

**ZMLUVA O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ KAPITOLY
MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY
č. 307/2018**

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 prijímateľa:

zodpovedný riešiteľ

(ďalej len „prijímateľ“)

Článok II

Predmet zmluvy

1. Poskytovateľ poskytuje účelovo určené finančné prostriedky na riešenie nižšie uvedeného projektu ako účelovú dotáciu (ďalej len „dotácia“) na podporu výskumu a vývoja podľa § 2 ods. 1 písm. a) zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „zákon č. 525/2010 Z. z.“). Na základe vyhlásenia verejnej výzvy poskytovateľom, uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva SR, na predkladanie žiadostí o poskytnutie dotácie v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja bol predložený projekt s názvom: **Komplexná a personalizovaná diagnostika porúch vedúcich ku kongenitálnej adrenálnej hyperplázii a NGS diagnostika porúch sexuálneho vývinu**, 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 **2018/41-LFUK-15** 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 295 000,00 eur, z toho výška finančných prostriedkov poskytnutých prijímateľom na riešenie projektu je 91 000,00 eur. Poskytovateľ sa zaväzuje na účely projektu poskytnúť prijímateľovi dotáciu v celkovej výške 204 000,00 eur na obdobie realizácie projektu. Celkový rozpočet projektu je nemenný, s výnimkou zmien podľa čl. IV bodu 4 a čl. VII tejto zmluvy.
5. Dotácia je poskytnutá zo strany poskytovateľa na obdobie od nadobudnutia platnosti a účinnosti tejto zmluvy do dátumu uvedeného v projekte, najneskôr však do 31. marca 2021, vrátane finančných prostriedkov poskytnutých po 1. auguste príslušného rozpočtového roka, na ktorých použitie sa vzťahuje ustanovenie § 8 ods. 4 a 5 zákona č. 523/2004 Z. z. o rozpočtových pravidlách verejnej správy a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon č. 523/2004 Z. z.“).

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

Článok III

Práva a povinnosti prijímateľa dotácie

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

Článok IV

Podmienky poskytnutia dotácie

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

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

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

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

Článok V

Podmienky použitia dotácie

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

Článok VI

Kontrola plnenia zmluvy a realizácie projektu

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

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

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

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

Článok VII

Zmeny podmienok zmluvy

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

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

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

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

Článok VIII

Správy, publicita

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

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

Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2018/41-LFUK-15.“ 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 2018/41-LFUK-15*“, v prípade medzinárodnej spolupráce je možné použiť medzinárodne dohodnutú formu oznamu.

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

Článok IX

Zúčtovanie a vyúčtovanie dotácie

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

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

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

Článok X

Sankcie

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

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

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

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

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

Článok XI

Ukončenie zmluvného vzťahu

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

Článok XII

Vlastníctvo výsledkov projektu

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

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

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

Článok XIII

Záverečné ustanovenia

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

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

V Bratislave dňa ...

V Bratislave dňa ...

.....

.....

ministerka zdravotníctva

dekan

poskytovateľ

prijímateľ

Vyplnený projekt

(Projektový formulár a Opisný formulár projektu)

Rozpočet projektu

(Celkový a podrobný rozpočet projektu)

PROJEKTOVÝ FORMULÁR
PROJECT REQUEST FORM

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

VV-2018-P1		Základné informácie o projekte
		Basic information about the project
01	Identifikačné číslo projektu Project ID	2018/41-LFUK-15
02	Názov projektu Project Title	Komplexná a personalizovaná diagnostika porúch vedúcich ku kongenitálnej adrenálnej hyperplázii a NGS diagnostika porúch sexuálneho vývinu Complex and personalised diagnosis of disorders leading to congenital adrenal hyperplasia and NGS diagnosis of sexual development disorders
03	Akronym projektu Acronym of the Project	CAH&SEXDEV
04	Podporovaná oblasť zo schváleného zoznamu na daný rok	Inovatívne diagnostické a terapeutické postupy a produkty personalizovanej / precíznej medicíny: <u>1. Včasná, rýchla a validná diagnostika:</u> Produkty používané na diagnostiku alebo monitoring stavu choroby pre laboratóriá, najmä molekulovú diagnostiku a patológiu vrátane nových laboratórnych prístrojov v kontexte chorôb signifikantne ovplyvňujúcich kvalitu života - metabolické a endokrinné choroby; vplyvu na prevenciu vyššie uvedených chorôb; alebo starostlivosti o ženu, matku a dieťa v zmysle zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. <u>2. Personalizovaná diagnostika a liečba:</u> Produkty a služby personalizovanej diagnostiky vrátane testov využívaných v "omics" medicíne. Štandardy pre diagnostiku a liečbu. Lieky na inovatívnu liečbu Lieky a liečivé prípravky pre humánne použitie vplyv na prevenciu virilizácie ženských plodov s kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou (prenatálna terapia kortokosteroidmi) - starostlivosť o ženu, matku a dieťa v zmysle zákona č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Inovatívne prostriedky zdravotníckej techniky Produkty používané na / pri diagnostike chorôb vrátane nových prístrojov a technológií pre laboratóriá.
	Supported priority areas chosen from the approved list for a current year	Innovative diagnostic and therapeutic procedures and personalized / precision medicine products: <u>1. Timely, fast, and valid diagnostics:</u> Products used to diagnose or monitor disease status for laboratories, particular in molecular diagnostics and pathology, including new laboratory instruments in the context of diseases significantly affecting quality of life - metabolic and endocrine diseases; impact on the prevention of the above diseases; or care for a woman, mother and child within the meaning of Act no. 576/2004 Coll. on healthcare, services related to the provision of health care and on the amendment and supplementation of some laws as amended. <u>2. Personalized diagnostics and treatment</u> Products and services of personalized diagnostics including tests used in "omics" medicine. Standards for diagnosis and treatment.

		Drugs for innovative therapy Drugs and medicinal products for human use with the positive effect on the prevention of virilization of female fetuses with congenital adrenal hyperplasia (prenatal therapy with corticosteroids)- care for a woman, mother and child within the meaning of Act no. 576/2004 Coll. on healthcare, services related to the provision of health care and on the amendment and supplementation of some laws as amended. Innovative means of medical technology Products used for / in the diagnosis of diseases, including new devices and technologies for laboratories.
05	Súhrnná informácia o projekte	Projekt je pokračovaním a rozšírením našej dlhoročnej aktivity v molekulárno-genetickej diagnostike kongenitálnej adrenálnej hyperplázie (CAH). CAH patrí k ochoreniam, ktoré sú podmienené enzymatickým deficitom niektorého enzýmu participujúceho na syntéze steroidných hormónov. V rámci rozširovania molekulárnej diagnostiky plánujeme zaviesť NGS genomickú analýzu vybraných desiatok génov zodpovedných nielen za CAH, ale aj za geneticky heterológne podmienené poruchy sexuálnej diferenciácie. Spracuje sa kompletný prehľad mutácií u slovenských pacientov a kontrolnej skupiny zahŕňajúci frekvenciu mutácií, ich kombinácii a genotypov, ktoré sa porovnávajú s výskytom mutácií v iných krajinách. Korelované budú klinické prejavy, laboratórne nálezy a údaje z novorodeneckého skríningu. Plánujeme zaviesť skorú neinvazívnu prenatalnú diagnostiku plodu z krvi gravidnej matky, čo umožní následnú včasnú a účinnú prenatalnú terapiu postihnutých plodov. Po ukončení financovania projektu kontinuita novozavedených metód bude zachovaná v rámci rutínnej diagnostiky na pracovisku, ktoré expertíznym pracoviskom MZ SR so zameraním na molekulárnu a biochemickú genetiku zriedkavých metabolických a vybraných genetických chorôb.
	Lay Summary	The project is a continuation and extension of our long-term activity in the molecular-genetic diagnosis of patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH). CAH belongs to diseases that are caused by the enzymatic deficiency of an enzyme involved in the synthesis of steroid hormones. As part of expanding molecular diagnostics, we plan to introduce NGS genomic analysis of selected dozens of genes responsible not only for CAH but also for genetically heterogeneous-related disorders of sexual differentiation. A complete overview of the mutation in Slovak patients and the control group, including the frequency of mutation, their combination and genotypes, are compared with the occurrence of mutations in other countries. Correlated will be clinical manifestations, laboratory findings, and new-born screening data. We plan to introduce early non-invasive prenatal foetal diagnosis from the blood of pregnant mother, which will allow subsequent early and effective prenatal therapy in case of the affected foetus. Upon completion of project funding, the continuity of the newly introduced methods will be maintained within the framework of the routine workplace diagnostics, which will be the expertise centre established by the Ministry of Health of the Slovak Republic.
06	Ciele navrhovaného projektu	• Zaviesť moderné molekulárno-genetické postupy v oblasti „genomics“ (MLPA, Sangerove a NGS sekvenovanie) umožňujúce odhaliť, analyzovať a potvrdiť prítomnosť frekventovaných aj zriedkavých mutácií CAH a porúch sexuálneho vývinu (<i>CYP21A2</i>, <i>CYP11B1</i>, <i>CYP17A1</i>, <i>HSD3B2</i>, <i>STAR</i> a <i>POR</i>) • Korelovať klinické prejavy a laboratórne nálezy u 150 doteraz diagnostikovaných pacientov a konfrontovať ich s údajmi z novorodeneckého skríningu • Doplniť genetickú diagnostiku u pacientov, ktorí boli pozitívne novorodenecky skrínovaní • Zistiť populačnú frekvenciu mutácií v géne <i>CYP21A2</i> (vyšetrenie 1000chromozómov na 11 najčastejších mutácií u kontrolnej skupiny)

		jedincov) Zaviesť skoré (8tt) neinvazívne testovanie plodu z krvi gravidnej matky, čo umožní následnú včasnú prenatálnu terapiu postihnutých plodov
	Objectives of the Proposed Project	- Introduce modern molecular-genetic techniques in the area of "genomics" (MLPA, Sanger and NGS sequencing) to detect, analyze and confirm the presence of frequent and rare CAH mutations and sexual development disorders (<i>CYP21A2</i>, <i>CYP11B1</i>, <i>CYP17A1</i>, <i>HSD3B2</i>, <i>STAR</i> and <i>POR</i>) - Correlate clinical manifestations and laboratory findings in 150 previously diagnosed patients and confront them with data from neonatal newborn screening - Add genetic diagnosis to patients who were positive for newborn screening - Detection of the population frequency of mutation in the <i>CYP21A2</i> gene (examination of 1000 chromosomes for the 11 most frequent mutations in the control group) - Introduce early (8th week of gestation) non-invasive prenatal diagnostic to allow subsequent early prenatal therapy of affected fetuses
07	Začiatok riešenia projektu	12/2018
	Start of the Project	12/2018
08	Koniec riešenia projektu	3/2021
	End of the Project	3/2021
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)	204 000 €
	Required Budget from the Ministry of Health (in EUR)	
12	Spolufinancovanie projektu (v EUR)	91 000 €
	Co-financing from other Resources (in EUR)	
13	Celkové náklady na projekt (v EUR)	295 000 €
	Total Project Budget (in EUR)	

