



ZMLUVA O RIEŠENÍ PROJEKTU

č. APVV - 17 - 0526

medzi:

MEDIREX GROUP ACADEMY n.o.

so sídlom Jána Bottu 2, 917 01 Trnava

registrácia: Okresný úrad v Trnave, reg.č.: VVS/NO-85/2007

IČO: 37 986 805

DIČ: 2022374805

IČ DPH: SK2022374805

bankové spojenie: UniCredit Bank Czech Republic and Slovakia, a.s., pobočka zahraničnej banky

číslo účtu IBAN: SK17 1111 0000 0011 5158 4001

konajúca: MUDr. Pavol Janega, PhD., riaditeľ

(ďalej len „Príjemca“)

a

Univerzita Komenského v Bratislave

so sídlom Šafárikovo nám. 6, 814 99 Bratislava

IČO: 00 397 865

DIČ: 2020845332

konajúca: prof. RNDr. Karol Mičieta, PhD., rektor UK

Súčasť: Vedecký park UK

so sídlom Ilkovičova 8, 841 04 Bratislava

bankové spojenie: Štátna pokladnica, Radlinského 32, 810 05 Bratislava

IBAN: SK73 8180 0000 0070 0054 2311

zastúpená: prof. RNDr. Ján Turňa, CSc., riaditeľ

(ďalej len „Spolupríjemca“)

(Príjemca a Spolupríjemca ďalej spolu len „Zmluvné strany“ alebo samostatne „Zmluvná strana“)

PREAMBULA

VZHLADOM NA TO, ŽE:

- A) Príjemca ako hlavná riešiteľská organizácia rieši projekt pod názvom „*Využitie mezenchymálnych kmeňových buniek v kombinácii s ďalšími podpornými biologickými postupmi v liečbe chronického diabetického vretu*“ (ďalej len „**Projekt**“), ktorý je v súlade so zákonom č. 172/2005 Z. z. o organizácii štátnej podpory výskumu a vývoja a o doplnení zákona č. 575/2001 Z. z. o organizácii činnosti vlády a organizácii ústrednej štátnej správy v znení neskorších predpisov (ďalej len „**Zákon o organizácii podpory**“) financovaný z prostriedkov Agentúry na podporu vedy a výskumu (ďalej len „**Poskytovateľ**“) na základe Zmluvy o poskytnutí prostriedkov č. APVV – 17 - 0526 uzatvorenej medzi Príjemcom a Poskytovateľom dňa 06.09.2018 (ďalej len „**Zmluva o poskytnutí**“);
- B) Spolupríjemca sa zaviazal že sa bude spolupodieľať na riešení Projektu;

uzatvárajú Zmluvné strany v súlade s čl. III ods. 6 Zmluvy o poskytnutí a podľa § 269 ods. 2 zákona č. 513/1991 Z. z. Obchodný zákonník v znení neskorších predpisov (ďalej len „**Obchodný zákonník**“) nasledujúcu Zmluvu o riešení projektu č. APVV – 17 - 0526 (ďalej len „**Zmluva**“):

I.
PREDMET ZMLUVY

1. Predmetom tejto Zmluvy je úprava práv a povinností pri spoluúčasti Spoluprijemcu na riešení Projektu. Písomné znenie schváleného Projektu je priložené k tejto Zmluve ako Príloha č.1, ktorá je neoddeliteľnou súčasťou tejto Zmluvy.
2. Spoluprijemca sa zaväzuje vykonať etapy a čiastkové úlohy Projektu v súlade so schváleným rozpočtom Projektu tak, ako je uvedené v Prílohe č.1 tejto Zmluvy, za podmienok uvedených v tejto Zmluve a Prijemca sa zaväzuje poskytnúť Spoluprijemcovi za týmto účelom finančné prostriedky v rozsahu a za podmienok podľa tejto Zmluvy.
3. Spoluprijemca berie na vedomie, že v zmysle znenia schváleného Projektu ako aj v zmysle schváleného rozpočtu Projektu sa na riešení Projektu zúčastní aj spoločnosť **Nemocničná a.s.**, so sídlom Holubyho 35, 902 01 Pezinok, IČO: 35 865 679, zapísaná v Obchodnom registri Okresného súdu Bratislava I, oddiel: Sa, vložka č.: 3178/B (ďalej len „**Nemocničná**“). Prijemca za týmto účelom uzatvoril so spoločnosťou Nemocničná osobitnú Zmluvu o riešení projektu (ďalej len „**Osobitná zmluva**“), pričom spoločnosť Nemocničná je v zmysle Osobitnej zmluvy rovnako ako Spoluprijemca v postavení spoluprijemcu a účasť Spoluprijemcu na riešení Projektu priamo ovplyvňuje aj účasť spoločnosti Nemocničná a naopak.

II.
POSKYTNUTIE FINANČNÝCH PROSTRIEDKOV A SPÔSOB ČERPANIA

1. Finančné prostriedky poskytnuté na riešenie Projektu môžu byť použité len v lehote určenej na vykonanie Projektu a len na účel a v súlade s podmienkami tejto Zmluvy.
2. Lehota na riešenie Projektu pre Spoluprijemcu začína plynúť dňom 01.08.2018.
3. Rozpočet Projektu bol určený na základe kalkulácie nákladov na riešenie Projektu podľa ustanovenia § 17 Zákona o organizácii podpory. Čiastka rezervovaná na poskytnutie všetkým spoluprijemcov zo strany Prijemcu predstavuje spolu celkovú čiastku **132.296,- Eur** (stotridsaťdvatisíc dvestodeväťdesiatšesť eur), pričom pre Spoluprijemcu je to suma vo výške **95.709,- Eur** (deväťdesiatpäťtisíc sedemstodeväť eur). Suma finančných prostriedkov je konečná a zahŕňa všetky náklady Spoluprijemcu spojené s riešením Projektu.
4. Finančné prostriedky na riešenie Projektu môže Prijemca poskytnúť vždy maximálne na obdobie 1 (jedného) rozpočtového roka (alebo jeho časti), v rámci ktorého sa tieto musia vyčerpať a spotrebovať na určený účel. Suma rezervovaná Spoluprijemcovi na obdobie jednotlivých rozpočtových rokov je:
 - a) 15.054,- Eur (pätnásťtisíc päťdesiatštyri eur) v roku 2018;
 - b) 32.140,- Eur (tridsaťdvatisíc stoštyridsať eur) v roku 2019;
 - c) 32.515,- Eur (tridsaťdvatisíc päťstopäťdesiat eur) v roku 2020;
 - d) 16.000,- Eur (šestnásťtisíc eur) v roku 2021.
5. Zmluvné strany sa dohodli, finančné prostriedky budú prevedené na bankový účet Spoluprijemcu uvedený v záhlaví tejto Zmluvy, a to tak, ako je to uvedené v čl. II ods. 4 tejto Zmluvy. Právo disponovať s týmto účtom môže mať po celú dobu trvania tejto Zmluvy iba konkrétny Spoluprijemca. Spoluprijemca je povinný bezodkladne písomne upovedomiť Prijemcu o akýchkoľvek zmenách týkajúcich sa ich bankového účtu uvedeného v záhlaví tejto Zmluvy.
6. Spoluprijemca zodpovedá za to, že poskytnuté finančné prostriedky budú čerpané a využívané v súlade s príslušnými všeobecne záväznými právnymi predpismi Slovenskej republiky, a to najmä v súlade so Zákonom o organizácii podpory, zákonom č. 523/2004 Z. z. o rozpočtových pravidlách verejnej správy a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov, zákonom č. 291/2002 Z. z. o štátnej pokladnici a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov a v súlade s Projektom, touto Zmluvou, Zmluvou o poskytnutí, Zásadami hospodárenia s finančnými prostriedkami, ktoré tvoria prílohu č. 2 tejto Zmluvy (ďalej len „**Zásady**“) a s pokynmi Prijemcu a Poskytovateľa.

Spolupríjemca je oprávnený použiť finančné prostriedky výlučne na účel riešenia Projektu. Ak Spolupríjemca využije poskytnuté finančné prostriedky v rozpore s ustanoveniami tejto Zmluvy alebo ich poskytne tretej strane, je povinný ich vrátiť Prijemcovi bezodkladne po doručení jeho žiadosti o vrátenie finančných prostriedkov.

8. Všetky náklady súvisiace s Projektom je Spolupríjemca povinný doložiť Prijemcovi prehľadom o výške, spôsobe a účele čerpania finančných prostriedkov vypracovaným podľa skutočných nákladov na riešenie Projektu a pokynov Prijemcu a Poskytovateľa.

III.

PRÁVA A POVINNOSTI ZMLUVNÝCH STRÁN

1. Spolupríjemca je povinný zohľadniť určenie účelu použitia finančných prostriedkov poskytnutých na riešenie Projektu podľa pokynov zodpovedného riešiteľa, ktorým je Prijemca.
2. Spolupríjemca je pri vykonávaní dohodnutých činností na riešení Projektu povinný zohľadňovať pokyny Poskytovateľa a Prijemcu.
3. Spolupríjemca je povinný odovzdať Prijemcovi výsledok svojich činností na riešení Projektu v dohodnutom rozsahu, kvalite a termíne a Prijemca je povinný toto plnenie prevziať, ak zodpovedá dohodnutému rozsahu a kvalite.
4. Spolupríjemca je povinný postupovať pri riešení svojich častí Projektu s náležitou odbornou starostlivosťou.
5. Spolupríjemca je povinný informovať Prijemcu alebo Poskytovateľa na ich požiadanie o stave riešenia Projektu.
6. Zmluvné strany sú povinné poskytnúť si súčinnosť pri riešení Projektu.
7. Zmluvné strany sú povinné zdržať sa akéhokoľvek konania, ktoré by mohli ohroziť riešenie Projektu.
8. V prípade, že Spolupríjemca nesplní akúkoľvek zo svojich povinností vyplývajúcich mu z tejto Zmluvy alebo akýmkoľvek iným spôsobom poruší ustanovenia tejto Zmluvy, Prijemca je oprávnený znížiť výšku pridelených finančných prostriedkov na nasledujúci rok oproti schválenému rozpočtu.

IV.

ĎALŠIE PODMIENKY

1. Vlastnícke právo k hnutelným veciam a nehnuteľnostiam zaobstaraným z poskytnutých finančných prostriedkov sa riadi § 21 ods. 2 Zákona o organizácii podpory.
2. Všetky výskumné činnosti zahŕňajúce ľudských účastníkov, ľudské embryá, tkanivá, ako aj výskumné činnosti používajúce zvieratá, musia byť v súlade s príslušnými zákonmi a všeobecne záväznými predpismi schválené príslušnými etickými komisiami.
3. Všetky zverejnenia výsledkov Projektu budú na záver zverejnenia obsahovať poznámku s nasledovným znením: „Táto práca bola podporovaná Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe zmluvy)č. APVV – 17 -0526 “. V prípade zverejnenia v anglickom jazyku bude znenie „This work was supported by the Slovak Research and Development Agency under the contract No. APVV – 17 -0526“.
4. Všetky práva k výsledku riešenia Projektu sa budú spravovať § 21 Zákona o organizácii podpory a ustanoveniami tejto Zmluvy. Ak sa na riešenie Projektu použijú iba prostriedky zo štátneho rozpočtu, práva k výsledku riešenia Projektu má iba Prijemca. Pokiaľ sa pri riešení Projektu nepoužijú iba prostriedky zo štátneho rozpočtu a dôjde k vytvoreniu diela alebo iného predmetu duševného vlastníctva (ďalej len „Predmety DV“) v zmysle príslušných právnych predpisov aj spolupôsobením Spolupríjemcu, bude nositeľom práv k týmto Predmetom DV okrem Prijímateľa aj Spolupríjemca. Zmluvné strany sa môžu dohodnúť, že Spolupríjemca na základe osobitnej zmluvy preverdie na Prijemcu všetky svoje majetkové práva k Predmetom DV. Zmluvná strana, ktorá je nositeľom práv k Predmetom DV po predchádzajúcej dohode Zmluvných strán

umožní ich využitie druhej Zmluvnej strane v čo najširšom rozsahu, a to na základe osobitnej uzatvorenej medzi Zmluvnými stranami.

