		2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	cestovné náhrady pre účasť 1 riešiteľa na zahraničnej konferencii v súvislosti s riešením projektu / travel costs for abroad conference for 1 investigators directly related to project	2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	cestovné náhrady pre účasť 1 riešiteľa na zahraničnej konferencii v súvislosti s riešením projektu / travel costs for abroad conference for 1 investigators directly related to project
	Cestovné náhrady zahraničné / Travel expenses abroad - BMC SAV	0,00 €	0,00 €	0,00 €		2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	cestovné náhrady pre účasť 1 riešiteľa na zahraničnej konferencii v súvislosti s riešením projektu / travel costs for abroad conference for 1 investigators directly related to project	2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	cestovné náhrady pre účasť 1 riešiteľa na zahraničnej konferencii v súvislosti s riešením projektu / travel costs for abroad conference for 1 investigators directly related to project
632	Energie, voda a telekomunikácie / Energy, Water and Telecommunications												
632 001	Energie / Energy - LF UK	3 400,00 €	3 400,00 €	0,00 €	nepriame režijné náklady / indirect costs	3 400,00 €	3 400,00 €	0,00 €	nepriame režijné náklady / indirect costs	3 400,00 €	3 400,00 €	0,00 €	nepriame režijné náklady / indirect costs
	Energie / Energy - BMC SAV	3 400,00 €	3 400,00 €	0,00 €	nepriame režijné náklady / indirect costs	3 400,00 €	3 400,00 €	0,00 €	nepriame režijné náklady / indirect costs	3 400,00 €	3 400,00 €	0,00 €	nepriame režijné náklady / indirect costs
633	Materiál / Material												
633 006	Všeobecný materiál / General material - LF UK	8 000,00 €	8 000,00 €	0,00 €	materiál na odbery a spracovanie vzoriek / material for the collection and processing of blood samples	69 500,00 €	69 500,00 €	0,00 €	nákup liečiva/placeba pre terapiu pacientov, nákup materiálu pre vyšetrenie endotelovej funkcie / drug/placebo for patients therapy, consumables for endothelial function measurement	15 000,00 €	15 000,00 €	0,00 €	nákup diagnostických kitov na stanovenie sledovaných parametrov vo vzorkách / diagnostic kits used to analyze blood samples
	Všeobecný materiál / General material - BMC SAV	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		55 000,00 €	55 000,00 €	0,00 €	nákup diagnostických kitov na stanovenie sledovaných parametrov vo vzorkách / diagnostic kits used to analyze blood samples
635	Rutinná a štandardná údržba / Routine and standard control												
635 004	Údržba prevádzkových strojov / Maintenance of operating machines - LF UK	0,00 €	0,00 €	0,00 €		2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	údržba prístrojov / equipment maintenance	2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	údržba prístrojov / equipment maintenance

	Údržba prevádzkových strojov / Maintenance of operating machines - BMC SAV	0,00 €	0,00 €	0,00 €		1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	údržba prístrojov / equipment maintenance	1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	údržba prístrojov / equipment maintenance
637	Služby / Services												
637 004	Všeobecné služby / Universal services - LF UK	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	poplatok za publikáciu / publication fee
	Všeobecné služby / Universal services - BMC SAV	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 005	Špeciálne služby / Special services - LF UK	5 000,00 €	5 000,00 €	0,00 €	vypracovanie materiálov pre schválenie štúdie / preparation of the documents for the approval of a clinical study	11 000,00 €	11 000,00 €	0,00 €	etická komisia, vypracovanie materiálov pre schválenie štúdie / ethics committee, preparation of the documents for the approval of a clinical study	10 000,00 €	10 000,00 €	0,00 €	vyšetrenie parametrov oxidačného stresu / oxidative stress parameters analysis
	Špeciálne služby / Special services - BMC SAV	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 015	Poistenie / Insurance - LF UK	0,00 €	0,00 €	0,00 €		3 000,00 €	3 000,00 €	0,00 €	poistenie klinickej štúdie / insurance of clinical trial	3 000,00 €	3 000,00 €	0,00 €	poistenie klinickej štúdie / insurance of clinical trial
	Poistenie / Insurance - BMC SAV	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
700	Kapitálové výdavky / Capital expenditures												
711 003	Obstaranie softvéru / Procurement of software - LF UK	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
	Obstaranie softvéru / Procurement of software - BMC SAV	15 000,00 €	15 000,00 €	0,00 €	nákup štatistického softvéru / statistical software	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
713 004	Nákup prevádzkových strojov / Purchase of operating equipment - LF UK	25 000,00 €	25 000,00 €	0,00 €	nákup chladenej centrifúgy s príslušenstvom, hibokomraziaceho boxu / refrigerated centrifuge with accessories, deep freezer	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
	Nákup prevádzkových strojov / Purchase of operating equipment - BMC SAV	40 000,00 €	40 000,00 €	0,00 €	nákup systému pre nepriamu kalorimetriu, multikanálové pipety / indirect calorimetry, multichannel pipettes	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
	Tovary a služby spolu / Total value of goods and services	99 800,00 €	99 800,00 €	0,00 €		98 300,00 €	98 300,00 €	0,00 €		99 800,00 €	99 800,00 €	0,00 €	
	Výdavky celkom / Total expenditure	105 884,00 €	99 800,00 €	6 084,00 €		159 140,00 €	98 300,00 €	60 840,00 €		160 640,00 €	99 800,00 €	60 840,00 €	

[illegible]