**PROJEKTOVÝ FORMULÁR
PROJECT REQUEST FORM**

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

VV-2018-P2.1		Základné informácie o riešiteľských organizáciách
		Basic information about participating organization
Žiadateľ		
Applicant		
01	Názov organizácie	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 námestie 6, 814 99 Bratislava
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	vysokoškolský učiteľ; laboratórny diagnostik
	Funkcion; Position	university teacher; laboratory diagnosticist
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Faculty of Medicine
	Address	Špitálska 24, 81372 Bratislava
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	VŠ – biológia-genetika
	The highest achieved education	University – biology-genetics
06	Odborná špecializácia	lekárska genetika (špecializácia – atestácia)
	Professional Specialisation	Medical genetics (specialisation)
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	1: Sutovsky S, Smolek T, Turcani P, Petrovic R, Brandoburova P, Jadhav S, Novak P, Attems J, Zilka N. Neuropathology and biochemistry of early onset familial Alzheimer's disease caused by presenilin-1 missense mutation Thr116Asn. J Neural Transm Vienna. 2018 Jun;125(6):965-976. doi: 10.1007/s00702-018-1850-z. Epub 2018 Feb 5. PubMed PMID: 29404783.ISI+Medline Citácie: 0 2: Pastorakova A, Chandogova D, Chandoga J, Luha J, Bohmer D, Malova J, Braxatorisova T, Juhosova M, Reznakova S, Petrovic R. Distribution of the most common polymorphisms in TYMS gene in Slavic population of central Europe. Neoplasma. 2017;64(6):962-970. doi: 10.4149/neo_2017_620. PubMed PMID: 28895423. ISI+Medline Citácie: 0 3: Lisyova J, Petrovic R, Jurickova K, Brennerova K, Urbanova D, Behulova D, Bzduch V, Chandoga J. GAI - distinct genotype and phenotype characteristics in reported Slovak patients. Bratisl Lek Listy. 2016;117(11):631-638. doi:10.4149/BLL_2016_123. PubMed PMID: 28125888.ISI+Medline, Citácie: 1 ISI(Clinical and Metabolic Profile of Glutaric Aciduria Type 1 from North India: Tertiary Centre Experience By: Singh, Ankur; Prasad, Rajniti; Kapoor, Seema; et al.JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH Volume: 11 Issue: 11 Pages: SC1-SC4 Published: NOV 2017) 4: Priscakova P, Konkolova J, Petrovic R, Lipov J, Minarik G, Bohmer D, Repiska V, Gbelcova H. ERVW-1 gene polymorphisms related to preeclampsia. Bratisl Lek Listy. 2016;117(6):340-4. PubMed PMID: 27546366.ISI+Medline Citácie: 1 ISI(Contribution of Syncytins and Other Endogenous Retroviral Envelopes to Human Placenta Pathologies By: Bolze, P. -A.; Mommert, M.; Mallet, F.MOLECULAR BIOLOGY OF PLACENTAL DEVELOPMENT AND DISEASE Book Series: Progress in Molecular Biology and Translational Science Volume: 145 Pages: 111-162 Published: 2017) 5: Sutovsky S, Smolek T, Alafuzoff I, Blaho A, Parrak V, Turcani P, Palkovic M, Petrovic R, Novak M, Zilka N. Atypical Huntington's disease with the clinical presentation of behavioural variant of frontotemporal dementia. J Neural Transm (Vienna). 2016 Dec;123(12):1423-1433. Epub 2016 Jun 10. PubMed PMID: 27287334.ISI+Medline Citácie: 0 6: Konkoľová J, Petrovič R, Chandoga J, Halasová E, Jungová P, Böhmer D. A novel mutation in the PEX12 gene causing a peroxisomal biogenesis disorder. Mol Biol Rep. 2015 Sep;42(9):1359-63. doi: 10.1007/s11033-015-3885-7. Epub 2015 Jun 21.PubMed PMID: 26094004.ISI+Medline Citácie: 0 7: Konkoľová J, Petrovič R, Chandoga J, Repiský M, Zelinková H, Kršiaková J, Kolníková M, Kantarská D, Šutovský S, Böhmer D. Peroxisomal D-bifunctional protein deficiency: First case reports from Slovakia. Gene. 2015 Aug 15;568(1):61-8. doi: 10.1016/j.gene.2015.05.020. Epub 2015 May 9. PubMed PMID:25967389.ISI+Medline Citácie: 2 ISI (1. Mutations of SGO2 and CLDN14 collectively cause coincidental Perrault syndrome By: Faridi, R.; Rehman, A. U.; Morell, R. J.; et al.CLINICAL GENETICS Volume: 91 Issue: 2 Special Issue: SI Pages: 328-332 Published: FEB 2017 2. A Novel Missense Mutation in the CLPP Gene Causing Perrault Syndrome Type 3 in a Turkish Family By: Dursun, Fatma; Mohamoud, Hussein Sheikh Ali; Karim, Noreen; et al.JOURNAL OF CLINICAL RESEARCH IN PEDIATRIC ENDOCRINOLOGY
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	

		Volume: 8 Issue: 4 Pages: 472-477 Published: DEC 2016) 8: Krajciova L, Deziova L, Petrovic R, Luha J, Turcani P, Chandoga J. Frequencies of polymorphisms in CYP2C9 and VKORC1 genes influencing warfarin metabolism in Slovak population: implication for clinical practice. Bratisl Lek Listy. 2014;115(9):563-8. PubMed PMID: 25318916. ISI+Medline Citácie: 4 ISI(1. Correlation between Rs2108622 Locus of CYP4F2 Gene Single Nucleotide Polymorphism and Warfarin Dosage in Iranian Cardiovascular Patients By: Khosropanah, Shahdah; Faraji, Seyed Nooreddin; Habibi, Hamzeh; et al. IRANIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL RESEARCH Volume: 16 Issue: 3 Pages: 1238-1246 Published: SUM 2017 2. Cytochrome P450 2C9 gene polymorphism and warfarin maintenance dosage in pediatric patients: A systematic review and meta-analysis By: Zhang, Jinhua; Tian, Lihong; Huang, Jinlong; et al. CARDIOVASCULAR THERAPEUTICS Volume: 35 Issue: 1 Pages: 26-32 Published: FEB 2017 3. Genetic variability of CYP2C9*2 and CYP2C9*3 in seven indigenous groups from Mexico By: Sanchez-Pozos, Katy; Rivera-Santiago, Carolina; Helena Garcia-Rodriguez, Maria; et al. PHARMACOGENOMICS Volume: 17 Issue: 17 Pages: 1881-1889 Published: NOV 2016 4. Impact of CYP2C9, VKORC1 and CYP4F2 genetic polymorphisms on maintenance warfarin dosage in Han-Chinese patients: A systematic review and meta-analysis By: Zhang, Jinhua; Chen, Zhijie; Chen, Chunmei. META GENE Volume: 9 Pages: 197-209 Published: SEP 2016) 9: Sutovský S, Kolníková M, Petrovic R, Kollár B, Siarnik P, Chandoga J, Fischerová M, Turčáni P. Differing clinical presentations of two unrelated cases of X-linked adrenoleukodystrophy with identical mutation Y296C in the ABCD1 gene. Neuro Endocrinol Lett. 2014;35(5):411-6. PubMed PMID: 25275259. ISI+Medline Citácie: 2 ISI(1. MicroRNA Profiling Identifies miR-196a as Differentially Expressed in Childhood Adrenoleukodystrophy and Adult Adrenomyeloneuropathy By: Shah, Navjot; Singh, Inderjit. MOLECULAR NEUROBIOLOGY Volume: 54 Issue: 2 Pages: 1392-1403 Published: MAR 2017 2. Learning from each other: ABC transporter regulation by protein phosphorylation in plant and mammalian systems By: Aryal, Bibek; Laurent, Christophe; Geisler, Markus. BIOCHEMICAL SOCIETY TRANSACTIONS Volume: 43 Pages: 966-974 Part: 5 Published: OCT 2015) 10: 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. doi:10.1111/ejh.12348. Epub 2014 May 12. PubMed PMID: 24750390. ISI+Medline Citácie: 5 ISI(1. The allele frequency of CYP2C9 and VKORC1 in the Southern Khorasan population By: Razavi, Fariba Emadian; Zarban, Asghar; Hajipoor, Fatemeh; et al. RESEARCH IN PHARMACEUTICAL SCIENCES Volume: 12 Issue: 3 Pages: 211-221 Published: JUN 2017 2. Distribution of polymorphisms in the CYP2C9 gene and CYP2C19/CYP2C9 haplotypes among Venezuelan populations By: Flores-Gutierrez, Sara; Rodriguez-Larralde, Alvaro; Vivenes de Lugo, Merlyn; et al. ANNALS OF HUMAN BIOLOGY Volume: 44 Issue: 2 Pages: 191-198 Published: MAR 2017 3. Asymmetric Dimethylarginine versus Proton Pump Inhibitors Usage in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Cross-Sectional Study By: Kruszelnicka, Olga; Swierszcz, Jolanta; Bednarek, Jacek; et al. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES Volume: 17 Issue: 4 Article Number: 454 Published: APR 2016 4. Interethnic variability of CYP4F2 (V433M) in admixed population of Roma and Hungarians By: Sipeky, Csilla; Weber, Agnes; Meleg, Bela I.; et al. ENVIRONMENTAL TOXICOLOGY AND PHARMACOLOGY Volume: 40 Issue: 1 Pages: 280-283 Published: JUL 2015 5. In Vitro and In Vivo Characterization of 13 CYP2C9 Allelic Variants Found in Chinese Han Population By: Hu, Guo-Xin; Pan, Pei-Pei; Wang, Zeng-Shou; et al. DRUG METABOLISM AND DISPOSITION Volume: 43 Issue: 4 Pages: 561-569 Published: APR 2015) 11: Kolníková, M., Sykora, P., Petrovic, R., Fischerová, M., Chandoga, J. X-adrenoleukodystrophy. CESKA A SLOVENSKA NEUROLOGIE A NEUROCHIRURGIE, 2013, 76(2):197-202. ISICitácie: 0
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	Zodpovedný riešiteľ : Vypracovanie a translácia laboratórnych, klinicko-diferenciálno-diagnostických metód a terapeutických algoritmov pri peroxizómových dedičných metabolických poruchách. Projekt MZd SR č.2007/38-FNSPBA-03, zodpovedný riešiteľ: , výška dotácie: 63466,77€ Principal Investigator: Inherited peroxisomal disorders - development and translation of laboratory, clinical, diagnostic and therapeutic algorithms to practice. PEROX-DMP, funding: 63466,77€ Zástupca zodpovedného riešiteľa: Farmakogenetický prístup pri výbere terapie nádorov. Projekt MZd 2007/39-FNSPBA-04, zodpovedný riešiteľ: , MZ SR, výška dotácie 146 119,62€, 1.1.2008-31.12.2012 Deputy of principal investigator