5. Spolupríjemca je povinný nahradiť Prijemcovi akúkoľvek škodu, ktorá mu vznikne v súvislosti s porušením jeho povinností podľa tejto Zmluvy.

V.

TRVANIE A SKONČENIE ZMLUVY

1. Táto Zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpísania oboma Zmluvnými stranami, resp. poslednou z nich a účinnosť dňom nasledujúcim po dni jej zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv vedenom Úradom vlády SR v zmysle § 47a zákona č. 40/1964 Zb. Občianskeho zákonníka v znení neskorších predpisov.
2. Zmluvné strany sa dohodli, že táto Zmluva sa uzatvára na dobu určitú odo dňa jej účinnosti až do uplynutia lehoty na riešenie Projektu podľa čl. II tejto Zmluvy.
3. Zmluvu možno predčasne ukončiť aj:
 - a) vzájomnou písomnou dohodou Zmluvných strán, a to dňom uvedeným v takejto dohode,
 - b) písomnou výpoveďou za predpokladu, že Spolupríjemca nesplní niektorú zo svojich povinností vyplývajúcich mu z tejto Zmluvy alebo akýmkoľvek iným spôsobom poruší ustanovenia tejto Zmluvy, s výpovednou dobou 15 (pätnásť) dní, ktorá začína plynúť 1. (prvým) dňom po jej doručení Spolupríjemcovi;
 - c) písomným odstúpením za predpokladu, že Spolupríjemca nesplní niektorú zo svojich povinností vyplývajúcich mu z tejto Zmluvy alebo akýmkoľvek iným spôsobom poruší ustanovenia tejto Zmluvy, pričom účinky odstúpenia od Zmluvy nastávajú dňom doručenia odstúpenia Spolupríjemcovi.
4. Táto Zmluva zaniká aj dňom zániku Osobitnej zmluvy.
5. V prípade predčasného ukončenia Zmluvy je Prijemca oprávnený požadovať od Spolupríjemcu vrátenie všetkých už poskytnutých finančných prostriedkov.

VI.

ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

1. Zmluvu možno meniť pod sankciou neplatnosti len po vzájomnej dohode Zmluvných strán formou priebežne číslovaného písomného dodatku podpísaného oboma Zmluvnými stranami, ktorý bude vyhotovený v rovnakom počte rovnopisov ako táto Zmluva.
2. Zmluvné strany sa dohodli, že v prípade vzájomnej písomnej korešpondencie sa jej doručenie bude uskutočňovať osobne, doporučenou listovou zásielkou alebo kuriérom, emailom, príp. inou dohodnutou formou na adresu Zmluvnej strany uvedenú v záhlaví tejto Zmluvy alebo na inú oznámenú adresu. V prípade neúspešného doručenia, vrátane odmietnutia zásielky, sa deň vrátenia zásielky odosielateľovi bude považovať za deň riadneho doručenia. Korešpondencia zaslaná emailom sa považuje za doručenie najbližší nasledujúci pracovný deň.
3. Všetky práva a povinnosti vyplývajúce z tejto Zmluvy ako aj vzťahy v tejto Zmluve bližšie neupravené sa riadia príslušnými ustanoveniami Obchodného zákonníka, Zákona o organizácii podpory, Zmluvy o poskytnutí, Zásadami a ďalšími všeobecne záväznými právnymi predpismi Slovenskej republiky.
4. Ak sa preukáže, že niektoré z ustanovení tejto Zmluvy je neplatné, neúčinné alebo nevymáhateľné, nemá za to následok neplatnosť, neúčinnosť alebo nevymáhateľnosť ďalších ustanovení Zmluvy, ak je možné takéto neplatné, neúčinné alebo nevymáhateľné ustanovenie oddeliť od zvyšku Zmluvy. V takomto prípade sa Zmluvné strany zaväzujú bezodkladne formou dodatku alebo novej zmluvy nahradiť takéto neplatné, neúčinné alebo nevymáhateľné ustanovenie novým tak, aby bol zachovaný účel sledovaný príslušným neplatným, neúčinným či nevymáhateľným ustanovením v čase jeho prijatia, resp. uzavretia tejto Zmluvy. Do

čas uzatvorenia dodatku platia príslušné zákonné ustanovenia svojim účelom a zmyslom čo najbližšie neplatnému či neúčinnému ustanoveniu.

5. Zmluvné strany sa zaväzujú zachovávať mlčanlivosť o podmienkach spolupráce podľa tejto Zmluvy, ako aj o všetkých skutočnostiach týkajúcich sa druhej Zmluvnej strany (najmä, nie však výlučne obchodnej povahy), ktoré im boli sprístupnené počas trvania tejto Zmluvy, alebo ktoré sa im stali iným spôsobom známe. Povinnosť mlčanlivosti trvá aj po skončení tejto Zmluvy bez časového obmedzenia.
6. Zmluvné strany sa týmto zaväzujú, že vynaložia všetko úsilie, ktoré je od nich možné spravodlivo požadovať, aby došlo k urovnaniu všetkých sporov, rozporov alebo nárokov vzniknutých medzi nimi z tejto Zmluvy a v súvislosti s ňou zmierom, vrátane sporu o jej platnosť, výklad alebo zrušenie, zmierom, a až následne bude riešený pred príslušným súdom Slovenskej republiky.
7. Zmluvné strany berú na vedomie, že pri realizácii tejto Zmluvy budú spracovávať osobné údaje fyzických osôb spolupracujúcich pri jej realizácii (predovšetkým zamestnancov Zmluvných strán) a zaväzujú sa uskutočňovať takéto spracúvanie osobných údajov v súlade s aktuálne platnými a účinnými predpismi na úseku ochrany osobných údajov, najmä s Nariadením EP a Rady (EÚ) 2016/679 z 27. apríla 2016 o ochrane fyzických osôb pri spracúvaní osobných údajov a o voľnom pohybe takýchto údajov, ktorým sa zrušuje smernica 95/46/ES (ďalej len „Nariadenie“) a ustanoveniami zákona č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len „Zákon“). Každá Zmluvná strana je samostatne zodpovedná za spracovanie osobných údajov, ktoré spracúva.
8. Každá zo Zmluvných strán sa zaväzuje písomne a bez zbytočného odkladu, najneskôr do 3 (troch) dní od zmeny, oznámiť druhej Zmluvnej strane všetky zmeny identifikačných údajov uvedených v záhlaví tejto Zmluvy, resp. akúkoľvek inú zmenu skutočností a právnych pomerov, ktoré by mohli mať vplyv na práva alebo záväzky vyplývajúce z tejto Zmluvy.
9. Spolupríjemca alebo osoba splnomocnená alebo poverená Spolupríjemcom, sa zaväzuje v lehote do 3 (troch) dní od zmeny v osobe štatutárneho zástupcu alebo zodpovedného riešiteľa oznámiť písomne túto skutočnosť Prijemcovi a predložiť mu relevantný doklad preukazujúci túto skutočnosť. Nesplnenie tejto povinnosti zakladá oprávnenie Prijemcu na odstúpenie od zmluvy.
10. Táto zmluva je vyhotovená v 4 (štyroch) rovnocenných vyhotoveniach, z ktorých Prijemca obdrží 3 (tri) a Spolupríjemca 1 (jedno) vyhotovenie.
11. Neoddeliteľnou súčasťou tejto Zmluvy sú nasledovné prílohy:
Príloha č. 1 - schválený návrh Projektu, vrátane jeho súčastí;
Príloha č. 2 - Zásady hospodárenia s finančnými prostriedkami počas riešenia Projektu.

Zmluvné strany vyhlasujú, že si Zmluvu pozorne prečítali, jej obsahu porozumeli a predstavuje ich skutočnú a slobodnú vôľu zbavenú akéhokoľvek omylu. Svoje prejavy vôle obsiahnuté v tejto Zmluve Zmluvné strany považujú za určité a zrozumiteľné, vyjadrené nie v tiesni a za nápadne nevýhodných podmienok. Zmluvné strany na znak svojho súhlasu s obsahom Zmluvy túto Zmluvu vlastnoručne podpísali:

v Bratislave dňa 8.11. 2018

v Bratislave dňa 8.11. 2018

Príjemca:



MEDIEX GROUP ACADEMY n.o.
MUDr. Pavol Janega, PhD., riaditeľ

Spolupríjemca:



Univerzita Komenského v Bratislave
prof. RNDr. Karol Mičieta, PhD., rektor UK

Závazná osnova pre aplikovaný výskum a vývoj

Maximálny rozsah záväznej osnovy je 20 strán

Názov projektu	Využitie mezenchymálnych kmeňových buniek v kombinácii s ďalšími podpornými biologickými postupmi v liečbe chronického diabetického vredu
Zodpovedný riešiteľ	MUDr. Pavol Janega, PhD.
Žiadateľ	MEDIREX GROUP ACADEMY n.o.
Štatutárny/i zástupca/ovia žiadateľa	MUDr. Pavol Janega, PhD.

1. Aktuálnosť riešenia projektu a aplikovateľnosť výsledkov výskumu a postupov riešenia

- Definujte aktuálnosť cieľov projektu pre danú aplikačnú oblasť vedy a techniky v medzinárodnom meradle
- Definujte aktuálnosť navrhovaných postupov riešenia a aplikačnú úroveň očakávaných výsledkov
- Definujte ciele projektu a reálnosť ich dosiahnutia
- Opište navrhovanú metodiku riešenia projektu, opodstatnenosť jej výberu a mieru jej schopnosti splniť deklarované ciele

voľný text

↓↓↓

a) Definujte aktuálnosť cieľov projektu pre danú aplikačnú oblasť vedy a techniky v medzinárodnom meradle

Diabetes mellitus predstavuje závažné metabolické ochorenie so vysokým výskytom naprieč vekovými skupinami. Prevalencia diabetes mellitus v Slovenskej republike sa za posledných 30 rokov takmer stonásobila. Celkovo patríme v Európe ku krajinám s najvyšším výskytom tejto choroby ¹. Diabetes sa nepochybne stal významným problémom verejného zdravia 21. storočia. Už dávno nie je chorobou, ktorého hlavným problémom je udržiavanie hladiny glukózy v normálnych hodnotách. Vo svetle narastajúcej incidencie diabetu a predlžovania života diabetikov sa hlavnou hrozbou stávajú chronické komplikácie diabetu jednak svojou klinickou závažnosťou, jednak ekonomickou náročnosťou liečby. Práve preto jedným z hlavných a najdôležitejších cieľov liečby diabetu je prevencia vzniku a progresie vaskulárnych a neuropatických komplikácií.