		Pharmacogenetic approach to for the selection of cancer therapy Project MZd 2007/39-FNSPBA-04, principal investigator Ministry of Health of Slovak republic (MZ SR), funding 146 119,62 €, 1.1.2008-31.12.2012. Spoluriešiteľ: Epidemiologické a genetické aspekty Alzheimerovej choroby na Slovensku; grant MZd 2005/8-UK-01, zodpovedný riešiteľ: The comparative study of early and advanced glycation of circulating proteins in type 1 diabetic children with and without vascular complications. Grant vedeckého centra A.Dubčeka Univerzity Complutens, Madrid, správa 2002 ULCH LF UK, zodpovedný riešiteľ: Incidencia diabetes mellitus, neenzýmová glykácia a chronické diabetické komplikácie. Projekt KEGA č.3/1012/03, správa 2004 ULCH LF UK, zodpovedný riešiteľ : Porovnavacie štúdium skorej a pokročilej glykácie, glykooxidácie a lipooxidácie cirkulujúcich proteínov u detí s diabetom typu I s a bez diabetických vaskulárnych komplikácií. Projekt VEGA 1/0536/03, správa 2006 ULCH LF UK, zodpovedný riešiteľ: Štúdium glykácie a glykooxidácie u pacientov s diabetes mellitus vo vzťahu ku zmenám v metabolickom profile. Projekt VEGA 1/3417/06, správa 2008 ULCH LF UK, zodpovedný riešiteľ: Štúdium skorej a neskorej glykácie u pacientov s diabetes mellitus 2. typu vo vzťahu ku zmenám v metabolickom profile“. (2009-2011) Grant VEGA č. 1/0375/09, zodpovedný riešiteľ:
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	0
10	Celková citovanosť v SCI / ISI Total number of citations in SCI / ISI database	43

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	genetik, laboratórny diagnostik, vedecký pracovník
	Funkcion; Position	geneticist, laboratory diagnostician, scientist
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky, LF UK a UNB, Univerzita Komenského/ Institute of Medical Biology, Genetics and Clinical Genetics, Faculty of Medicine, Comenius University in Bratislava
	Address	Sasinkova 4, 811 08 Bratislava
	Telefón / Phone	
	E-mail	biologia.sekretariat@fmed.uniba.sk
05	Dosiahnuté vzdelanie	Biológia-genetika, Mgr., RNDr. PhD.
	The highest achieved education	Biology - genetics, Mgr., RNDr. PhD.
06	Odborná špecializácia	laboratórny diagnostik
	Professional Specialisation	laboratory diagnostician
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	Z dôvodu kontinuálnych rodičovských dovolení v rokoch 2010-2015 je publikačná činnosť znížená/ Due to continuous parental leave in 2010-2015, publishing activity is reduced 1. Single umbilical artery and reproduction losses in Slovak population: relation to karyotype and fetal anomalies. Malova J, Bohmer D, Luha J, Pastorakova A, Cierna Z, Braxatorisova T. Bratisl Lek Listy. 2018;119(6):330-334. doi: 10.4149/BLL_2018_062. (ISI) (Medline) 2. Distribution of the most common polymorphisms in TYMS gene in Slavic population of central Europe. Pastorakova A, Chandogova D, Chandoga J, Luha J, Bohmer D, Malova J, Braxatorisova T, Juhosova M, Reznakova S, Petrovic R. Neoplasma. 2017;64(6):962-970. doi: 10.4149/neo_2017_620. (Medline +ISI)
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	
08	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva	Zodpovedný riešiteľ : Farmakogenetický prístup pri výbere terapie nádorov. Projekt MZd 2007/39-FNSPBA-04, zodpovedný riešiteľ: MZ SR, výška dotácie 146 119,62€, 1.1.2008-31.12.2012 Principal investigator Pharmacogenetic approach to for the selection of cancer therapy Project MZd 2007/39-FNSPBA-04, principal investigator Ministry of Health of Slovak republic (MZ SR), funding 146 119,62 €, 1.1.2008-31.12.2012.
	List of projects of the principal investigator in R&D in the domain of health	

		Spoluriešiteľ/participant: Vypracovanie a translácia laboratórných, klinicko-diferenciálno-diagnostických metód a terapeutických algoritmov pri peroxizómových dedičných metabolických poruchách. Projekt MZd SR č.2007/38-FNSPBA-03, zodpovedný riešiteľ: , dotácia:63466,77€ Inherited peroxisomal disorders - development and translation of laboratory, clinical, diagnostic and therapeutic algorithms to practice. PEROX-DMP, funding: 63466,77€ ŠPP Genomika nádorových, kardiovaskulárnych a prenosných ochorení pre zdravšiu populáciu ľudí a zvierat 2003-2005 Genomika nádorových ochorení pre zdravšiu populáciu - Génova terapia Vedúci projektu: Evidenčné číslo úlohy: GEN19 Výška finančného príspevku zo štátneho rozpočtu SR: 1 672 tis SKK Spoluriešiteľ VEGA 2006-2008 Génová terapia nádorov pomocou retrovírusových vektorov. Testovanie vektorov s génom faktoru nádorovej nekrózy a vektorov obsahujúcich siRNA expresné kazety Vedúci projektu: Evidenčné číslo projektu: 2/6061/27 2006-2007 152 tis SKK spoluriešiteľ VEGA 2003-2005 Kombinovaná génová terapia rakoviny pomocou retrovírusových vektorov. Vývoj a testovanie retrovírusových vektorov s radiáciou indukateľným génom faktoru nádorovej nekrózy alfa a interleukínu-2. Vedúci projektu: Evidenčné číslo projektu: 2/3094/23 celkovo 175 tis SKK spoluriešiteľ VEGA 2001-2003 Identifikácia proteínov zúčastnených v regulácii proteolýzy c-Myb proteínu Vedúci projektu: Evidenčné číslo projektu: 2/1108/21 celkovo 221 tis SKK Spoluriešiteľ VEGA 2000-2002 Príprava a využitie rekombinantných vírusových vektorov vhodných pre génovú terapiu rakovinu Vedúci projektu: Evidenčné číslo projektu:2/7012/20 celkovo 185 tis SKK spoluriešiteľ
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	0
	Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	0

10	Celková citovanosť v SCI / ISI	280
	Total number of citations in SCI / ISI database	

VV-2018-P2.4		Základné informácie o spoluriešiteľských organizáciách (Je potrebné vyplniť za každú organizáciu zvlášť)
		Basic information about co-operative organizations (To be filled in for each organization separately)
Spoluriešiteľská organizácia		
Cooperating organization		
01	Názov organizácie	Projekt nemá spoluriešiteľské organizácie
	Name of the Organization	
02	Skrátený názov	
	Abbreviation	
03	Adresa organizácie /	
	Adress of the Organization	
04	IČO / Organization Identification Number	
05	Právna forma organizácie	
	Legal form of the Organization	
06	Sektor	
	Sector	
07	Platca DPH	
	VAT Payer	
08	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa /	
	Authorized person to sign the Contract on behalf of the Applicant for reserach grant	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
09	Štatutárny zástupca I /	
	Statutory Representative I	
	Telefón / Phone	
10	Štatutárny zástupca II /	
	Statutory Representative II	
	Telefón / Phone	
	Email	

VV-2018-P2.5				Zoznam riešiteľov		
				List of Participants		
01	Zoznam zamestnancov priamo sa podieľajúcich na riešení projektu					
	List of staff directly involved in the Project					
Meno a priezvisko	Tituly	Pracovné zaradenie	Dátum narodenia	IČO organizácie	Počet hodín	Počet hodín v rokoch
Name and Surname	Titles	Job / Position	Date of Birth	Organization Identification Number	Hours	Hours in years
				00397865	2000	100/900/1000
				00397865	2000	100/900/1000
				00397865	500	50/250/200
				00397865	300	50/150/100
				00397865	500	50/250/200
				00397865	500	50/250/200
				00397865	1000	100/450/450
				00397865	1000	100/450/450
				00397865	1000	100/450/450
				00397865	600	50/250/250

VV-2018-P2.5			Zoznam riešiteľov
			List of Participants
02	Ostatní zamestnanci / Other staff	Celkový počet ostatných osôb	2 (laborant/technician)
		Total number of other staff	
		Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách	2000
		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	14300
		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.)
V laboratóriách Ústavu lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB v Bratislave resp. v portfóliu Univerzity Komenského v Bratislave (vedecký park UK) sú vytvorené všetky nevyhnutné podmienky s náležitým priestorovým a technickým vybavením pre úspešnú realizáciu navrhovaného projektu. Projekt je pokračovaním mnohoročnej práce, ktorá sa realizuje v našich laboratóriách a ambulanciách. Riešiteľský kolektív má bohaté skúsenosti v molekulárno-genetickej a biochemickej diagnostike dedičných metabolických porúch, zriedkavých chorôb, novorodeneckom skríningu, v sledovaní a terapii pacientov s endokrinologickými ochoreniami. Ústav lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB disponuje nasledovnou prístrojovou technikou: Genetické analyzátory ABI-310, ABI-3100 a ABI3130; Real Time Rotor-Gene 6000; termálne cykléry 5 ks; sekvenátor novej generácie MINISEQ; hmotový spektrometer – Thermo Scientific – ITQ1100; luminiscenčný flurimeter LS55; UV-IVIS spektrometer Shimadzu UV-1800; kvapalinový chromatograf – Agilent Technologies 1200 séria		

Anglická verzia / English version:

In the laboratories of the Institute of Medical Biology, Genetics and Clinical Genetics of Comenius University and University Hospital in Bratislava respectively. in the portfolio of Comenius University in Bratislava (UK Science Park), all necessary conditions are created with the appropriate spatial and technical equipment for the successful implementation of the project proposal. The project is a continuation of many years of work being done in our laboratories and clinics. The research team has extensive experience in molecular genetics and biochemical diagnosis of inherited metabolic disorders, rare diseases, neonatal screening, monitoring and therapy of patients with endocrinological diseases

Institute of Biology, Genetics and medical genetics FM UK and UHB has got these instrumentations:

Genetic analysators ABI-310, ABI-3100; ABI3130 Real Time Rotor-Gene 6000; thermal cyclers 5 pcs; Next generation sequencing instrument MINISEQ, Mass spectrometer – Thermo Scientific – ITQ1100; luminescence spectrometer LS55; UV-IVIS spectrometer Shimadzu UV-1800; liquid chromatograph – Agilent Technologies 1200 series.