Chronické komplikácie vznikajú v súvislosti s postihnutím cievneho riečiska pri dlhodobom neliečenej hyperglykémii. Na ich rozvoji sa však podieľa aj porucha metabolizmu lipidov, arteriálna hypertenzia, inzulínová rezistencia a obezita. Podľa patomechanizmu vzniku, postihnutého kalibru ciev a špecificity k diabetu sa delia na makrovaskulárne a mikrovaskulárne. Makrovaskulárne komplikácie sú dôsledkom akcelerácie aterosklerózy. Kardiovaskulárne riziko je u pacientov s diabetom dvojnásobne až štvornásobne vyššie v porovnaní s celkovou populáciou. Diabetická makroangiopatia predstavuje aterosklerotické postihnutie veľkých a stredných tepien (aorta, koronárne,

mozgové, renálne a končatinové tepny). Pri diabetickej mikroangiopatii vznikajú komplexné funkčné a štruktúrne zmeny predilekčne postihnutých orgánov. Medzi mikrovaskulárne komplikácie zahŕňame diabetickú nefropatiu, retinopatiu a neuropatiu. Podľa štúdie uverejnenej v roku 2010, realizovanej na 200 pacientoch s novodiagnostikovaným diabetom malo v čase diagnostiky ochorenia 10 % pacientov diabetickú nefropatiu, 6 % diabetickú retinopatiu, až 52 % diabetickú neuropatiu ². Podľa iných údajov sa mikrovaskulárne komplikácie u asymptomatických pacientov s novozisteným DM vyskytli v takmer 33 % ³.

Diabetická noha a jej komplikácie, vrátane diabetických vredov patria medzi časté komplikácie pokročilého diabetu. Diabetická noha je podľa WHO definovaná ako infekcia, ulcerácia a/alebo deštrukcia tkanív nohy v dôsledku neuropatie a/alebo ischemie. V priebehu života sa asi 15% diabetikov stretne s defektmi na nohe, pričom vznik vredu predstavuje náchylnosť k infekcii a k riziku deštrukcie tkanív. U viac ako polovice pacientov, u ktorých sa vyvinul jeden vred, sa následne rozvinie ďalší vred, z väčšiny ktorých sa stanú chronické nehojace sa vredy. Napriek pokrokom v diagnostike a liečbe diabetických komplikácií je liečba chronických vredov náročná, nie vždy úspešná a viac ako jedna tretina vedie k potrebe amputácie postihnutých končatín ⁴.

Súčasná liečebná protokoly odporúčajú štandardnú liečbu diabetických ulcerácií nohy zahrňajúcu odľahčovanie nohy, chirurgické vyčistenie rany a obnovenie prekrvenia pokožky. Randomizované kontrolované štúdie preukázali, že pokročilá biologická liečba v kombinácii so štandardnou starostlivosťou vedie k zlepšenému hojeniu diabetických ulcerácií ⁵⁻⁷. Hľadanie nových, viac efektívnych metód terapie chronických vredov je pred dôležitou úlohou súčasného výskumu.

Liečba diabetickej nohy **kmeňovými bunkami** je jednou zo sľubných potenciálnych metód ⁸. Kmeňové bunky sú schopné ovplyvniť abnormálne zmenené mechanizmy hojenia a porušenú signalizáciu buniek v diabetických ranách a podporovať hojenie. Liečba je založená na mezenchymálnych kmeňových bunkách a na predpoklade, že tieto bunky produkujú modulátory, ktoré ovplyvňujú tak zápalovú reakciu, ako aj rastové faktory pre regeneráciu tkanív. Mechanizmus účinku týchto buniek spočíva v tom, že priamo tlmi zápalové reakcie znížením sekrécie prozápalových a zvýšením produkcie protizápalových cytokínov. Mezenchymálne kmeňové bunky vylučujú niekoľko rastových faktorov a podporujú tým proliferáciu fibroblastov v rane, angiogénu a ukladania kolagénu ^{9, 10}. V súčasnosti sa uznáva aj ich antimikrobiálna aktivita ¹¹.

Autológne kmeňové bunky získané z tuku a alogénne kmeňové bunky z ľudskej pupočníkovej krvi predstavujú dva najčastejšie používané zdroje pre transplantáciu ľudských kmeňových buniek. V pupočníkovej krvi sa nachádzajú tak krvotvorné kmeňové bunky, mezenchymálne kmeňové bunky, ako aj endoteliálne kmeňové bunky. Prítomné sú tu však aj primitívne embryonálne kmeňové bunky, ktoré si uchovávajú schopnosť premeny prakticky do akéhokoľvek tkaniva. Podľa mnohých štúdií a výskumov je práve pupočníková krv jedinečným zdrojom kmeňových buniek pre regeneratívnu medicínu ¹².

Podľa databázy klinických skúšok spravovanej americkým národným inštitútom zdravia (clinicaltrials.gov) odštartovalo, prebieha alebo prebehlo viacero klinických štúdií aplikácie kmeňových buniek u pacientov s diabetes mellitus, z toho 31 štúdií sa týka priamo diabetickej nohy. Podľa metaanalýzy 6 klinických štúdií Guo et al. ¹³ konštatujú, že aplikácia kmeňových buniek signifikantne zlepšila proces hojenia a to aj pri léziách väčších ako 5 cm² a aj vo vekovej skupine nad 70 rokov. Analýza ale poukázala na viaceré limitácie, doposiaľ ani nebol vytvorený vhodný jednotný protokol odporúčanej liečby. Spoločným menovateľom realizovaných štúdií je však aplikácia

samostatných kmeňových buniek. Na základe údajov z databázy, klinické výsledky mnohých realizovaných štúdií nie sú známe.

Častejší v praxi využívaný postup v prípadoch pokročilých diabetických vredov predstavuje **larválna terapia (biologický debridement)**. Tento lokálny chirurgický debridement využíva larvy špeciálneho druhu muchy *Lucilia sericata* (Bručivka zelená), ktoré sa uplatňujú pri čistení rán s hojnou sekréciou. Sterilita lariev je zabezpečovaná dezinfekciou mušich vajíčok, pestovaním lariev na sterilnom výživovom médiu a transportom v špeciálnom kontajneri ¹⁴.

Larvy Bzučivky zelenej nie sú schopné rozkladať živé bunky, preto presne kopírujú hranice živého a mŕtveho tkaniva. Produkujú molekuly, ktoré sú základom proteolytickej, antimikrobiálnej a rast podporujúcej aktivity larválnej terapie. Vylučovaná zmes tráviacich molekúl je komplexná a synergická. Fyzické pohyby samotných červov tiež prispievajú k debridementu, rozrušeniu nekrotického tkaniva a pomáhajú enzýmom získať prístup k hlbšiemu tkanivu. Zničia aj väčšinu patogénnych baktérií odolných na antibiotiká. Predpokladá sa účinnosť larválnej terapie aj v liečbe neuropatických vredov. Pravdepodobný je súvis so zvýšenou perfúziou kyslíkom, zrýchlenou granuláciou, bunkovou proliferáciou, migráciou fibroblastov a remodeláciou matrix ¹⁴.

Larválna terapia sa dnes používa často ako posledná pomoc (ako alternatíva k amputácii). Viaceré štúdie však odporúčajú, aby bola použitá už skôr v priebehu liečby. Predpokladom sú najmä jej priaznivé účinky pri komplikovaných vredoch v porovnaní s konzervatívnou liečbou. V doteraz realizovaných štúdiách rany liečené larválnou terapiou zmenšili ich veľkosť, pripravili ich na uzavretie rýchlejšie ako bežne liečené rany. Celková rýchlosť uzavretia rán však nebola významne vyššia ako pri štandardnej liečbe ¹⁵. Teoreticky je možné predpokladať synergický efekt použitia týchto dvoch biologických liečebných metód. Predpokladáme, že práve kombinácia biologický debridementu a aplikácie mezenchymálnych kmeňových buniek by mohlo prispieť k rýchlejšiemu uzavretiu rán.

Vznik diabetickej nohy je sprevádzaný významnými zmenami mikrobiómu v okolí postihnutého miesta. Chronické vredy sú charakteristické vzostupom bakteriálnej diverzity vrátane vyššieho podielu anaeróbných baktérií. Práve mikrobiálna kontaminácia často predlžuje reparáciu vyžaduje opakovanú antibiotickú liečbu, sprevádzanú vznikom rezistencie. Pochopenie zmien mikrobiómu v progresii diabetického vředu a jeho ovplyvnenie predstavuje preto perspektívnu oblasť výskumu nových terapeutických metód ¹⁶.

Bakteriofágy sú vírusy baktérií a vďaka rozvoju biotechnológií sa stávajú možnou alternatívou k antibiotikám v ére narastajúcich prípadov úmrť v dôsledku nozokomiálnych infekcií ¹⁷, ba až „pan-drug“ resp. všeliekových infekcií ¹⁸. Využitie bakteriofágov pri liečbe bakteriálnych infekcií sa označuje ako **fágová terapia**. Predovšetkým v eliminácii bakteriálnych patogénov v potravinárskom priemysle bola preukázaná ich účinnosť ¹⁹. Avšak zdokumentované sú aj aplikácie tzv. fágových koktejlů u ľudí pri liečbe kožných infekcií so sľubnými výsledkami ²⁰. Fágová terapia môže predstavovať zaujímavý podporný mechanizmus pri liečbe diabetickej nohy.

V plánovanej klinickej štúdii predpokladáme podporný efekt fágovej terapie chrániacej pred bakteriálnou infekciou popri regeneračnom efekte kmeňových buniek. Takáto terapia doposiaľ nebola testovaná na úrovni klinických skúšok. Jediná známa klinická štúdia hodnotiaca fágovú terapiu pri diabetickej nohe je zatiaľ len v štádiu prípravy ²¹.

b) Definujte aktuálnosť navrhovaných postupov riešenia a aplikačnú úroveň očakávaných výsledkov

Predložený projekt má za cieľ realizovať klinickú štúdiu a posúdiť možnosti využitia terapie kmeňovými bunkami v kombinácii s inými formami biologickej liečby v terapii komplikácie diabetes mellitus.

Unikátnosťou v porovnaní s inými štúdiami je práve kombinácia 2 inovatívnych terapeutických metód. Predpokladáme, že práve synergický efekt viacerých foriem biologickej liečby môže pozitívne ovplyvniť efektivitu a účinnosť liečby a môže mať pozitívne dôsledky pre pacienta. Predložený projekt vychádza z aktuálneho vedeckého poznania v oblasti použitia kmeňových buniek v terapii chorôb. Nadväzuje na klinické štúdie, ktoré boli realizované v poslednom čase a zohľadňuje ich závery.

Úspešné riešenie projektu môže mať priamy dopad pre pacientov s diabetickým vredom. Jedným z cieľov realizovanej klinickej štúdie bude príprava odporúčaní pre liečbu diabetického vredu v súlade s novými vedeckými poznatkami.

c) Definujte ciele projektu a reálnosť ich dosiahnutia

Hlavným cieľom projektu je :

- overiť možnosti použitia kmeňových buniek (bezpečnosť a účinnosť liečby) v liečbe chronického diabetického vredu v kombinácii s ďalšími liečebnými postupmi s ohľadom na rôzny stupeň poškodenia.

Práve kombinácia rôznych foriem biologickej liečby (liečba kmeňovými bunkami, biologická liečba larválnou terapiou, fágová terapia) zasahujúcich na rôznej úrovni procesov hojenia môže prispieť k zvýšeniu efektivity biologickej liečby a zlepšiť tým klinický stav pacienta.

Vedľajším cieľom projektu je

- príprava odporúčaní pre liečbu diabetického vredu v súlade s novými poznatkami a experimentálnymi metodikami.
- navrhnutie novej metodiku monitoringu procesu hojenia na báze metagenomických analýz a pomocou nich doplniť klinický obraz pri monitoringu priebehu liečby u pacientov. Budeme tak schopný detailne a objektívne popísať zmeny mikrobiálneho prostredia rany vplyvom rozdielnych prístupov pri terapii.
- charakterizácia použitých fágových koktejlových prípravkov pomocou celogenómovej analýzy.

Realizácia cieľov projektu vychádza zo spolupráce medzi klinickými (Nemocničná, a.s.) a vedeckými pracoviskami (Medirex group academy, n.o., Univerzitný vedecký park Univerzity Komenského), ktoré majú bohaté skúsenosti s diagnostikou a terapiou pacientov s komplikáciami diabetu a s realizáciou vedeckých projektov podobného zamerania.