**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	2018/41-LFUK-15
Názov projektu	Komplexná a personalizovaná diagnostika porúch vedúcich ku kongenitálnej adrenálnej hyperplázii a NGS diagnostika porúch sexuálneho vývinu
Project Title	Complex and personalised diagnosis of disorders leading to congenital adrenal hyperplasia and NGS diagnosis of sexual development disorders
Akronym projektu	CAH&SEXDEV
Acronym of the Project	CAH&SEXDEV

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project Charter

Východisková situácia	
A	Súčasný stav problematiky: Kongenitálna adrenálna hyperplázia, skrátené CAH (z angl. Congenital Adrenal Hyperplasia) je skupina autozómovo-recesívnych dedičných ochorení, spôsobených enzýmovými deficitmi biosyntézy steroidných hormónov, ktorých hlavným dopadom na organizmus je znížená tvorba kortizolu a aldosterónu a taktiež nadprodukcia pohlavných hormónov. Zníženie produkcie kortizolu zapríčiňuje nárast sekrécie adrenokortikotropného hormónu spätno-väzbovým mechanizmom, čo vedie v konečnej dôsledku k hyperplázii kôry nadobličiek. Mutácia v jednom zo šiestich génov, ktoré kódujú enzýmy danej metabolickej dráhy, je asociovaná s rôznymi formami CAH. Najfrekvencovanejšia je deficiencia 21-hydroxylázy spôsobená mutáciami v gène <i>CYP21A2</i> (90% zo všetkých prípadov CAH), ktorá sa prejavuje zvýšenou hladinou 17-hydroxyprogesterónu, ktorú je možné detegovať počas novorodeneckého skrínngu. Novorodenecký skrínng sa na Slovensku vykonáva zo suchej kvapky krvi už od roku 2003. Možná je aj prenatálna terapia kortikosteroidmi v prípade postihnutého plodu ženského pohlavia. Mutáciami môžu byť zasiahnuté aj gény pre 11β-hydroxylázu – <i>CYP11B1</i> (7%), 17β-hydroxylázu – <i>CYP17A1</i> (1%), 3β-hydroxysteroiddehydrogenázu – <i>HSD3B2</i> (1%), gén akútneho steroidogénneho regulačného proteínu – <i>STAR</i> a najnovšie je popísaný defekt aj v gène pre cytochróm P450 oxidoreduktázu – <i>POR</i>. Metabolická dráha biosyntézy steroidných hormónov začína transportom cholesterolu cez mitochondriovú membránu, ktorú zabezpečuje proteín StAR (steroid acute response protein). Väčšina nasledujúcich enzýmových reakcií je katalyzovaných oxidázami – patriacimi do skupiny cytochrómov P450 (CYP), pričom premenu cholesterolu na pregnenolón umožňuje enzým CYP11A. Pregnenolón je následne metabolizovaný buď pomocou CYP17 na 17-hydroxypregnenolón a dehydroepiandrosterón (DHEA), alebo pomocou 3β-hydroxysteroiddehydrogenázy (3β-HSD) na progesterón. 3β-HSD taktiež katalyzuje premenu 17-hydroxypregnenolónu na 17-hydroxyprogesterón a DHEA na androstendión (prekurzor androgénov). Progesterón a 17-hydroxyprogesterón sú následne premieňané pomocou CYP21 hydroxylázy na 11-deoxykortikosterón, respektíve na 11-kortizol. Tieto dva produkty sú ďalej metabolizované za pomoci CYP11B1 na kortikosterón a kortizol (hlavný glukokortikoid). Aldosterón (hlavný mineralokortikoid) je produkován z kortikosterónu za účasti enzýmu CYP11B2 (aldosterónsyntázy). Kontrola produkcie steroidov je regulovaná na viacerých úrovniach. Gén <i>CYP21A2</i>, ktorý je v deväťdesiatych percentách zodpovedný za toto ochorenie, bol identifikovaný v roku 1985,

je lokalizovaný na 6. chromozóme v oblasti 6p21.3, pozostáva z 10-tich exónov a kóduje proteín o dĺžke 495 AMK. V tesnej blízkosti *CYP21A2* sa nachádza pseudogén *CYP21A*, ktorý vykazuje síce 98% homológiu v kódujúcich oblastiach, ale je nefunkčný. Tandemové usporiadanie vysoko homologických génov *CYP21A2* a *CYP21A* a lokalizácia v oblasti MHC je hlavnou príčinou vysokej incidence tejto formy CAH. Najčastejšie (až 95% prípadov) vznikajú mutácie v *CYP21A2* prenosom z nefunkčného pseudogénu *CYP21A*, počas mitózy alebo meiózy, a to buď génovou konverziou, mikrokonverziou alebo nehomologickým „crossing-overom“. Mutácie *CYP21A2* pochádzajúce z jeho pseudogénu môžeme rozdeliť na delécie, veľké génové konverzie a bodové mutácie. Popísaných je taktiež viac ako 200 raritných mutácií rôzneho typu. Frekvencia *de novo* mutácií je u génu *CYP21A2* v literatúre odhadovaná na 1-2%. Genotyp pacienta s deficienciou 21-hydroxylázy môže byť podmienený akoukoľvek kombináciou bodových mutácií, deléciou či konverziou. Molekulárno-genetická diagnostika CAH s deficienciou 21-hydroxylázy je preto komplikovaná, zároveň sťažená častým výskytom duplikácií génu *CYP21A2*. Reziduálna enzýmová aktivita podmienená typom mutácie, koreluje so závažnosťou fenotypu pacienta. Pri molekulárno-genetickom vyšetrení pacienta je nevyhnutné určenie segregácie mutovaných alel génu *CYP21A2* analýzou rodičov.

Diagnostika génu pre 21-hydroxylázu (*CYP21A2*) sa komplexne vykonáva na Ústave biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB od roku 2008.

Gén *CYP11B1*, je lokalizovaný na 8. chromozóme v oblasti 8q21, pozostáva z 9-tich exónov a v mutačnej databáze je popísaných viac ako 120 rôznych mutácií. Gén *CYP17A1* pozostáva zo 7. exónov, nachádza sa na 10. chromozóme v oblasti 10q24.3 a popísaných je doteraz 118 mutácií. Gén *HSD3B2* je zložený zo 4 exónov, lokalizovaný na 1. chromozóme v oblasti 1p12, pričom je doteraz známych 54 mutácií. Gén *STAR* je na 8. chromozóme (8p11.2), pozostáva zo 7 exónov a publikovaných je 66 mutácií. Gén *POR*, je lokalizovaný na 7. chromozóme v oblasti 7q11.2, pozostáva zo 16-tich exónov a v mutačnej databáze je popísaných viac ako 80 rôznych mutácií.

Genetické príčiny pri poruchách sexuálnej diferenciácie sú značne heterogénne a zahŕňajú rôzne typy genetickej variácie ako sú: bodové mutácie (SNV), variácie počtu kópií (CNV), inzercie a delécie v DNA (InDels). Diferenciálna diagnostika týchto ochorení zvyčajne vyžaduje široké spektrum endokrinologických vyšetrení, rádiologického zobrazovania a genetických testov. Nedávne pokroky v sekvenovaní novej generácie značne urýchlili objavenie kauzálnych genetických variantov, v odbornej literatúre sa navrhuje vyšetriť cieľový panel približne 80 génov, ktoré významne ovplyvňujú sexuálnu diferenciáciu.

Predpokladaný vlastný prínos:

Našou snahou je zaviesť a rozšíriť molekulárno-genetické postupy umožňujúce odhaliť prítomnosť frekventovaných a zriedkavých mutácií. Segregačnými analýzami sa pokúsime odhaliť aj mutácie vzniknuté *de novo* u pacientov s geneticky najčastejšie podmieneným endokrinologickým ochorením – kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou. CAH je z genetického hľadiska výnimočné zriedkavé ochorenie podmienené relatívne vysokou rôznorodosťou prítomných typov mutácií, preto sa javí ako veľmi prospešné zaviesť okrem klasického Sangerovho sekvenovania aj panel vyšetrenia relevantných génov pomocou moderných techník sekvenovania novej generácie (NGS). Delečno-duplikačné mutácie budú detegované technikou MLPA. Molekulárnym analýzám v rámci projektu budú podrobené gény *CYP21A2*, *CYP11B1*, *CYP17A1*, *HSD3B2*, *STAR* a *POR* u pacientov vybraných podľa biochemického profilu steroidov a fenotypu. Lokalizácia génu *CYP21A2* v oblasti MHC a tandemové usporiadanie pseudogén - gén zapríčiňujú pomerne časté genetické javy ako sú konverzie, delécie, duplikácie, bodové mutácie derivované zo pseudogénu, ale aj vznik *de novo* mutácií. Analýza *de novo* vzniknutých mutácií v géne *CYP21A2* u doteraz diagnostikovaných pacientov ako aj u pacientov, ktorí sa vyskytnú v priebehu riešenia projektu bude ojedinelá nielen v rámci Slovenska ale aj v celosvetovom meradle. Sledovanie predispozície genotypov u rodičov pre vznik *de novo* mutácií v géne *CYP21A2* u potomkov bude výnimočné, pretože v takomto rozsahu nebolo doposiaľ vykonané. Ďalšou prioritou bude pomerne náročné štatistické spracovanie výskytu mutácií, ich kombinácií a genotypov v slovenskej populácii u pacientov s už geneticky potvrdenou kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou. Korelované budú klinické prejavy a laboratórne nálezy u viac ako 150 doteraz diagnostikovaných pacientov. Taktiež budú konfrontované údaje z novorodeneckého skríningu diagnostikovaných pacientov a naopak doplnená bude genetická diagnostika u pacientov, ktorí boli pozitívne skrínovaní, ale nemajú mutáciu ešte stanovenú. Takáto štúdia nebola na Slovensku doposiaľ realizovaná a bola by unikátna počtom zahrnutých pacientov, rozsahom údajov aj v medzinárodnom meradle. Naše zistenia prispievajú k rozšíreniu celosvetových poznatkov o kongenitálnej adrenálnej hyperplázii, fenotypovo genotypových koreláciách, mutačnej korelácii s biochemickým novorodeneckým skríningom a budú publikované v zahraničných a slovenských vedeckých a odborných lekárskejších časopisoch. Po ukončení financovania projektu sa novozavedené vysoko-inovatívne prístupy budú využívať v diagnostike CAH na Ústave lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB.

Present state of subject:

Congenital adrenal hyperplasia, abbreviated as CAH (Congenital Adrenal Hyperplasia) is a group of autosomal-recessive inherited diseases caused by enzyme deficit in steroid biosynthesis of hormones whose main effect is the reduced production of cortisol and aldosterone, as well as overproduction of sex hormones. The reduce cortisol production causes an increase in the secretion of adrenocorticotrophic hormone via feedback mechanism, finally leading to the adrenal cortex hyperplasia. Various forms of CAH are associated with mutations in one of the six genes encoding the enzymes of this metabolic pathway. The most frequent 21-hydroxylase deficiency is caused by mutations in the gene *CYP21A2* (90% of CAH all cases). The defect in 21-hydroxylase production exhibits elevated levels of 17-hydroxyprogesterone, which can be detected during neonatal screening. In Slovakia the newborn screening is performed using dried blood spots since 2003. CAH causing mutations can also affect other genes, especially genes for 11 β -hydroxylase - *CYP11B1* (7%), 17 β -hydroxylase - *CYP17A1* (1%), 3 β - hydroxysteroiddehydrogenase - *HSD3B2* (1%), gene of steroidogenic acute regulatory protein - *STAR* and most recently described the defect in the gene for cytochrome P450 oxidoreductase – *POR*. Biosynthetic pathway of steroid hormones begins with cholesterol transport across the mitochondrial membrane, this is provided by StAR protein (steroid acute response protein). Most of these enzyme reactions is catalyzed by oxidases - belonging to the group of cytochrome P450 (CYP), the conversion of cholesterol to pregnenolone is performed by the enzyme CYP11A. Pregnenolone is then metabolized either by CYP17 to 17-hydroxypregnenolone and dehydroepiandrosterone (DHEA), or by 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD) to progesterone. 3 β -HSD also catalyzes the conversion of 17-hydroxypregnenolone to 17-hydroxyprogesterone and DHEA to androstenedione (a precursor of androgens). Progesterone and 17-hydroxyprogesterone are then converted by the CYP21-hydroxylase to 11-deoxycorticosterone, respectively, to 11-cortisol. The two products are further metabolized with the assistance of CYP11B1 to corticosterone and cortisol (the main glucocorticoid). Aldosterone (main mineralocorticoid) is produced from corticosterone in the presence of the enzyme CYP11B2 (aldosteronesynthase). Steroid production is regulated at different levels. Mutation in *CYP21A2* gene is reason of nineties percent of the disease, *CYP21A2* gene has been identified in 1985, is located on chromosome 6 in the 6p21.3 region, it consists of the 10 exons and encodes a protein with a length of 495 AMK. In the vicinity of *CYP21A2* is a pseudogene *CYP21*, which show 98% homology in coding regions to *CYP21A2* gene, but it is dysfunctional. Tandem layout of highly homologous genes *CYP21A2* and *CYP21* is a major cause of the high incidence of this form of CAH. The most common (95% of cases) mutations occur in *CYP21A2* due to transmission from the non-functional pseudogene *CYP21* during mitosis or meiosis, either by gene conversion, by microconversion or by non-homologous "crossing-over". *CYP21A2* mutations originated from its pseudogene can be subdivided into deletions, large gene conversion and point mutations. More than 200 rare mutations of various types have been described until now. The frequency of *de novo* mutations in the *CYP21A2* gene is in the literature estimated to be 1-2%. The genotype of CAH patient due to 21-hydroxylase deficiency may be result of any combination of point mutations, deletion or conversion. Molecular genetic diagnosis of CAH-with deficient 21-hydroxylase therefore is difficult, and also more complicated on account of frequent occurrence of *CYP21A2* gene duplication. The severity of the phenotype caused by mutation correlates by residual enzyme activity. For the accurate molecular-genetic diagnostics of patient with CAH is necessary to determine the parental segregation of mutant alleles of the *CYP21A2* gene. The diagnosis of gene for 21-hydroxylase (*CYP21A2*) has been comprehensively carried out at the Institute of Biology, Genetics and Clinical Genetics, Faculty of Medicine and UNB since 2008. *CYP11B1* gene is located on chromosome 8 in the 8q21 region, it consists of 9 exons and there are over 120 different mutations in the mutation database. *CYP17A1* gene consists of 7 exons, located on the chromosome 10 in 10q24.3 region. In *CYP17A1* gene there was 118 mutations described so far. *HSD3B2* gene consists of four exons, the gene is located on chromosome 1 (1p12), with 54 known mutations. *STAR* gene is on the eighth chromosome (8p11.2), it consists of 7 exons with 66 mutations published until now. *POR* gene is located on the 7th chromosome 7q11.2 and it consists of the 16 exons and mutation database describes more than 80 different mutations.

Sexual development is an orchestrated pathway that directs undifferentiated zygotes towards male or female destiny. Disruption of the tightly regulated process of sex determination and differentiation can result in disorders of sexual development. The genetic causes of DSD are highly heterogeneous, complicated by the associated genetic alterations that include copy number variations (CNVs), single nucleotide variations (SNVs) and small insertions and deletions (InDels). Recent advances in next-generation sequencing have greatly accelerated the discovery of genetic variants. In the literature is proposed to design a targeted panel to sequence 80 genes, including known genes associated with human disorders of sexual development.

Particular contribution expected:

The aim of our project is to establish and expand the molecular-genetic methods for detection of frequent and rare mutations. Using segregation analysis we intend to reveal *de novo* mutations in patients with the most common genetically determined endocrine disease – Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH). From the genetic point of view CAH is an extraordinarily rare disease caused by the relative large number of various mutations, therefore it would

	be very useful to introduce besides standard Sanger sequencing also next generation sequencing (NGS) for investigations of relevant genes using this modern sequencing technique. Deletion-duplication mutations will be detected by MLPA technique. Genes <i>CYP21A2</i>, <i>CYP11B1</i>, <i>CYP17A1</i>, <i>HSD3B2</i>, <i>STAR</i> and <i>POR</i> will undergo molecular analysis in patients selected according to the biochemical profile of steroids and their phenotype. Location of <i>CYP21A2</i> gene in MHC region and tandem arrangement of pseudogene - gene causes relative frequent genetic events such as conversions, deletions, duplications, point mutations derived from pseudogene, but also the formation of <i>de novo</i> mutations. The analysis of <i>de novo</i> mutations in <i>CYP21A2</i> gene previously diagnosed patients and in patients found during the project is unique not only in Slovakia but also worldwide. Monitoring of predispose genotypes for the formation of <i>de novo</i> mutations of <i>CYP21A2</i> gene in parents will be exceptional, in this meaning it has not been analyzed and published. Next priority will be quite challenging statistical analysis of the incidence of mutations, their combination and genotypes in Slovak population in patients with already genetically confirmed congenital adrenal hyperplasia. Clinical and laboratory findings of more than 150 previously diagnosed patients will be correlated. Data from CAH neonatal screening will also be confronted in order to realize the genetic diagnosis of all patients who have positive screening results. Such a study has not been realized in Slovakia yet, and will be unique in number of enrolled patients, content of data, also at the international level. Our findings contribute to the expansion of global knowledge of the Congenital Adrenal Hyperplasia phenotype-genotype correlation, mutation correlation and data from the newborn screening. After the funding end of the projects the newly introduced highly-innovative approaches will be used in the diagnosis of CAH at the Institute of Medical Biology, Genetics and Clinical Genetics, Faculty of Medicine and University Hospital.
B	Ciele projektu
	• Zaviesť a rozšíriť moderné molekulárno-genetické postupy v oblasti „genomics“ (MLPA, Sangerove a NGS sekvenovanie) umožňujúce odhaliť, analyzovať a potvrdiť prítomnosť frekventovaných aj zriedkavých mutácií pri kongenitálnej adrenálnej hyperplázii a poruchách sexuálnej diferenciácie (<i>CYP21A2</i>, <i>CYP11B1</i>, <i>CYP17A1</i>, <i>HSD3B2</i>, <i>STAR</i> a <i>POR</i>) • Vytvoriť vyšetrovací panel relevantných génov pomocou moderných techník sekvenovania novej generácie (NGS) pre kongenitálne adrenálne hyperplázie a poruchy sexuálnej diferenciácie (80 génov) • Detegovať delečno-duplikačné mutácie technikou MLPA u génov <i>CYP21A2</i>, <i>CYP11B1</i>, <i>CYP17A1</i>, <i>HSD3B2</i>, <i>STAR</i> a <i>POR</i> • Analyzovať <i>de novo</i> vzniknuté mutácie v géne <i>CYP21A2</i> u doteraz diagnostikovaných pacientov ako aj u pacientov, ktorí sa vyskytnú v priebehu riešenia projektu pomocou segregačných analýz v rodinách (HLA typovanie) • Korelovať klinické prejavy a laboratórne nálezy u 150 doteraz diagnostikovaných pacientov a konfrontovať ich s údajmi z novorodeneckého skríningu • Doplniť genetickú diagnostiku u pacientov, ktorí boli pozitívne novorodenecky skrínovaní • Zistiť populačnú frekvenciu mutácií v géne <i>CYP21A2</i> (vyšetrenie 1000 chromozómov na 11 najčastejších mutácií u kontrolnej skupiny jedincov), štatisticky vyhodnotiť a porovnať s publikovanými údajmi zo sveta • Zaviesť skoré (8tt) neinvazívne testovanie plodu z krvi gravidnej matky, čo umožní následnú včasnú a účinnú prenatalnú terapiu postihnutých plodov • Štatisticky spracovať výskyt mutácií, ich kombinácií a genotypov v slovenskej populácii u pacientov s už geneticky potvrdenou kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou. Korelovať sa budú klinické prejavy a laboratórne nálezy u viac ako 150 doteraz diagnostikovaných pacientov.
	Objectives of the Project
	• Create a panel of relevant genes using modern, new generation (NGS) sequencing techniques for congenital adrenal hyperplasia and sexual differentiation disorders (80 genes) • Detect deletion and duplication mutations in the <i>CYP21A2</i>, <i>CYP11B1</i>, <i>CYP17A1</i>, <i>HSD3B2</i>, <i>STAR</i> and <i>POR</i> genes by MLPA • Analyze <i>de novo</i> mutations in the <i>CYP21A2</i> gene in previously diagnosed patients as well as in patients presenting with a family-based segregation analysis (HLA typing) • Correlate clinical manifestations and laboratory findings in 150 previously diagnosed patients and confront them with data from neonatal newborn screening • Add genetic diagnosis to patients who were positive for newborn screening • To determine the population frequency of mutation in the <i>CYP21A2</i> gene (examination of 1000