Nemocničná, a.s. realizovala v roku 2017 úspešne prípadovú pilotnú štúdiu u 5 pacientov s cieľom overiť realizovateľnosť klinickej štúdie. Predbežné výsledky preukázali, že priemerný čas granulačnej odpovede po podaní kmeňových buniek bol 4 týždne , kompletná gratulačná odpoveď (> ako 75% rozsahu lézie) sa dosiahla u všetkých 5 pacientov, kompletné uzavretie defektu je zatiaľ pozorované u 3 pacientov, priemerný čas dosiahnutia tohto efektu bol 12 týždňov.

Metodiky plánované v projekte sú na týchto pracoviskách bežne používané vo vedecko výskumnej a diagnostickej praxi, alebo ich zavedenie je na týchto pracoviskách dlhodobu plánované. Realizácia klinickej štúdie v stanovenom horizonte predloženého projektu je preto uskutočniteľná.

d) Opíšte navrhovanú metodiku riešenia projektu, opodstatnenosť jej výberu a mieru jej schopnosti splniť deklarované ciele

Predložený projekt si kladie za cieľ overiť možnosti použitia kmeňových buniek v liečbe chronického diabetického vredu v kombinácii s ďalšími liečebnými postupmi (biologická liečba larválnou terapiou, fágová terapia) s ohľadom na rôzny stupeň poškodenia.

Vedecká hypotéza

Predpokladáme, že práve kombinácia rôznych foriem biologickej liečby zasahujúcich na rôznej úrovni procesov hojenia môže prispieť k zvýšeniu efektivity biologickej liečby a zlepšiť klinický stav pacienta a rýchlosť uzavretia diabetického vredu.

Dizajn štúdie:

Pacienti (celkovo predpokladáme zaradenie max. 50-60 pacientov) budú po predchádzajúcom informovanom súhlase zaradení do 2 referenčných a 4 experimentálnych skupín.

Referenčné skupiny:

- 1 . Skupina so štandardnou liečbou
- 2 . Skupina s aplikáciou larválnej terapie

Experimentálne skupiny:

- 1 . Skupina s aplikáciou mezenchymálnych kmeňových buniek
- 2 . Skupina s aplikáciou mezenchymálnych kmeňových buniek a larválnou terapiou
- 3 . Skupina s aplikáciou mezenchymálnych kmeňových buniek a fágovou terapiou
- 4 . Skupina s aplikáciou mezenchymálnych kmeňových buniek, larválnou a fágovou terapiou súčasne

Inklúzne kritériá:

- Vek subjektu 18-80 rokov
- Diabetes mellitus typu 1 alebo 2 s diagnózou diabetickej ulcerácie.
- Jedinci ktorí poskytli písomný súhlas k účasti v štúdiu

Exklúzne kritériá:

- Diabetická retinopatia
- Anamnéza novotvaru alebo hematologického ochorenia
- Nekontrolovaná hypertenzia (nad 180/110)
- Závažná srdcová nedostatočnosť alebo ejekčná frakcia pod 30%
- Hlboká venozná trombóza v priebehu posledných 3 mesiacov
- Aktívna bakteriálna infekcia
- Body mass index nad 35kg/m²
- Cievná mozgová príhoda alebo infarkt myokardu v priebehu posledných 3 mesiacov

Priebeh štúdie:

Po zaradení a podpísaní informovaného súhlasu budú vykonané základné vyšetrenia: rutinné testy krvi a moču, vyhodnotenie funkcie pečene a obličiek, analýza krvných lipidov, glykémia nalačno, glykovaný hemoglobín. Vyšetrené bude očné pozadie na vylúčenie diabetickej retinopatie. Spraví sa digitálna fotografia s vysokým rozlíšením každej rany s priloženým pravítkom.

Subjekt bude vyzvaný, aby vyplnil dotazníky: WHO quality of life (dotazník o kvalite života), TRIM-D (hodnotenie vplyvu liečby) a WOUND-QoL (dotazník týkajúci sa rany). Vykonávať sa bude nadväzujúca štúdia obsahujúca všetky vyššie uvedené testy a dotazníky a to po 2 a po 6 mesiacoch od druhej aplikácie / resp. po podaní terapie.

Ako **štandardná liečba** bude realizované chirurgické čistenie rany, obnovenie prekrvenia pokožky, s odporúčaním odľahčovania nohy. V prípade infekcie bude aplikovaná antibiotická liečba.

Mezenchymálne kmeňové bunky budú pacientom aplikované ako dve liečebné dávky vo forme niekoľkých injekcií do rany a do bezprostrednej oblasti rany. Interval medzi dvoma podaniami je jeden týždeň. V priebehu každej liečby sa podávajú bunky v objeme 2.5 ml a počte buniek 2×10^8 podávajú injekčne. Počet injekcií (20 – 60) určuje chirurg v závislosti na celkovej veľkosti rany. Počas a po podaní sa sledujú vitálne funkcie pacienta.

Použité kmeňové bunky pochádzajú z pupočnikovej krvi, ktorá sa odoberá tehotným prvorodičkám, ktorým sa vykonáva cisársky rez. Vzorky buniek sú spracované do 4 hodín po odbere. Tehotné darkyne sú testované na prenosné choroby HBV, HCV, HIV a syfilis, CMV. Izolované bunky sa kultivujú, aby sa otestovali na baktérie, huby, endotoxíny.

Fágový prípravok bude aplikovaný vo forme sterilného aerosolového prípravku na povrch rany a následne ambulantne v mesačných intervaloch. Skupina s fágovou terapiou bude zaradená do štúdie po získaní súhlasu príslušného schvaľovacieho orgánu.

Larválna terapia bude pacientom aplikovaná do rany v klietkovom obvaze /5-8 lariev na cm²/, ponechané v rane 48-72 hodín. Aplikácia 1-2x týždenne po dobu 14 dní

Koncový bod:

Sledovanie subjektov bude prebiehať po dobu jedného roka za účelom posúdenia účinnosti a bezpečnosti štúdie

Vyhodnotenie účinnosti liečby a bezpečnosti

U každého pacienta sa vykoná rutinné vyšetrenia krvi a moču, posúdenie funkcie pečene a obličiek, analýza hladiny lipidov v krvi, test HbA1c a analýza hladiny glukózy v krvnej plazme nalačno

- pred liečbou a následne
- po 3 mesiacoch po druhej aplikácii / resp. po podaní terapie.
- po 6 mesiacoch po druhej aplikácii / resp. po podaní terapie.
- po 1 roku
- a následne každý rok (po dobu 48 mesiacov)

Meranie rozmerov rany sa bude vykonávať pri každom kontrolnom vyšetrení. Pri každej návšteve sa spraví digitálna fotografia s vysokým rozlíšením o každej rane s pravítkom priloženým k rane. Posudzuje sa zmena množstva nekrotického tkaniva, granulačného tkaniva, veľkosti plochy povrchu rany a dĺžka času do zhojenia rany. Okolie rany, najväčšia šírka a najväčšia dĺžka budú sledované digitálne s cieľom zistenia rozmerov rany pomocou softvéru WoundMatrix. Digitálne sledovanie rán softvérom WoundMatrix je reprodukovateľné a presné s akceptovateľnými odchýlkami

22

Súčasne bude sledovaný zdravotný stav a kvalita života pacienta a potreba použitia antibiotickej liečby.

Hodnotenie zmien mikrobiómu

Budeme vykonávať mikrobiómovú analýzu pomocou genomických metód. Na mikrobiómový monitoring budú použité povrchové stery sterilnými vatovými tyčinkami. Stery budú robené pred terapiou, týždeň po aplikácii terapie a v mesačných intervaloch po aplikácii terapie. Z nich bude izolovaná DNA a pripravené PCR produkty pre bakteriálny gén pre 16S podjednotku rRNA a pre eukaryotický ITS medzigénový región rDNA klastra. Tieto PCR produkty budú spracované do NGS

sekvenačnej knižnice. V skupinách budú tieto analyzované pomocou masívnej paralelného sekvenovania na prístroji Illumina MiSeq a bioinformaticky spracované a vyhodnotené

Referencie

1. European health for all database (HFA-DB). 2016, WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark.
2. Heydari, I., Radi, V., Razmjou, S., et al., *Chronic complications of diabetes mellitus in newly diagnosed patients*. International Journal of Diabetes Mellitus, 2010. **2**(1): p. 61-3.
3. Gupta, A., Gupta, A.K., and Singh, T.P., *Occurrence of complications in newly diagnosed type 2 diabetes patients: a hospital based study*. J Indian Med Assoc, 2013. **111**(4): p. 245-7.
4. Margolis, D.J., Allen-Taylor, L., Hoffstad, O., et al., *Diabetic Neuropathic Foot Ulcers*. The association of wound size, wound duration, and wound grade on healing, 2002. **25**(10): p. 1835-9.
5. Alexiadou, K. and Doupis, J., *Management of diabetic foot ulcers*. Diabetes Ther, 2012. **3**(1): p. 4.
6. Yazdanpanah, L., Nasiri, M., and Adarvishi, S., *Literature review on the management of diabetic foot ulcer*. World J Diabetes, 2015. **6**(1): p. 37-53.
7. Bolton, L.L., *Quality Randomized Clinical Trials of Topical Diabetic Foot Ulcer Healing Agents*. Adv Wound Care (New Rochelle), 2016. **5**(3): p. 137-47.
8. Blumberg, S.N., Berger, A., Hwang, L., et al., *The role of stem cells in the treatment of diabetic foot ulcers*. Diabetes Res Clin Pract, 2012. **96**(1): p. 1-9.
9. Wu, Q., Chen, B., and Liang, Z., *Mesenchymal Stem Cells as a Prospective Therapy for the Diabetic Foot*. Stem Cells Int, 2016. **2016**: p. 4612167.
10. Leyla Turker, S. and Isil, A., *Challenge of Mesenchymal Stem Cells Against Diabetic Foot Ulcer*. Current Stem Cell Research & Therapy, 2015. **10**(6): p. 530-4.
11. Alcayaga-Miranda, F., Cuenca, J., and Khoury, M., *Antimicrobial Activity of Mesenchymal Stem Cells: Current Status and New Perspectives of Antimicrobial Peptide-Based Therapies*. Front Immunol, 2017. **8**: p. 339.
12. Weiss, M.L. and Troyer, D.L., *Stem cells in the umbilical cord*. Stem Cell Rev, 2006. **2**(2): p. 155-62.
13. Guo, J., Dardik, A., Fang, K., et al., *Meta-analysis on the treatment of diabetic foot ulcers with autologous stem cells*. Stem Cell Res Ther, 2017. **8**(1): p. 228.
14. Sun, X., Jiang, K., Chen, J., et al., *A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers*. Int J Infect Dis, 2014. **25**: p. 32-7.
15. Dumville, J.C., Worthy, G., Bland, J.M., et al., *Larval therapy for leg ulcers (VenUS II): randomised controlled trial*. BMJ, 2009. **338**: p. b773.
16. Gardner, S.E., Hillis, S.L., Heilmann, K., et al., *The neuropathic diabetic foot ulcer microbiome is associated with clinical factors*. Diabetes, 2013. **62**(3): p. 923-30.
17. Leverentz, B., Conway, W.S., Camp, M.J., et al., *Biocontrol of Listeria monocytogenes on fresh-cut produce by treatment with lytic bacteriophages and a bacteriocin*. Appl Environ Microbiol, 2003. **69**(8): p. 4519-26.
18. McGann, P., Snesrud, E., Maybank, R., et al., *Escherichia coli Harboring mcr-1 and blaCTX-M on a Novel IncF Plasmid: First Report of mcr-1 in the United States*. Antimicrob Agents Chemother, 2016. **60**(7): p. 4420-1.
19. Otawa, K., Hirakata, Y., Kaku, M., et al., *Bacteriophage control of vancomycin-resistant enterococci in cattle compost*. J Appl Microbiol, 2012. **113**(3): p. 499-507.
20. Villarroel, J., Larsen, M.V., Kilstrup, M., et al., *Metagenomic Analysis of Therapeutic PYO Phage Cocktails from 1997 to 2014*. Viruses, 2017. **9**(11).
21. Nîmes, C.H.U.d. and Pharma, P., *Standard Treatment Associated With Phage Therapy Versus Placebo for Diabetic Foot Ulcers Infected by S. Aureus*. 2018, <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664740>.
22. Quan, S.Y., Lazarus, G.S., Kohli, A.R., et al., *Digital imaging of wounds: are measurements reproducible among observers?* Int J Low Extrem Wounds, 2007. **6**(4): p. 245-8.

2. Originálnosť a inovatívnosť projektu, význam výsledkov projektu pre danú oblasť výskumu a vývoja a miera využiteľnosti

- Charakterizujte mieru originálnosti projektu
- Charakterizujte prínosy projektu k rozvoju inovácií (nové produkty, zdokonalené produkty, nové úžitkové materiály, nové technológie, nové služby a pod.)
- Opíšte spôsob a mieru využiteľnosti deklarovaných výsledkov riešenia projektu pre žiadateľa/užívateľa v SR a v zahraničí
- Definujte mieru ekonomického prínosu (zvýšenie podielu pridanej hodnoty, úspora zdrojov, dopad na zamestnanosť, využitie domácich surovín, skvalitnenie ľudských zdrojov, ochrana životného prostredia)

voľný text

↓↓↓

a) Charakterizujte mieru originálnosti projektu

Nie sú nám známe žiadne klinické štúdie, ktoré by využívali kombinované nové prístupy pri liečbe diabetickej nohy, tak ako sú navrhnuté v predložennom projekte. Navyše v rámci realizácie projektu predpokladáme zavedenie objektívnej analýzy na monitoring liečby na báze charakterizácie mikrobiálneho zloženia.

b) Charakterizujte prínosy projektu k rozvoju inovácií (nové produkty, zdokonalené produkty, nové úžitkové materiály, nové technológie, nové služby a pod.)

Prínosy projektu:

- Návrh nových liečebných postupov pri diabetickej nohe,
- Porovnanie nových liečebných postupov na báze inovatívnych metód s očakávaným zvýšením efektivity liečby a menšími vedľajšími účinkami oproti konvenčnej terapii,
- Klinické odporúčania pri terapii diabetickej nohy,
- Efektívnejšia terapia môže v konečnom dôsledku významne znížiť náklady na liečbu pacientov s diabetickou nohou. Predpokladáme, že efektívnejšia liečba zníži potrebu amputácií nohy v prípadoch pokročilého diabetického vredu.
- Nová metóda na monitoring liečby diabetickej nohy na báze mikrobiómovej analýzy - metagenomiky,

c) Opíšte spôsob a mieru využiteľnosti deklarovaných výsledkov riešenia projektu pre žiadateľa/užívateľa v SR a v zahraničí

Spôsob a miera využitia:

- Nový liečebný postup validovaný v klinickej štúdii bude možné odporúčať v klinickom manažmente pacienta u žiadateľa.
- Podľa výsledkov štúdie je možné formulovať klinické odporúčania, ktoré môžu mať všeobecné uplatnenie,
- Nová metóda na monitoring liečby na báze mikrobiómovej analýzy bude možné univerzálne použiť aj v iných laboratóriách a aj na iné klinické jednotky.

d) Definujte mieru ekonomického prínosu (zvýšenie podielu pridanej hodnoty, úspora zdrojov, dopad na zamestnanosť, využitie domácich surovín, skvalitnenie ľudských zdrojov, ochrana životného prostredia)

Ekonomický prínos:

- Efektívna liečba môže v konečnom dôsledku viesť k zníženiu nákladov na starostlivosť o pacientov s diabetickým vredom

- Efektívna liečba komplikácií má priame socioekonomické dopady na kvalitu života pacientov s diabetes mellitus

3. Štruktúra projektu, kvalita spracovania, logická nadväznosť postupov riešenia

- Definujte harmonogram riešenia projektu s ohľadom na logickú nadväznosť postupov riešenia a na napĺňanie deklarovaných cieľov
- Opíšte adekvátnosť a aplikačno-výskumnú úroveň metód riešenia projektu
- Vysvetlite adekvátnosť navrhnutého rozpočtu projektu v kontexte finančnej náročnosti dosiahnutia cieľov
- Definujte mieru dosiahnuteľnosti a napĺňania stanovených cieľov a aplikačných výstupov pri použití opísaného postupu riešenia

voľný text

↓↓↓

a) Definujte harmonogram riešenia projektu s ohľadom na logickú nadväznosť postupov riešenia a na napĺňanie deklarovaných cieľov

Etapu 1: Nábory pacientov do klinickej štúdie

Vzhľadom na výskyt diabetickej nohy konzervatívne odhadujeme, že nábory do skupín bude ukončený v priebehu troch rokov realizácie projektu. Za nábory pacientov, informovanie pacientov a získanie informovaného súhlasu bude zodpovedná Nemocničná, a.s.

Plánované ukončenie etapy: 12/2020

Etapu 2: Aplikácia liečby

Aplikácia liečby u pacientov bude prebiehať simultánne s etapou 1 v zmysle navrhnutého protokolu klinickej štúdie. Za prípravu prípravku kmeňových buniek na aplikáciu bude zodpovedný Medirex Group Academy, n.o., za prípravu fágovej terapie bude zodpovedný UVP. Základné klinické vyšetrenie pacientov, aplikácia a sledovanie liečby bude realizovaná v zdravotníckom zariadení Nemocničná, a.s.

Plánované ukončenie etapy: 12/2021 + priebežný následný dlhodobý monitoring pacientov

Etapu 3: Výskum a vývoj metodiky monitoringu liečby na báze mikrobiómovej analýzy

Analýza mikrobiómu a vývoj metodiky monitoringu liečby na báze mikrobiómovej analýzy u pacientov bude realizovaná priebežne s etapou 2 v zmysle navrhnutého protokolu klinickej štúdie. Za realizáciu etapy bude zodpovedný UVP.

Etapu bude prebiehať v nasledujúcich podetapách:

- Etapu 3.1 Zavedenie a optimalizácia metódy
- Etapu 3.2 Testovanie na vzorkách zo štúdie, tvorba databázy výsledkov
- Etapu 3.3 Tvorba a ladenie bioinformatickej pipeline
- Etapu 3.4 Realizácia analýz vzoriek projektu

Plánované ukončenie etapy: 12/2021

Etapu 4: Analýza výsledkov štúdie

Predpokladáme, že výsledky štúdie budú analyzované a publikované v poslednom roku realizácie projektu. Analýza dlhodobého monitoringu pacientov bude prebiehať postupne aj po ukončení štúdie.

b) Opíšte adekvátnosť a aplikačno-výskumnú úroveň metód riešenia projektu

Metódy molekulárnej a bunkovej biológie obsiahnuté v tomto projekte sú časovo aktuálne a umožnia naplnenie stanovených cieľov projektu v danom čase riešenia projektu. Zvolené metódy sú dostupné a bežne používané alebo dlhodobo plánované na pracoviskách spolupriešiteľov a sú považované za dostatočne senzitivne a reprodukovateľné.

Klinická štúdia s jasnou štruktúrou predstavuje najvhodnejší spôsob overenia klinických dopadov nových spôsobov terapie. Z hľadiska aplikovateľnosti výsledkov a výstupov projektu je pomerne priamočiara. Predpokladáme návrh optimálnej terapeutickú kombinácie pri liečbe diabetickej nohy, ako aj formulovanie klinických odporúčaní pre prax. Čo sa týka vedľajšieho cieľa týkajúceho sa zavedenia mikrobiómových analýz, pre jej univerzálnosť je možné predpokladať jej širšie využitie pre nielen medicínske účely, ale aj pre rôzne environmentálne aplikácie.

c) Vysvetlite adekvátnosť navrhnutého rozpočtu projektu v kontexte finančnej náročnosti dosiahnutia cieľov

Celkový rozpočet projektu sa skladá prevažne z materiálnych nákladov potrebných k realizácii jednotlivých aktivít. V predkladanom rozpočte predpokladáme s účasťou spolupriešiteľov na domácich a zahraničných vedeckých sympóziách a s poplatkami na publikovanie výsledkov v odborných vedeckých časopisoch. Nepriame náklady na riešenie projektu tvoria 20%. Projekt nebude počas realizácie produkovať zisk.

Rozpočet Medirex Group Academy, n.o.

Mzdy a poistenie:

Preplácanie časti miezd a súvisiaceho poistenia priamo súvisiacich s riešením projektu

Materiálové náklady:

Náklady na kúpu prípravkov kmeňových buniek aplikovateľných u pacienta, náklady na laboratórny materiál potrebný na prípravu prípravku prípravku na použitie, resp. jeho prípadné testovanie.

Náklady: 2.400,- EUR / 1 pacienta

Nepriame náklady

Náklady spojené s riadením, administráciou projektu a ďalšie náklady projektu

Rozpočet Univerzita Komenského, Univerzitný vedecký park

Mzdy a poistenie:

Mzdové výdavky na základe dohody o práci vykonávanej mimo pracovného pomeru pri plnení úloh projektu.

Materiálové náklady:

Využitie fágovej terapie – v materiálových nákladoch sú zahrnuté fágové koktejlové prípravky.

Zavedenie, optimalizácia mikrobiómovej analýzy a realizácia monitorovacích analýz – na mikrobiómovú analýzu budú použité metódy molekulárnej biológie, presnejšie masívne paralelné sekvenovanie na prístrojoch spoločnosti Illumina. Zo sterov bude pomocou kitov na báze silikátových centrifugačných kolóniek izolovaná DNA. Tá bude pomocou sady primerov a indexov v duálnej PCR pripravená ako templát na masívne

paralelné sekvenovanie a to so zacielením na variabilnú oblasť V3-V4 génu pre 16S rRNA podjednotku ribozómu, ktorá umožňuje rodovú a druhovú diskrimináciu baktérií. Okrem toho pripravíme aj duálny systém na ITS medzigénovú oblasť rDNA klastra pre analýzu prítomných eukaryotov. PCR produkty najprv preveríme pomocou elektroforézy a následne budú šablóny použité do prípravy finálnych poolov na sekvenovanie. Na tento účel budeme objednávať PCR kity a vlastné navrhnuté oligonukleotidy. Predpokladáme multiplexovanie aspoň 12 vzoriek do jedného behu. Budeme využívať sekvenačnú chémiu Illumina MiSeq Reagent kit vo verzii 3 pre 600 cyklov, pretože potrebujeme získať čo najdlhšie čítania. V prípade väčšieho počtu vzoriek na spracovanie použijeme výkonnejší prístroj Illumina NextSeq 500 a príslušnú chémiu.

Pri realizácii projektu budeme spotrebovať aj bežný spotrebný materiál ako rukavice, špičky, plastové jednorázové skúmavky, stojany na skúmavky, manuálne pipety, základné chemikálie, Kity na izoláciu RNA a DNA, Oligonukleotidy, Kity na prípravu NGS knižníc, Sekvenačné kity, Základné laboratórne chemikálie.

Služby:

Formou služby budeme realizovať definovanie a zostavenie analytickej pipeline na kontrolu kvality dát, filtrovanie kvalitných čítaní, identifikáciu prekryvov čítaní, identifikáciu taxónov podľa dostupných databáz a vizualizáciu výsledkov podľa príslušných nástrojov. Pipeline bude testovaná a optimalizovaná pilotnými analýzami a upravená do podoby pre monitoring vzoriek. Následne budú vzorky získané v rámci implementácie projektu analyzované touto pipeline.