	chromosomes in the 11 most common mutations in the control group of individuals) and statistically evaluate and compare with published data from the world • Introduce early (8th week of gestation) non-invasive prenatal fetal testing from the blood of the pregnant mother to allow subsequent early and effective prenatal therapy of affected fetuses • Statistical analysis of the mutation, their combination and genotypes in the Slovak population in patients with already genetically confirmed congenital adrenal hyperplasia. Clinical signs and laboratory findings will correlate with more than 150 previously diagnosed patients
	Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku Zameranie projektu je v zhode s nasledovnými podporovanými oblasťami vedeckého výskumu MZ: Inovatívne diagnostické postupy a produkty personalizovanej/precíznej medicíny“ bod 1 (Včasná, rýchla a validná diagnostika) a 2 (Personalizovaná diagnostika a liečba). Lieky na inovatívnu liečbu- (Lieky a liečivé prípravky pre humánne použitie). Inovatívne prostriedky zdravotníckej techniky (produkty používané na / pri diagnostike chorôb vrátane nových prístrojov a technológií pre laboratória). Projekt patrí do kategórie aplikovaného výskumu a oblasti chorôb súvisiacich s materstvom a detským vekom s výnimočnou možnosťou prenatálnej hormonálnej terapie plodu v prípade prenatálneho potvrdenia genetickej mutácie, ktorá zabraňuje virilizácii ženských plodov s kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou (prenatálna terapia kortikosteroidmi). Takto sa budú aplikovať poznatky genetiky do preventívneho programu akým je novorodenecký skrining a tým sa prispeje k záchrane životov ohrozených novorodencov a detí, zlepši sa ich rodinná situácia a tým kvalita života pacientov a všetkých členov rodiny. Základné ciele a osobitosti podpory vedecko-výskumnej problematiky slovenského zdravotníctva na rok 2018 zahŕňajú prioritnú podporu takýchto projektov klinického výskumu s potenciálom priamej aplikácie do preventívnej, diagnostickej a liečebnej klinickej praxe a tým aj zlepšenia úrovne poskytovania zdravotnej starostlivosti obyvateľom SR, a to na úseku preventívnej medicíny, inovácie a racionalizácie diagnostických algoritmov a terapeutických modalít, zlepšenia parametrov liečiteľnosti ochorení a kvality života pacientov. Prezentovaný výskumný projekt má inovatívny charakter a nadväzuje na predchádzajúcu činnosť zdravotníckeho pracoviska a tímu jeho zdravotníckych pracovníkov s veľkým predpokladom úspešného vyriešenia projektu.
C	Relevance to the supported priority area(s) for the current year The focus of the project is in the line with the following supported areas of the Ministry of Health: Innovative Diagnostic Procedures and Personalized / Precision Medicine Products ", Item 1 (Early, Fast and Valid Diagnosis) and 2 (Personalized Diagnosis and Treatment). Innovative Medicines- (Medicines and Medicinal Products for Human Use). Innovative means of medical technology (products used for / in the diagnosis of diseases, including new devices and technologies for laboratories). The project belongs to the category of applied research and areas of maternal and childhood illnesses with an exceptional possibility of prenatal hormonal therapy of the fetus in the case of prenatal confirmation of a genetic mutation that prevents virilisation of female fetuses with congenital adrenal hyperplasia (prenatal therapy with corticosteroids). Genomics are applied to a preventive program such as neonatal screening, helping to save the lives of endangered newborns and children, improving their family situation, and thus improving the quality of life of patients and all family members. The main objectives and specificities of the support of the Slovak health care research program for 2018 include the prioritization of such clinical research projects with the potential for direct application to preventive, diagnostic and therapeutic clinical practice and thus the improvement of the level of provision of health care to Slovak residents in the field of preventive medicine, innovation and rationalization of diagnostic algorithms and therapeutic modalities, improvement of patients' healing parameters and quality of life of patients. The presented research project has an innovative character and builds on the previous work of the medical workplace and the team of its medical staff with the assumption of a successful solution of the project.
D	Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax Analogicky ako je tomu v ostatných vyspelých krajinách, národný výskum v medicíne predstavuje súčasť celosvetového snaženia o poznanie príčin ochorení a ich vhodnej terapie. Prináša informácie, ktoré detailizujú poznanie, vymedzujú všeobecné platné stránky a upozorňujú na výnimočné aspekty skúmaných ochorení. Vzhľadom na charakter skúmania – genetický výskum, tento prináša aj poznatky o populačných rozdieloch v molekulárnych príčinách genetických ochorení a ich vplyve na zdravotný stav. Takýto výskum však môže prispieť aj k objasneniu mechanizmov patogenézy a byť nápomocný pri výbere efektívnych terapeutických postupov.

	Nakoľko ide o výskum skupiny zriedkavých ochorení aj príspevok malej krajiny môže byť významný tak pre poznanie ako aj medicínsku prax. Naše výsledky by mohli zlepšiť stav diagnostiky kongenitálnych adrenálnych hyperplázií v SR nakoľko expertízne pracovisko zriedkavých genetických chorôb ustanovené na Ústave lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB má v štatúte umožnené poskytovať zdravotnú starostlivosť s celoslovenskou pôsobnosťou a to aj po skončení trvania tohto projektu.
	Potential impact of your results for the clinical practice
	As is the case in other developed countries, national research in medicine is part of a worldwide effort to understand the causes of illness and their appropriate therapy. It brings information that detailed knowledge, defines general valid pages and draws attention to the exceptional aspects of the underlying of the diseases. Due to the nature of the research - genetic research, this also brings knowledge about population differences in the molecular causes of genetic diseases and their impact on health. However, such research can also help to clarify pathogenesis mechanisms and assist in the selection of effective therapeutic procedures. As research on a group of rare diseases is important, and the contribution of a small country can be beneficial for both knowledge and medical practice. Our results could improve the state of diagnosis of congenital adrenal hyperplasia in the Slovak Republic as the expert workplace of rare genetic diseases established at the Institute of Medical Biology, Genetics and Clinical Genetics of the Faculty of Medicine, Comenius University and is allowed to provide health care even after the end of this project
E	Vedecko-technologická excelentnosť
	Systematické prístupy v biomedicíne zahŕňajú koreláciu genómu, metabolického profilu a klinického stavu pacienta. Našou prioritou bude vyhodnotenie výskytu mutácií, ich kombinácií a genotypov. Korelovať sa budú klinické prejavy a laboratórne nálezy u viac ako 150 doteraz diagnostikovaných pacientov. Taktiež budú konfrontované údaje z novorodeneckého skríningu diagnostikovaných pacientov a naopak bude doplnená genetická diagnostika u pacientov, ktorí boli s pozitívnym novorodeneckým skriningovým nálezom. Takáto štúdia nebola na Slovensku doposiaľ realizovaná a bola by unikátna počtom zahrnutých pacientov, rozsahom údajov aj v medzinárodnom meradle. Naše zistenia prispievajú k rozšíreniu celosvetových poznatkov o kongenitálnej adrenálnej hyperplázii, fenotypovo genotypových koreláciách, mutačnej korelácii s biochemickým novorodeneckým skriningom s potenciálnym odhalením slovenských špecifik. Zistenie populačnej frekvencie mutácií v géne <i>CYP21A2</i> (vyšetrenie 1000 chromozómov na 11 najčastejších mutácií u kontrolnej skupiny jedincov) dovoľí spoľahlivé štatistické vyhodnotenie a jednoznačne určí frekvenciu daných mutácií v populácii SR.
	Scientific and Technological Excellence
	Systematic approaches in biomedicine include correlation of the genome, metabolic profile and clinical status of the patient. Our priority will be to evaluate the occurrence of mutation, their combination and genotypes. Clinical signs and laboratory findings will correlate with more than 150 previously diagnosed patients. Data from newborn screening of diagnosed patients will also be confronted and, on the contrary, genetic diagnosis will be added to patients who have had a positive neonatal screening test. Such a study has not yet been implemented in Slovakia and would be unique in the number of patients involved. The amount of data is high also on an international scale. Our findings will contribute to the widening of global knowledge about congenital adrenal hyperplasia, phenotypic genotype correlations, mutational correlation with biochemical neonatal screening with a potential revelation of Slovak specifics. Detection of the population frequency of mutation in the <i>CYP21A2</i> gene (examination of 1000 chromosomes for the 11 most frequent mutations in the control group of individuals) allows reliable statistical evaluation and uniquely determines the frequency of the mutations in the Slovak population.
F	Inovatívnosť projektu
	Pôjde o prvý projekt v SR, ktorý sa bude snažiť o komplexné vyhodnotenie CAH a stanovenie populačnej frekvencie mutácií. Dobrá organizovanosť novorodeneckého skríningu CAH v SR prináša možnosť jedinečnej genotypovo-fenotypovej korelácie a štatistickej analýzy identifikovaných prípadov. Od roku 2003 bolo vyšetrených viac ako 800 000 novorodencov a zachytených cez 70 prípadov CAH. Korelovať sa budú klinické prejavy a genetické nálezy u viac ako 150 diagnostikovaných pacientov. Doteraz takéto komplexné spracovanie pacientov v SR ešte uskutočnené nebolo. Segregačnými analýzami rodín je možné odhaliť aj zriedkavý jav a to mutácie vzniknuté <i>de novo</i>. Sledovať sa budú predispozície genotypov u rodičov (génov HLA ktoré sú v blízkosti génu <i>CYP21A2</i>) pre vznik <i>de novo</i> mutácií v tomto géne. Analýza <i>de novo</i> vzniknutých mutácií v géne <i>CYP21A2</i> u doteraz diagnostikovaných pacientov ako aj u pacientov, ktorí sa vyskytnú v priebehu riešenia projektu bude ojedinelá nielen v rámci Slovenska, ale aj v celosvetovom meradle, pretože v takomto rozsahu nebolo doposiaľ vykonané. Taktiež vykonanie neinvazívnej prenatalnej diagnostiky plodu z krvi matky v 8tt je nové, doteraz nepoužívané pri

	diagnostike tohto ochorenia.
	The Project Innovation
	This will be the first project in the Slovak Republic, which will try to comprehensively evaluate CAH and determine the population frequency of mutation. Good organization of neonatal screening of CAH in the Slovak republic provides the possibility of unique genotype-phenotypic correlation and statistical analysis of identified cases. Since 2003, more than 800,000 newborns have been screened and captured through 70 CAH cases. Clinical expressions and genetic findings will correlate with over 150 diagnosed patients. Until now, such comprehensive treatment of patients in SR has not been performed. Segregation analysis of families can also reveal a rare phenomenon, namely <i>de novo</i> mutations. The genotype predispositions of parents (HLA genes close to the <i>CYP21A2</i> gene) will be monitored to give rise to <i>de novo</i> mutation in this gene. An analysis of newly developed mutations in the <i>CYP21A2</i> gene in patients diagnosed so far as well as in patients present during the project solution will be unique not only within Slovakia but also worldwide, since to this extent it has not yet been performed. Also, such early non-invasive prenatal fetal diagnosis of maternal blood is new, not yet used in the diagnosis of this disease.
G	Pracovné činnosti (aktivity a časový harmonogram)
	PB1- Klinika – monitoring pacientov, odber vzoriek a štatistické spracovanie údajov (2018-2020) Výskumníci: Daný vedecký tím bude realizovať manažment a monitoring pacientov, ktorý bude pozostávať z klinických vyšetrení a sledovania terapie. Taktiež bude zabezpečovať odber klinických vzoriek – biologického materiálu. Anonymné údaje z anamnézy a z klinického vyšetrenia, ako aj faktory ovplyvňujúce molekulárnu analýzu, budú taktiež zozbierané a štatisticky spracované. Štatistické spracovanie dát bude vykonané prostredníctvom softvéru IBM SPSS STATISTICS 23 s predpokladaným použitím jednorozmerných a viacrozmerných štatistických metód na testovanie hypotéz. Výsledkom PB1 bude zber klinicky charakterizovaných vzoriek, klinických dát a ich štatistické spracovanie. Pre PB1 je zabezpečená všetka potrebná infraštruktúra. <u>Prvá etapa riešenia (1-2. rok):</u> Zber biologických vzoriek na DNA analýzu. Zároveň sa začne so štatistickou analýzou mutácií nájdených u slovenských pacientov, zberom klinických dát a analýzou dát so Skriningového centra novorodencov v Banskej Bystrici. <u>Druhá etapa riešenia (3.rok):</u> Pokračovanie zberu biologických vzoriek na DNA analýzu a klinických dát. Spracuje sa kompletná štatistika mutácií u slovenských pacientov a porovnajú sa s výskytom mutácií u pacientov s CAH v iných krajinách. Korelované budú klinické prejavy a laboratórne nálezy u diagnostikovaných a sledovaných pacientov. Taktiež budú porovnané a štatisticky spracované novorodenecké skriningy u diagnostikovaných pacientov.
	PB2- Genomika– analýza DNA (2018-2020) Výskumníci: Daný vedecký tím bude realizovať genomické analýzy pomocou špičkových moderných metód na vzorkách izolovaných z pacientov trpiacich kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou. Daný tím zavedie metodiku sekvenčnej analýzy génov <i>CYP21A2</i>, <i>CYP11B1</i>, <i>CYP17A1</i>, <i>HSD3B2</i>, <i>STAR</i> a <i>POR</i> pomocou Sangerovho automatického sekvenovania a vytvorí vyšetrovací panel relevantných génov pre sekvenovanie novej generácie (NGS). Sekvenovanie novej generácie (NGS) bude vykonávané na platforme od firmy Illumina pomocou vlastne navrhnutého panelové sekvenovania (CAH + poruchy sexuálnej diferenciácie), pričom získane výsledky budú verifikované Sangerovým sekvenovaním. Analýza delečno-duplikačných mutácií sa bude vykonávať technikou MLPA. Neinvazívna prenatálna diagnostika plodu bude realizovaná po izolácii voľnej fetálnej DNA z materskej krvi pomocou metódy real-time PCR. Uskutoční sa populačná štúdia na 1000 kontrolných alelách, ktorá ozrejmi frekvenciu mutácií v Slovenskej populácii. Pre PB2 je potrebná infraštruktúra Ústavu lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB a vedeckého parku UK. <u>Prvá etapa riešenia (1-2. rok):</u> Zavedenie a validácia molekulárno-genetických metód na analýzu mutácií v génoch <i>CYP21A2</i>, <i>CYP11B1</i>, <i>CYP17A1</i>, <i>HSD3B2</i>, <i>STAR</i> a <i>POR</i> pričom budú využité techniky Sangerovho sekvenovania a MLPA. Zavedie sa metóda na identifikáciu <i>de novo</i> mutácií v géne pre 21-hydroxylázu pomocou HLA typovania. Na analýzu známych a frekvencovaných mutácií budú využívané molekulárno-genetické metodiky ako PCR-RFLP, real-time PCR a populačné štúdie. <u>Druhá etapa riešenia (3.rok):</u> Bude pokračovať analýza pacientov s mutáciami v génoch <i>CYP21A2</i>, <i>CYP11B1</i>,