Cestovné:

Výstupy budú prezentované formou aktívnej posterovej alebo prednáškovej účasti na domácich ako aj zahraničných podujatiach z oblasti molekulárnej biológie či biomedicíny, čo predstavuje cestovné náklady projektu.

Rozpočet Nemocničná, a.s.

Mzdy a poistenie:

Preplácanie časti miezd a súvisiaceho poistenia priamo súvisiacich s riešením projektu

Materiálové náklady:

špecializovaný zdravotnícky materiál použitý na poskytnutie zdravotnej starostlivosti súvisiacej s riešením projektu, dezinfekčný roztok, rúškovací set, ihly, striekačky, hydrofilné tampóny, hydrofilné obvazy, hydrofilné štvorce, fyziologický roztok, antiseptický roztok, sterilné chirurgické nástroje sterilné rukavice, larvy, biovrecká na larvy

Nepriame náklady

Náklady spojené s riadením, administráciou projektu a ďalšie náklady projektu

d) Definujte mieru dosiahnuteľnosti a napĺňania stanovených cieľov a aplikačných výstupov pri použití opísaného postupu riešenia

Hlavné ciele projektu, overiť možnosti použitia kmeňových buniek v liečbe chronického diabetického vredu v kombinácii s ďalšími liečebnými postupmi

- Nemocničná, a.s. realizovala v roku 2017 úspešne prípadovú pilotnú štúdiu u 5 pacientov s cieľom overiť realizovateľnosť klinickej štúdie.

- Štúdia je vzhľadom na skúsenosti žiadateľov s týmto typom projektu realizovateľná v stanovenom horizonte riešenia projektu.

Vedľajšie ciele projektu, navrhnutie novej metodiku monitoringu procesu hojenia na báze metagenomických analýz a charakterizácia použitých fágových koktejlových prípravkov

- Štúdia je vzhľadom na praktické skúsenosti UVP s týmto typom analýz realizovateľná v stanovenom horizonte riešenia projektu.

4. Odborné predpoklady zodpovedného riešiteľa (v kontexte údajov uvedených v Žiadosti časť VV-A4)

- Charakterizujte maximálne 5 najdôležitejších výstupov aplikačného výskumu zodpovedného riešiteľa za posledných 5 rokov; uveďte ich dôležitosť na národnej a medzinárodnej úrovni
- Charakterizujte 3 najdôležitejšie projekty realizované zodpovedným riešiteľom za posledných 5 rokov v štruktúre informácií: názov projektu, grantová schéma, roky riešenia, rozpočet projektu, pozícia zodpovedného riešiteľa v projekte (hlavný riešiteľ / riešiteľ), objasnenie dôležitosti výstupov projektu v národnom aj medzinárodnom kontexte
- Opíšte osobnosť zodpovedného riešiteľa pôsobiaceho v danej oblasti aplikovaného výskumu alebo experimentálneho vývoja a aplikácie jeho výskumných riešení
- Charakterizujte úroveň uznania zodpovedného riešiteľa v aplikačnej oblasti výskumu (medzinárodná, európska, národná úroveň)

voľný text

↓↓↓

MUDr. Pavol Janega, PhD. je vedecký pracovník s bohatými skúsenosťami s metódami molekulárnej biológie, imuno- a lektínovej histochemie, s využívaním rôznych detekčných postupov a s morfolometrickým vyhodnocovaním expresií rôznych markerov. Bol spoluriešiteľom viacerých grantov VEGA, APVV, grant MZ SR, gratov s podporou z Európskych štrukturálnych fondov. Je autorom a spoluautorom mnohých vedeckých publikácií s bohatým citačným ohlasom a h-indexom 11. (Scopus, 2018), s 86 publikáciami a 357 citáciami. V projekte bude ako zodpovedný riešiteľ projektu zodpovedný za koordináciu prác medzi jednotlivými riešiteľmi projektu, bude zodpovedný za spracovanie a interpretáciu výsledkov a prípravu publikačných výsledkov.

Zoznam 3 najdôležitejších riešených projektov za posledných 5 rokov

Názov projektu: ITMS 26210120041 Dobudovanie multidisciplinárneho centra pre biomedicínsky výskum – BIOMEDIRES

Grantová schéma: EU

Obdobie realizácie: 2015

Rozpočet projektu: 7.197.200 EUR

Riešiteľ: spoluriešiteľ projektu

Cieľ: Vybudovanie centra excelentného medzinárodného biomedicínskeho výskumu BIOMEDIRES s implementáciou know-how zahraničných výskumných partnerov so zameraním na oblasti výskumu v oblastiach: genetika, cytológia a histológia, epidemiológia, bioinformatika, proteomika, aparatura na výrobu sklom potiahnutých drôtov.

S následnými štúdiami:

Ladycare

Grantová schéma: vlastná Medirex Group Academy, n.o.

Obdobie realizácie: 2015-2019

Cieľ: Štúdia Lady Care sa realizuje s cieľom overenia senzitivity a špecifickosti cytologických metód prevencie a včasnej diagnostiky rakoviny krčka maternice a ochorení, ktoré jej predchádzajú.

HPVScreen

Grantová schéma: vlastná Medirex Group Academy, n.o.

Obdobie realizácie: 2017

Cieľ: Pilotná štúdia realizovaná za účelom overenia úrovne infikovanosti populácie žien vírusmi skupiny hrHPV so zameraním sa na včasnú a efektívnu diagnostiku rakoviny krčka maternice a ochorení ktoré jej predchádzajú.

Názov projektu: APVV-0016-11: Identifikácia biomarkerov asociovaných s rezistenciou na chemoterapiu u testikulárnych nádorov z germinatívnych buniek.

Grantová schéma: Grant agentúry pre podporu výskumu a vývoja

Obdobie realizácie: 2012-2015

Rozpočet projektu: 170.000,- EUR

Riešiteľ: spoluriešiteľ projektu

Ciele projektu: Validácia expresných profilov faktorov apoptózy v diagnostike a prognostike nádorov z germinatívnych buniek testes. V projekte boli uplatnené skúsenosti riešiteľského s hodnotením faktorov apoptózy v biologických procesoch a ich aktivácia v testikulárnych nádoroch z germinatívnych buniek. výsledky štúdie priniesli originálne výsledky poukazujúce na aktiváciu na kaspázach nezávislého mechanizmu apoptózy s regulačným zapojením PARP-1 proteínú a aktiváciou AIF mediovanej apoptózy v nádorových bunkách. Získané poznatky môžu nájsť uplatnenie v hodnotení prognózy nádoru ako aj v aplikácii potenciálnych nových terapeutických postupov.

Názov projektu: APVV-14-0318: Analýza mikroRNA a charakterizácia expsie vybraných proteínov v cirkadiánnom kontexte ako prognostický biomarker pre kolorektálny karcinóm

Grantová schéma: Grant agentúry pre podporu výskumu a vývoja

Obdobie realizácie: 2012-2015

Rozpočet projektu: 248.986,- EUR

Riešiteľ: spoluriešiteľ projektu

Cieľom projektu bola identifikácia prognostických biomarkerov pre pacientov s kolorektálnym karcinómom na základe analýzy exozomálnych miRNA, imunuskóre nádoru a expsie proteínov v cirkadiánnom kontexte.

5. Odborné predpoklady riešiteľského kolektívu

- Opište kompetentnosť zúčastnených riešiteľských a realizačných organizácií na riešenie predkladaného projektu
- Opište kompetentnosť jednotlivých riešiteľov na riešenie predkladaného projektu (netýka sa zodpovedného riešiteľa)
- Opište spôsob kooperácie riešiteľov a ich potenciálny prínos k úspešnému riešeniu projektu
- Opište existujúcu technickú a personálnu infraštruktúru pracovísk podieľajúcich sa na implementácii projektu
- Definujte mieru zapojenia mladých pracovníkov výskumu a vývoja do 35 rokov vrátane študentov doktorandského štúdia do riešenia projektu

voľný text

↓↓↓

MEDIREX GROUP ACADEMY n.o. je vedecko-výskumnou a vzdelávacou neziskovou organizáciou, ktorej činnosť je zameraná na oblasť vedy a výskumu v oblasti biomedicíny vo verejnom záujme a s tým súvisiaci aj podpora vzdelávania zameraná prioritne na humanitné biomedicínske smery. Vzdelávanie sa orientuje na pregraduálnu a postgraduálnu edukáciu študentov, lekárov, vysokoškolských pracovníkov v zdravotníctve, laborantov či zdravotných sestier pri zvyšovaní ich odbornej kvalifikácie a získavaní nových poznatkov. MGA je držiteľom osvedčenia o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj v zmysle § 26a zákona č. 172/2005 Z.z. o organizácii štátnej podpory výskumu a následných predpisov.

Má za sebou niekoľkoročné bohaté skúsenosti s realizáciou výskumných projektov (tak projektov financovaných z Operačného programu Výskum a vývoj – 3 úspešne zrealizované

projektu, ako aj vlastné interné projekty), kde sa primárne zameriava na výskum v oblasti biomedicíny a vývoj nových diagnostických metód a postupov v oblasti biomedicíny, zameraním na genetiku a genomiku, metabolomiku, proteomiku, diagnostiku a prevenciu onkologických a civilizačných ochorení. Cieľom je využiť výsledky výskumu v klinickej praxi, implementovať poznatky vedy a biomedicínskeho výskumu do diagnostickej a terapeutickje praxe.

Pre naplnenie cieľov spolupracuje MGA s renomovanými slovenskými vedecko-výskumnými pracovníkmi a vytvára partnerstvá s renomovanými akademickými i laboratórnymi partnermi v SR (napr. UK Bratislava, UPJŠ Košice, STU Bratislava; HPL spol. s r.o. a pod.) a v zahraničí (napr. univerzity v SRN, Francúzsku, Veľkej Británii; Labor Limbach & Kollegen, Heidelberg; MVZ für Zytologie und Molekularbiologie Frankfurt, GbR (CytoMol), Frankfurt, DE; SPADIA lab, a.s., Ostrava, ČR; ALAB Laboratória, Poľsko).

Riešiteľský kolektív za Medirex Group Academy, n.o.

MUDr. Pavol Janega, PhD. je vedecký pracovník s bohatými skúsenosťami s metódami molekulárnej biológie, imuno- a lektínovej histochemie, s využívaním rôznych detekčných postupov a s morfometrickým vyhodnocovaním expresii rôznych markerov. Je autorom a spoluautorom mnohých vedeckých publikácií s bohatým citačným ohlasom a h-indexom 11. (Scopus, 2018), s 86 publikáciami a 357 citáciami. V projekte bude ako zodpovedný riešiteľ projektu zodpovedný za koordináciu prác medzi jednotlivými riešiteľmi projektu, bude zodpovedný za spracovanie a interpretáciu výsledkov a prípravu publikačných výsledkov.

PharmDr. Adela Čorejová, PhD. je klinickým farmaceutom, v projekte sa bude podieľať na príprave klinickej štúdie a príprave potrebných podkladov pre schvaľovacie konanie použitia príslušných experimentálnych látok. Dosiaľ publikovala 4 prác v časopisoch registrovaných v databáze Scopus.

Mgr. Iveta Gazdaricová je vedeckým pracovníkom, absolvovala štúdium molekulárnej biológie na PriF UK. V súčasnosti je študentkou doktorandského štúdia na rovnakej fakulte. V projekte bude mať na starosti zber biologických vzoriek, jeho spracovanie a koordináciu pridružených laboratórnych vyšetrení.