	<i>CYP17A1, HSD3B2, STAR a POR a de novo</i> mutácii v géne <i>CYP21A2</i>, zisťovanie segregácie mutácii v rodinách, stanovenie korelácie genotyp rodiča vznik <i>de novo</i> mutácie u potomka. Zavedenie a validácia metódy panelového sekvenovania novej generácie (NGS).	
	Work Activities (activities and time schedule)	
	WP1 – Clinical investigation - Patient monitoring, sampling and statistical data processing (2018-2020) Researchers: Daniel Böhmer, Ján Luha, Zuzana Pribilincová, Ľudmila Košťálová, Mária Knapková The scientific team will implement patient management and monitoring, which will consist of clinical examinations and follow-up therapy. It will be also responsible for the collection of clinical samples - biological material. Anonymous historical and clinical data, as well as factors affecting molecular analysis, will also be collected and statistically processed. Statistical data processing will be performed through IBM SPSS STATISTICS 23 software, with the use of single-dimensional and multi-dimensional statistical methods for hypothesis testing. WP1 will result in the collection of clinically characterized samples, clinical data and their statistical processing. All necessary infrastructure is provided for PB1. First stage of the solution (1-2 years): Collection of biological samples for DNA analysis. At the same time, statistical analysis of the mutation found in Slovak patients, collection of clinical data and analysis of data with the Newborn Screening Center in Banská Bystrica will begin. Second stage of the solution (3rd year): Continuation of collection of biological samples on DNA analysis and clinical data. Complete mutation statistics are processed in Slovak patients and compared with occurrence of mutation in patients with CAH in other countries. Clinical signs and laboratory findings will be correlated with the diagnosed and monitored patients. Also, newborn screenings will be compared and statistically processed in diagnosed patients. WP2 - Genomics - DNA analysis (2018-2020) Researchers: The scientific team will perform genomic analyzes using top-of-the-art methods on samples isolated from patients suffering from congenital adrenal hyperplasia. The team will introduce <i>CYP21A2, CYP11B1, CYP17A1, HSD3B2, STAR</i> and <i>POR</i> sequencing techniques using Sanger sequencing and they will also create a panel of relevant NGS genes. New Generation Sequencing (NGS) will be performed on the Illumina Platform using proprietary panel sequencing (CAH + Sexual Differential Disorders), with results being verified by Sanger sequencing. Analysis of the deletion-duplication mutation will be performed by the MLPA technique. Non-invasive prenatal fetal diagnosis will be performed after isolation of free fetal DNA from maternal blood using the real-time PCR method. A population study of 1000 control alleles will be carried out, indicating the frequency of mutation in the Slovak population. For WP2, the infrastructure of the Institute of Medical Biology, Genetics and Clinical Genetics of the Faculty of Medicine, Comenius University will be used. First stage of the solution (1-2 years): Introduction and validation of molecular-genetic methods for analysis of mutations in <i>CYP21A2, CYP11B1, CYP17A1, HSD3B2, STAR</i> and <i>POR</i> genes using Sanger sequencing techniques and MLPA. A method for identifying of <i>de novo</i> mutation in the 21-hydroxylase gene by HLA typing will be introduced. Molecular genetic methods such as PCR-RFLP, real-time PCR, and population studies will be used to analyze known and frequent mutations. Second phase of the solution (3rd year): Analysis of patients with mutations in the <i>CYP21A2, CYP11B1, CYP17A1, HSD3B2, STAR</i> and <i>POR</i> genes and <i>de novo</i> mutation in the <i>CYP21A2</i> gene, detection of segregation of mutations in families, determination of genotype correlation of parent <i>de novo</i> mutation in the offspring. Introduction and validation of the new generation of panel sequencing (NGS) will be performed.	
H	Výsledky projektu	
	PB1- Klinika – monitoring pacientov, odber vzoriek a štatistické spracovanie údajov - Vytvorenie zbierky biologických vzoriek (DNA) od pacientov s kongenitálnou adrenálnou hyperpláziou, klinická charakterizácia a monitorovanie terapie pacientov, korelácia s novorodeneckým skríningom a štatistické spracovanie údajov. PB2- Genomika– analýza DNA - Zavedenie a validácia molekulárno-genetických metód (Sangerove sekvenovanie, NGS a MLPA) na	

	analýzu mutácií v génoch <i>CYP21A2</i>, <i>CYP11B1</i>, <i>CYP17A1</i>, <i>HSD3B2</i>, <i>STAR</i> a <i>POR</i>. - Implementácia NGS panelu na CAH a poruchy sexuálnej diferenciácie. - Zavedie sa metóda na identifikáciu <i>de novo</i> mutácii v géne pre 21-hydroxylázu pomocou HLA typovania. - Komplexné štatistické spracovanie a genotypovo-fenotypové korelácie prinesú komplexný prehľad o kauzálnych mutáciách zapríčínujúcich CAH a ich frekvencii v populácii SR budú porovnané s publikovanými dátami zo sveta. - Odhalenie populačnej frekvencie častých mutácii spôsobujúcich CAH u kontrolnej skupiny - Zavedenie neinvazívnej prenatálnej diagnostiky z krvi gravidnej matky
	Project Results
	WP1 - Clinic - patient monitoring, sampling and statistical data processing - Creating a collection of biological samples (DNA) from patients with congenital adrenal hyperplasia, clinical characterization and monitoring of patient therapy, correlation with neonatal screening, and statistical data processing. WP2- Genomics DNA analysis - Introduction and validation of molecular-genetic methods (Sanger Sequencing, NGS and MLPA) for analysis of mutations in <i>CYP21A2</i>, <i>CYP11B1</i>, <i>CYP17A1</i>, <i>HSD3B2</i>, <i>STAR</i> and <i>POR</i> genes. - Implementation of the NGS Panel on CAH and Disorder of sexual differentiation - A method for identifying <i>de novo</i> mutation in the 21-hydroxylase gene using HLA typing is introduced. - Complex statistical processing and genotype-phenotypic correlations will provide a comprehensive overview of causal mutations causing CAH and their frequency in the Slovak population will be compared with published data from the world. - Detection of the population frequency of frequent mutations causing CAH in the control group - Introduction of non-invasive prenatal diagnosis from the blood of a pregnant mother
I	Prínosy projektu
	Prínosom projektu okrem príspevku k rozšíreniu všeobecných poznatkov o kongenitálnej adrenálnej hyperplázii by bolo etablovanie širokého spektra špeciálnych metód, ktoré by umožňovali jednoznačnú a spoľahlivú laboratórnu diagnostiku aj raritných foriem tohto ochorenia v SR. Nakoľko expertízne pracovisko zriedkavých genetických chorôb ustanovené na Ústave lekárskej biológie, genetiky a klinickej genetiky LF UK a UNB má v štatúte umožnené poskytovať zdravotnú starostlivosť s celoslovenskou pôsobnosťou (a to aj po skončení trvania tohto projektu) naše výsledky by mali trvalo zlepšiť stav genetickej diagnostiky CAH a tým prispieť k skvalitneniu diagnostiky, terapie pacientov, ich rodín, prognostiky ochorenia v rodine ako aj personalizovanej prenatálnej terapii a celkovo k skvalitneniu života postihnutých, ich rodín ako aj k zníženiu nákladov na komplexnú terapiu u tohto ochorenia.
	Project Benefits
J	The benefit of the project, is not only the addition to general knowledge about congenital adrenal hyperplasia, but also it would be the establishment of wide range of special diagnostic methods that would allow unambiguous and reliable laboratory diagnostics also for rare forms of this disease in the Slovak republic. After the funding end of the projects the newly introduced highly-innovative approaches will be used in the diagnosis of CAH at the Institute of Medical Biology, Genetics and Clinical Genetics, Faculty of Medicine and University Hospital. Our results should permanently improve the state of art of CAH genetic diagnostics thus contributing to the improvement of diagnostics, patient therapy, their families, prognosis of family illness as well as personalized prenatal therapy and generally to improve the lives of the affected families and to reduce the cost of complex therapy for this disease.
	Iné realizované projekty v danej oblasti
	Údaje o riešených projektoch z minulosti sú uvedené v časti týkajúcej sa údajov o zodpovednom riešiteľovi a jeho zástupcovi v bode 2.2 a 2.3. Väčšina výskumných aktivít riešiteľov bola zameraná na zriedkavé genetické ochorenie a metabolické poruchy. V praktickej činnosti všetkých participantov projektu dominuje okrem vedeckej práce práve genetická a endokrinologická zdravotná starostlivosť. Tieto aktivity nachádzajú odraz aj v publikačnej činnosti. V súčasnosti nie je v rámci pracoviska riešený analogický vedecký projekt..
	Other Projects implemented in this area

	Required data about project solved in the past are stated in part about the responsible investigator and his representative in part 2.2 and 2.3 most research activities were aimed at rare genetic diseases and errors of metabolism. In practical activity of all participants of the project the genetic health care dominates. These activities are reflected in publishing activity. Nowadays there are no analogous scientific projects solved in our workplace.
	Analýza rizík
K	Projekt je hlavne logisticky veľmi náročný a limitovať ho môže objektívna nedostupnosť niektorých biologických vzoriek a údajov (napr. biologické vzorky rodičov pacientov, nedostatočná dostupnosť niektorých archívnych biologických vzoriek resp. ich nepostačujúca kvalita), čo môže mierne obmedziť zámer komplexne riešiť vedecký problém. Neexistujú však variantné riešenia, ktoré by sa neodklonili od podstaty zámeru. Jestvujúca technická infraštruktúra pracoviska s možnou perspektívou využitia vedeckého parku Univerzity Komenského vytvára predpoklady pre úspešné riešenie projektu. Personálne zabezpečenie projektu a skúsenosti kolektívu garantujú plnenie zámerov projektu.
	Risk Analysis
	Project is mainly logistically very difficult and financially limited, what may limit the intention of complexly solving the scientific problem. There are no variant solution that would not divert from the main goal. Existing technical infrastructure of the workplace with possible perspective utilization of scientific park for highly specialized diagnostics creates predispositions for the successful solving of the project. Personal surety of the project and experience of a group of attending workplaces guarantees fulfilling the project objectives.
L	Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva
	Nepredpokladáme, že projekt môže viesť k vzniku patentov, potenciálne môže odhaliť skutočnosti, ktoré by sa stali predmetom duševného vlastníctva. Má predpoklad, že prinesie návrhy na zlepšenie zdravotnej starostlivosti o detskú populáciu a prevenciu neželateľného dopadu genetických porúch na morbiditu a mortalitu.
	If patent protection foreseen? Your statement on the issue of intellectual property.
	We do not expect that the project may lead to patents, potentially it may reveal information that would become the intellectual property. It may bring the propositions for improvement of the health care of children and prevention of unwanted impact of genetic diseases on mortality and morbidity.
M	Informovanosť
	Využijú sa všetky prostriedky na informovanosť odborných spoločností o výsledkov výskumu a hlavne sa bude klásť dôraz na publikovateľnosť výsledkov v renomovaných odborných časopisoch. Komunikácia s patientskými organizáciami a laickou verejnosťou sa zabezpečí prostredníctvom odborných spoločností a ich participácii na odborných podujatiach.
	Awareness
	All resources will be used on awareness of expert societies about the results of the research and mainly it will be accentuated the publishability of the results in high impact journals. Communication with patient supporting organizations and the lay public will be provided by expert societies and their participation on professional events.

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 je plánovaná anonymná analýza vzoriek krvi, DNA a sledovanie klinického stavu pacientov. V prípade riešenia daného projektu, bude tento konzultovaný s etickou komisiou LF UK a

	vyjadrenie etickej komisie bude doložené ako dodatok k tomuto projektu.
Anglická verzia / English version:	The project envisages anonymous analysis of blood samples, DNA, and clinical status of patients. In case of solution of the project, this will be consulted with the Ethical Committee of the Faculty of Medicine and the statement will be documented as an addendum to this 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	2018/41-LFUK-15	Žiadateľ / Applicant	Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska Fakulta/Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava
Názov projektu / Project title	Komplexná a personalizovaná diagnostika porúch vedúcich ku kongenitálnej adrenálnej hyperplázii a NGS diagnostika porúch sexuálneho vývinu	Zodpovedný riešiteľ / Principal investigator	
Akronym projektu / Acronym of the project	CAH&SEXDEV	Sledované obdobie / The observation period	2018 - 2020

Pri vyplňaní rozpočtu prosím postupujte VÝHRADNE podľa Príručky pre žiadateľa !

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

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	z toho / of this:			Výdavky celkom / Total costs	z toho / of this:			Výdavky celkom / Total costs	z toho / of this:		
			Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)			Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)			Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)	
600	Bežné výdavky / Current expenditure	13 998,01 €	6 800,00 €	7 198,01 €		108 956,81 €	68 000,00 €	40 956,81 €		110 845,18 €	68 000,00 €	42 845,18 €	
610 000	Mzdy / Payroll	5 323,97 €	0,00 €	5 323,97 €	mzdy riešiteľov projektu	30 293,50 €	0,00 €	30 293,50 €	mzdy riešiteľov projektu	31 690,22 €	0,00 €	31 690,22 €	mzdy riešiteľov projektu
620 000	Povinné odvody / Statutory deductions	1 874,04 €	0,00 €	1 874,04 €	odvody vo výške 35,2%	10 663,31 €	0,00 €	10 663,31 €	odvody vo výške 35,2%	11 154,96 €	0,00 €	11 154,96 €	odvody vo výške 35,2%
	Osobné výdavky spolu / Personnel expenses	7 198,01 €	0,00 €	7 198,01 €		40 956,81 €	0,00 €	40 956,81 €		42 845,18 €	0,00 €	42 845,18 €	
631	Cestovné náhrady / Travel expenses	0,00 €	0,00 €	0,00 €		7 000,00 €	7 000,00 €	0,00 €		7 900,00 €	7 900,00 €	0,00 €	
631 001	Cestovné náhrady tuzemské / Travel expenses domestic	0,00 €	0,00 €	0,00 €		2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	prezentácia výsledov- vedecké konferencie	2 900,00 €	2 900,00 €	0,00 €	prezentácia výsledov- vedecké konferencie
631 002	Cestovné náhrady zahraničné / Travel expenses abroad	0,00 €	0,00 €	0,00 €		5 000,00 €	5 000,00 €	0,00 €	prezentácia výsledov- vedecké konferencie	5 000,00 €	5 000,00 €	0,00 €	prezentácia výsledov- vedecké konferencie
632	Energie, voda a telekomunikácie / Energy, Water and Telecommunications	1 280,00 €	1 280,00 €	0,00 €		6 500,00 €	6 500,00 €	0,00 €		6 500,00 €	6 500,00 €	0,00 €	
632 001	Energie / Energy	1 280,00 €	1 280,00 €	0,00 €	nepriame režijné náklady pre fakultu	6 500,00 €	6 500,00 €	0,00 €	nepriame režijné náklady pre fakultu	6 500,00 €	6 500,00 €	0,00 €	nepriame režijné náklady pre fakultu
632 003	Poštové služby / Postal services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
632 004	Komunikačná infraštruktúra / Communication infrastructure	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
632 005	Telekomunikačné služby / Telecommunications services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633	Matériál / Material	5 520,00 €	5 520,00 €	0,00 €		30 700,00 €	30 700,00 €	0,00 €		36 600,00 €	36 600,00 €	0,00 €	
633 001	Interiérové vybavenie / Interior equipment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 002	Výpočtová technika / Information technology	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 004	Prevádzkové stroje a zariadenia / Operating machines and equipment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 006	Všeobecný materiál / General material	0,00 €	0,00 €	0,00 €		1 700,00 €	1 700,00 €	0,00 €	kancelárske potreby	2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	kancelárske potreby
633 007	Špeciálny materiál / Special material	5 520,00 €	5 520,00 €	0,00 €	špeciálne chemikálie, diagnostiká a kity	28 000,00 €	28 000,00 €	0,00 €	špeciálne chemikálie, diagnostiká a kity	32 600,00 €	32 600,00 €	0,00 €	špeciálne chemikálie, diagnostiká a kity
633 008	Krv a krvné výrobky / Blood and blood products	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 009	Literatúra / Literature	0,00 €	0,00 €	0,00 €		1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	odborná literatúra	2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	odborná literatúra
633 010	Pracovné odevy, obuv a pracovné pomôcky / Occupational clothing, footwear and protection equipment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 013	Softvér / Software	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
634	Dopravné / Transport expenditure	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
634 001	Palivo, mazivá, oleje / Fuels, lubricants, oils	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	

634 002	Automobilové služby / Car services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
634 003	Poistenie vozidiel / Car insurance	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
634 005	Karty, diaľničné známky / Cards, vignettes	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
635	Rutinná a štandardná údržba / Routine and standard control	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
635 004	Údržba prevádzkových strojov / Maintenance of operating machines	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
635 009	Údržba softvéru / Maintenance of software	0,00 €				0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
636	Nájomné / Pay a rent	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
636 001	Nájomné budov, objektov alebo ich častí / Rent on buildings, objects or parts thereof	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
636 002	Nájom prevádz. strojov a zariadení / Rental services of operating machinery and equipment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637	Služby / Services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		23 800,00 €	23 800,00 €	0,00 €		17 000,00 €	17 000,00 €	0,00 €	
637 001	Školenia, semináre / Training, seminars	0,00 €	0,00 €	0,00 €		500,00 €	500,00 €	0,00 €	workshopy, semináre	500,00 €	500,00 €	0,00 €	workshopy, semináre
637 003	Propagácia / Promotional activities	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 004	Všeobecné služby / Universal services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		8 300,00 €	8 300,00 €	0,00 €	Štatistické vyhodnotenie, uchovanie dát, dokumentačná činnosť	1 500,00 €	1 500,00 €	0,00 €	Štatistické vyhodnotenie, uchovanie dát, dokumentačná činnosť
637 005	Špeciálne služby / Special services	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 012	Poplatky a odvody / State charges and duties	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 015	Poistenie majetku / Property insurance	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 016	Finančný prídelenie do sociálneho fondu / Financial allocation to the Social Fund	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 026	Odmeny a príspevky / Remuneration and allowances	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
637 027	Odmeny zamestnancov mimoradového pomeru / Compensation of employees outside the working environment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		15 000,00 €	15 000,00 €	0,00 €	odmeny pre externých spolupracovníkov	15 000,00 €	15 000,00 €	0,00 €	odmeny pre externých spolupracovníkov
637 035	Dane / Taxes	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
700	Kapitálové výdavky / Capital expenditures	61 200,00 €	61 200,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
711 003	Obstaranie softvéru / Procurement of software	20 000,00 €	20 000,00 €	0,00 €	software na analýzu NGS dát	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
713 002	Nákup výpočtovej techniky / Purchase of computer equipment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
713 004	Nákup prevádzkových strojov / Purchase of operating equipment	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
713 005	Nákup špeciálnych strojov a zariadení / Purchase of special machinery and equipment	41 200,00 €	41 200,00 €	0,00 €	spektrofotometer, izolátor DNA, termálny cyklér	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
	Tovary a služby spolu / Total value of goods and services	68 000,00 €	68 000,00 €	0,00 €		68 000,00 €	68 000,00 €	0,00 €		68 000,00 €	68 000,00 €	0,00 €	
	Výdavky celkom / Total expenditure	75 198,01 €	68 000,00 €	7 198,01 €		108 956,81 €	68 000,00 €	40 956,81 €		110 845,18 €	68 000,00 €	42 845,18 €	

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

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

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

kapitálove výdavky	30,00%
služby	20,00%
réžia	7,00%
spoluфинанcovanie	30,85%