UVP UK – Vedecký park UK vznikol v roku 2015. Predstavuje najmodernejšiu inštitúciu pre realizáciu mnohých aspektov biomedicínskeho výskumu, najmä technológií z domény OMICS. Je vybavený najnovšou kľúčovou a podpornou infraštruktúrou pre realizáciu výskumu v oblasti Genomiky, Proteomiky, Metabolomiky, funkčných štúdií ako aj infraštruktúry pre kontrolovanú biotechnologickú produkciu. Pre projekt je kľúčovým oddelenie Genomiky pod vedením RNDr. Tomáša Szemesa, PhD. Prístrojové vybavenie vysoko aktuálny súbor prístrojov, ktoré umožňujú efektívny genomický, transkriptómový alebo metagenomický výskum. Okrem sekvenátorov Illumina MiSeq a Illumina NextSeq 500 je laboratórium vybavené prístrojmi ako real-time PCR systém Biorad CFX, Agilent Bioanalyzer 2100, Perkin Elmer LabChip EX na selekciu fragmentov, NGS pipetovací robot Hamilton Star, skúmvankové digitálnym droplet systémom Biorad, Millipore výrobnikom ultračistej vody, UV boxom pre prácu s infekčným materiálom, Eppendorf vákuovým koncentrátorom, žehličkou fólií na platne, Qubit fluorimetrom pre nukleové kyseliny ako aj bežným laboratórnym zariadením ako sú centrifúgy, váhy, vortexy a iné.

Riešiteľský kolektív za UVP:

RNDr. Tomáš Szemes, PhD. je vedúcim laboratória Genomiky UVP UK. Vo veku 37 rokov je autorom alebo spoluautorom 40 publikácií s 255 citáciami, jeho Hirschov index je 10 (podľa SCOPUS). Špecializuje aplikácie humánnej genomiky, či genomickej analýze iných organizmov s neznámym genómom a metagenomike. Je spoluautorom 1 EPO patentu v druhej národnej fáze schvaľovania, a 2 EPO prihlášok v prvej fáze udeľovania priority. Popri genomickom a bioinformatickom výskume sa jeho laboratórium venuje poskytovaniu

na výskum v oblasti biomedicíny, diagnostiku a prevenciu ochorení v klinickej praxi, výskum v klinickej praxi, diagnostike a terapeutickom

sekvenačného servisu pre vedecké skupiny, a to tak prvogeneračné Sangerovo sekvenovanie ako najnovšie aj sekvenovanie druhej generácie (next generation sequencing - NGS). Podieľal sa na vytvorení a prevádzke genomickej podjednotky v rámci národného infraštruktúrneho projektu s názvom BITCET pričom ho viedol od roku 2006. Je alebo bol zodpovedným riešiteľom alebo riešiteľom 5 APVV výskumných grantov (2 prebiehajúcich) a 2 ASFEU grantov. V projekte bude mať ako zodpovedný riešiteľ projektu za UVP na starosti koordináciu úloh súvisiacich s mikrobiómovými analýzami za pomoci masívne paralelného sekvenovania, príbežnú kontrolu výstupov a prípravu konferenčných a publikačných výstupov.

Doc. Hana Drahovská, PhD. - je významná odborníčka v molekulárnej biológii prokaryotov. V rámci výskumu sa dlhodobo zaoberá vývojom molekulárno-biologických metód na detekciu patogénov v potravinách ako aj metódami identifikácie a typizácie patogénnych baktérií. V súčasnej dobe sa venuje výskumu rodu *Cronobacter*, ktorý je príčinou závažných životohrozujúcich ochorení novorodencov. V rámci štúdia faktorov, ktoré prispievajú k preživaniu a šíreniu týchto baktérií v prostredí, identifikovala unikátny genomický ostrov termotolerancie. Predmetom jej záujmu je aj štúdium fágov infikujúcich enterobaktérie a vplyvu fágov na evolúciu hostiteľských baktérií. Bola zodpovedným riešiteľom 2 VEGA a 1 APVV a zástupcom riešiteľa za PriF UK v troch APVV, ako aj riešiteľom projektov financovaných z ERDF. Má rozsiahle skúsenosti s molekulárno-biologickými analýzami rôznych druhov baktérií a skúsenosti v práci s rekombinantnou DNA. Je úspešnou školiteľkou PhD. študentov a diplomantov a prednáša v rámci viacerých VŠ kurzov z molekulárnej biológie a bakteriológie. Pracuje ako reviewer pre časopisy *Journal of Applied Microbiology*, *Letters in Applied Microbiology*, *Folia Microbiologica*, *International Journal of Food Microbiology* a pre agentúry APVV a VEGA. Dosiaľ publikovala 50 prác v CC časopisoch s viac ako 560 citáciami (SCOPUS). Hirschov index má 13.

RNDr. Michal Kajsík, PhD. - je mladým vedeckým pracovníkom, špecialistom na molekulárnu bakteriológiu a špecializuje sa a výskum bakterifágov. Vo veku 32 rokov je autorom alebo spoluautorom 6 publikácií s 33 citáciami a Hirschov index má 3 (podľa SCOPUS). Zaoberá sa prácou s bakteriofágmi, typizáciou mikroorganizmov, pokročilými technikami rekombinácie DNA a prípravou a purifikáciou proteínov a proteínových komplexov. Bol riešiteľom viacerých APVV projektov, grantov financovaných z ERDF a grantov Univerzity Komenského. V projekte bude mať na starosti genomickú charakterizáciu fágových koktrejlov a prácu na konferenčných a publikačných výsledkoch projektu.

Mgr. Miroslav Bohmer je študentom prvého ročníka dennej formy doktorandského štúdia. Je absolventom štúdia odboru molekulárna biológia na Prírodovedeckej fakulte Univerzity Komenského. Bude mať na starosti návrh optimalizáciu a validáciu PCR metód pre mikrobiómovú analýzu.

Mgr. Mária Venghová - je doktorandkou prvého ročníka dennej formy doktorandského štúdia. Je absolventkou štúdia analytickej biochémie na Prírodovedeckej fakulte Masarykovej univerzity v Brne; vo svojej diplomovej práci sa venovala štúdiu malých interferujúcich RNA u uroteliálnom karcinóme močového mechúra. V projekte bude zodpovedná za realizáciu prípravy DNA knižníc pre mikrobiómové analýzy, keďže získala bohaté skúsenosti počas práce v rutinnom laboratóriu zameranom na NGS sekvenovanie na prístrojoch spoločnosti Illumina.

Nemocničná a.s., je prevádzkovateľom všeobecnej nemocnice Malacky, s príslušnými certifikátmi v odbore poskytovania diagnostickej liečebnej a preventívnej zdravotnej starostlivosti vo všeobecnej nemocnici v ambulanciách, lôžkovej časti a v zariadeniach spoločných vyšetrovacích zložiek a v zariadení jednodňovej zdravotnej starostlivosti. Nemocničná a.s. je od roku 2017 držiteľom osvedčenia o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj v zmysle § 26a zákona č. 172/2005 Z.z. o organizácii štátnej podpory výskumu a následných predpisov.

API

Doterajšie aktivity Nemocničnej a.s. v rámci vedecko - výskumnej činnosti boli zamerané najmä na participácii na klinických štúdiách v spolupráci s nadnárodnými farmaceutickými spoločnosťami, ako aj ďalšími inštitúciami zameranými na ochorenia kardiovaskulárneho systému /APEX/, diabetológie /DIARET/, včasnej diagnostiky rakoviny krčka maternice /LADY CARE/, včasnej diagnostike ochorení pečene /HEPACOR/. Nemocničná a.s. vytvára podmienky na kontinuálne postgraduálne vzdelávanie lekárov a iných vysokoškolsky vzdelaných zdravotníckych pracovníkov. V rámci kontinuálneho vzdelávania spolupracuje s Lekárskou komorou, klinikami Univerzitnej nemocnice Bratislava, farmaceutickým spoločnosťami a našimi lekármi. Organizujeme odborné semináre, ktoré sú zamerané najmä na kontinuálne vzdelávanie lekárov Nemocničnej a.s. ako aj lekárov v regióne.

Plánované aktivity v oblasti vedy a výskumu na nasledujúce obdobie sú zamerané najmä na včasnú diagnostiku a liečbu chronických ochorení, ktoré sú najčastejšou príčinou úmrtí v SR. Naďalej budeme pokračovať v zameraní na participácii v rámci vedecko výskumnej činnosti venovanej najmä diabetu. Pracovisko plánuje pokračovať v aplikácii najmodernejších liečebných postupov vo výskume diabetickej retinopatie a v spolupráci s MGA a ďalšími špičkovými pracoviskami začať vedecko výskumnú činnosť realizáciou kontinuálneho monitorovania pacientov s diabetom

V oblasti kontinuálneho vzdelávania pokračovať v organizácii odborných seminárov v spolupráci so špičkovými pracoviskami UN Bratislava, ako aj nadnárodných farmaceutických spoločností, naďalej podporovať kontinuálne postgraduálne vzdelávanie lekárov v spolupráci s LF UK a SZU a v oblasti publikačnej činnosti naďalej vytvárať podmienky na publikácie výsledkov najmä z aplikovaných klinických štúdií a participácii na publikovaní výsledkov klinických štúdií.

Riešiteľský kolektív za Nemocničnú, a.s.

MUDr. Jozef Lang je chirurgom v zariadení Nemocničná, a.s. s bohatými skúsenosťami v liečbe diabetickeho vredu a experimentálnu aplikáciu kmeňových buniek. Ako zodpovedný riešiteľ projektu za Nemocničnú, a.s. bude mať na starosti prípravu a informovanie pacientov, aplikáciu terapie a jej hodnotenie a interpretáciu. Bude sa taktiež podieľať na príprave konferenčných a publikačných výstupov.

MUDr. Lenka Kacvinská je diabetológom v zariadení Nemocničná, a.s. v projekte bude zodpovedná za odborné posúdenie celkového zdravotného stavu pacienta, najmä s ohľadom na posúdenia diabetes mellitus a jeho komplikácií.

MUDr. Jana Štefáničková, PhD. je oftalmológom v zariadení Nemocničná, a.s. v projekte bude zodpovedná za odborné posúdenie celkového zdravotného stavu pacienta, najmä s ohľadom na oftalmologické komplikácie diabetu. Dosiaľ publikovala 10 prác v časopisoch registrovaných v databáze Scopus s 10 citáciami. Hirschov index má 2.

MUDr. Robert Vetrák, MPH a RNDr. Katarína Vrláková sa budú v projekte podieľať na administrácii projektu, najmä s ohľadom na prípravu a manažovanie klinickej štúdie.

Riešiteľský kolektív súčasnosti zahŕňa troch riešiteľom mladších ako 35 rokov (RNDr. Michal Kajsík, PhD., Mgr. Miroslav Bohmer, Mgr. Mária Venghová), z toho dvoch doktorandov UVP (Mgr. Miroslav Bohmer, Mgr. Mária Venghová). Predpokladáme, že do riešenia prezentovaných aktivít budú zapojení aj ďalší doktorandi a diplomanti pracujúci na zúčastnených pracoviskách. Čiastkové aktivity projektu môžu byť predmetom študentského výskumu v rámci Študentskej vedeckej odbornej činnosti na Univerzite Komenského.

ZÁVÄZNÉ PODMIENKY HOSPODÁRENIA S FINANČNÝMI PROSTRIEDKAMI POČAS RIEŠENIA PROJEKTU VV 2017

Obsah

1	Všeobecné zásady.....	2
2	Štruktúra rozpočtu.....	2
3	Oprávnené náklady.....	2
4	Neoprávnené náklady	5
5	Predkladanie ročnej správy a záverečnej správy o riešení projektu	6
6	Základné princípy použitia finančných prostriedkov a ich vykazovania v RS2/ZS2.....	7
7	Oprava predloženej ročnej a záverečnej správy	8
8	Kontrola čerpania a účelnosti vynakladania finančných prostriedkov	8
9	Použitie nevyčerpaných finančných prostriedkov	8
9.1	Finančné prostriedky pridelené pred 01.08. rozpočtového roka	8
9.2	Finančné prostriedky pridelené po 01.08. rozpočtového roka	8
10	Postup pri vrátení finančných prostriedkov	9
11	Predkladanie žiadostí počas riešenia projektu	10
11.1	Zmeny rozpočtu bez povinnosti predložiť písomnú žiadosť	10
11.2	Zmeny rozpočtu s povinnosťou predložiť písomnú žiadosť	11
11.3	Žiadosť o úhradu nákladov vzťahujúcich sa k obdobiu iného rozpočtového roka	11
12	Záverečné ustanovenia.....	11

1 Všeobecné zásady

Príjemca, ktorému sa poskytnú verejné prostriedky z Agentúry na podporu výskumu a vývoja (ďalej len „agentúra“), zodpovedá za hospodárenie s nimi a súčasne je povinný pri ich používaní zachovávať hospodárnosť, efektívnosť a účinnosť ich použitia v zmysle znenia 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 o rozpočtových pravidlách“).

Poskytnutie prostriedkov štátneho rozpočtu na podporu výskumu a vývoja právnickým osobám a fyzickým osobám – podnikateľom sa považuje za štátnu pomoc podľa zákona č. 358/2015 Z. z. o úprave niektorých vzťahov v oblasti štátnej pomoci a minimálnej pomoci a o zmene a doplnení niektorých zákonov (zákon o štátnej pomoci) (ďalej len „zákon o štátnej pomoci“).

2 Štruktúra rozpočtu

Nákladová položka je položka predpokladaných nákladov uplatňovaných z agentúry v predpísanej štruktúre rozpočtu projektu:

01 Bežné priame náklady sú náklady na uskutočnenie činností preukázateľne priamo súvisiacich s riešením projektu a zahŕňajú v zmysle ustanovenia § 17 zákona č. 172/2005 Z. z.:

- 02 Mzdové náklady
- 03 Zdravotné a sociálne poistenie
- 04 Cestovné náklady
- 05 Materiál
- 06 Odpisy
- 07 Služby
- 08 Energie, vodné, stočné, komunikácie

09 Bežné nepriame náklady sú náklady na úhradu činností súvisiacich s riešením projektu, ktoré nie je možné priamo priradiť k činnostiam projektu v zmysle ustanovenia § 17 zákona č. 172/2005 Z. z.

Podpoložka nákladovej položky je konkrétny druh nákladu v rámci položky predpokladaných nákladov uplatňovaných z agentúry, potrebných na riešenie projektu. Napr. nákladová položka Materiál obsahuje podpoložky chemikálie, laboratórne pomôcky, odborná literatúra, výpočtová technika, a pod.

3 Oprávnené náklady

Za oprávnené náklady sa považujú tie, ktoré boli použité **na účel** v zmysle ustanovenia § 12 zákona č. 172/2005 Z. z., teda na podporu výskumu a vývoja v súlade so schválenou žiadosťou (riešeným projektom výskumu a vývoja).

Oprávnenosť uplatnených nákladov sa posudzuje **s ohľadom na rozpis nákladov schváleného projektu**, pričom z opisu uplatnených/deklarovaných nákladov v jednotlivých nákladových položkách v predkladanej finančnej časti ročnej/záverečnej správy je zrejmé ich hospodárne, efektívne, účinné a účelné využitie **v súvislosti s výskumnými činnosťami pri riešení projektu**.

02 Mzdové náklady

Mzdové náklady a ostatné osobné náklady (OON) sú určené **výhradne pre členov riešiteľského kolektívu** (ďalej len „ČRK“) a zodpovedajú ich účasti na riešení projektu, pričom v zmysle časti VV-A3 projektu sa členia na:

- členov riešiteľského kolektívu **menovitých** – vedeckí zamestnanci a doktorandi;
- členov riešiteľského kolektívu **ostatných** – technické a administratívne sily.

Mzdové prostriedky pre ČRK (menovitých a ostatných) je možné uplatniť ako:

1. mzdy zamestnancov prijatých podľa pracovnej zmluvy výhradne na riešenie projektu (trvalý, resp. čiastočný pracovný pomer);
2. príslušnú časť mzdy zodpovedajúcu personálnej kapacite, ktorou sa zamestnanec podieľa na riešení projektu pri zamestnancoch, ktorí nepracujú výhradne na riešení projektu;
3. náklady na základe dohôd o prácach vykonávaných mimo pracovného pomeru, ktoré boli uzatvorené v priamej súvislosti s riešením projektu v zmysle Zákonníka práce.

Akákofvek súbežná kombinácia bodov 1. až 3. u jedného zamestnanca (t. j. ČRK) nie je prípustná. Jeden ČRK môže byť v danom projekte priradený iba k jednej organizácii a v rámci nej iba k jednej pozícii (menovitý alebo ostatný).

V prípade, že sa na riešení projektu podieľajú aj doktorandi študijného programu v dennej forme, sa možnosť a spôsob odmeňovania musí riadiť všeobecne záväznými právnymi predpismi a internými predpismi organizácie, ktorá nesie plnú zodpovednosť za ich dodržiavanie.

V zmysle § 26 zákona o rozpočtových pravidlách môže príjemca/spolupríjemca náklady určené na výplatu miezd, plátov, služobných príjmov a ostatných osobných vyrovnaní vrátane náhrad plátov a miezd a cestovného vyplácaného súčasne s platom, so mzdou, výplatu odmien vyplácaných na základe dohôd o prácach vykonávaných mimo pracovného pomeru, ako aj ostatné peňažné nároky zamestnancov z pracovnoprávných vzťahov alebo z obdobných právnych vzťahov, ktoré sa vyplácajú spolu so mzdou, a s tým súvisiace odvody poisťného a príspevkov do poisťných fondov **za mesiac december uhradiť v januári nasledujúceho rozpočtového roka**. Predmetné náklady budú deklarované v predkladanej finančnej časti ročnej/záverečnej správy, s ktorou náklad vecne súvisí. Uvedené sa vzťahuje aj na náklady uvedeného charakteru uplatnené v nákladovej položke Zdravotné a sociálne poistenie, Služby a Nepriame náklady.

03 Zdravotné a sociálne poistenie

Uplatňujú sa náklady na **povinné** zdravotné a sociálne poistenie v zmysle platnej legislatívy **v súvislosti s priamymi mzdovými nákladmi a priamymi ostatnými osobnými nákladmi ČRK hradenými z agentúry** zodpovedajúce ich účasti na riešení projektu.

04 Cestovné náklady

Predstavujú náklady na tuzemské a zahraničné pracovné cesty preukázateľne priamo súvisiace s riešením projektu **viazané výhradne na menovitých ČRK a ostatných ČRK** do výšky, na ktorú vzniká nárok podľa zákona č. 283/2002 Z. z. o cestovných náhradách v znení neskorších predpisov v rozsahu:

- cestovné náklady (cestovné lístky, letenky, použitie služobného vozidla, PHM a nevyhnutné náklady na prevoz taxíkom v odôvodnených prípadoch);
- náklady na ubytovanie;
- stravné;
- preukázané potrebné vedľajšie náklady (víza, vložné, konferenčné poplatky, poistenie liečebných nákladov v zahraničí, diaľničné nálepky/poplatky a parkovné preukázateľne súvisiace s pracovnou cestou hradenou v rámci riešenia projektu, náklady na taxík v odôvodnených prípadoch, prenájom terénneho auta, a pod.).

Náklady na **tuzemské vedecké konferencie** pre **menovitých členov riešiteľského kolektívu** sú podmienené ich osobnou účasťou na konferencii.

Náklady na **zahraničné vedecké konferencie** pre **menovitých členov riešiteľského kolektívu** sú podmienené ich osobnou účasťou na konferencii vrátane prezentácie príspevku, ktorý bude zverejnený v publikácii z konferencie.

Náklady na **vedecké konferencie** (tuzemské aj zahraničné) pre **ostatných členov riešiteľského kolektívu** nie sú oprávnené.

Vreckové pre slovenských riešiteľov v rámci zahraničných pracovných ciest **nie je** oprávneným nákladom.

05 Materiál

V rámci položky je možné uplatniť náklady na materiál **priamo súvisiaci s riešením projektu**, t. j. v súlade s napĺňaním stanovených výskumných cieľov projektu. Ide najmä o náklady na prevádzkové stroje (vrátane PHM na ich prevádzku), prístroje, zariadenia, techniku a náradie; špeciálne stroje, prístroje, zariadenia, techniku a náradie; výpočtovú techniku; nákup softvéru a licencie; všeobecný materiál (kancelársky papier, toner, a pod.); špeciálny materiál (laboratórne zvieratá, krmivá, kity, a pod.); nákup kníh, časopisov, a pod.

Náklady týkajúce sa **hmotného a nehmotného investičného majetku**, t. j. kapitálových prostriedkov nie sú oprávnené.

06 Odpisy

Je možné uplatniť odpisy hmotného a nehmotného investičného majetku **priamo využívaného na riešenie projektu podľa odpisových plánov**, úmerne k dobe využívania majetku na účely projektu.

Odpisovať je možné výlučne hmotný a nehmotný investičný majetok, ktorý bol **zakúpený z iných** prostriedkov, ako z prostriedkov poskytnutých agentúrou (t. j. nebol zakúpený v rámci riešenia projektov podporených agentúrou – bežiacich, resp. ukončených), čo musí vyplývať z popisu plánovaných nákladov.

07 Služby

Predstavujú náklady priamo súvisiace s riešením projektu poskytované:

- fyzickými osobami (nie členmi riešiteľského kolektívu) na základe dohody o vykonaní práce;
- fyzickými osobami (podnikateľmi) a právnickými osobami.

Náklady na služby môžu predstavovať najmä:

- náklady na zapožičanie a opravy prístrojového vybavenia využívaného na riešenie projektu;
- náklady na prepravné a kuriérske služby;
- náklady na prenájom priestorov, ktoré slúžia na riešenie projektu;
- náklady na predplatné časopisov, licencie, prenájom fliaš, prenájom zariadení, prístup do databáz, a pod., ktorých obdobie plnenia sa vzťahuje výhradne k danému rozpočtovému roku (viď kapitolu 11.3 tohto dokumentu);
- náklady spojené so zverejnením výsledkov projektu výhradne pre odbornú verejnosť (napr. uverejnenie článku v odbornom časopise, príprava a tlač postra, poplatok zvýhodnený organizátorom konferencie za účelom zverejnenia výsledkov v publikácii z konferencie bez osobnej účasti);
- náklady súvisiace s prípravou knižnej publikácie, monografie a pod. (zalomenie, grafická úprava, jazykové korektúry, preklady, recenzie, a pod.) za účelom ich vydania a tlače v počte maximálne 101 kusov, pričom nesmú byť využívané na komerčné účely;
- náklady na patentovú ochranu výsledkov riešenia projektu a na úžitkové vzory;
- náklady na rešerš, analýzy, konzultácie a špeciálne merania;
- náklady na organizovanie konferencií (vrátane vydania a tlače zborníka pre účastníkov konferencie), seminárov a ďalších pracovných stretnutí, pričom náklady na propagáciu, popularizáciu a reklamné predmety nie sú oprávnené;

- bankové poplatky týkajúce sa správy účtu, na ktorý boli poskytnuté finančné prostriedky z agentúry v zmysle zmluvných podmienok a poplatky súvisiace s platbami na aktivity priamo sa týkajúce riešenia projektu.

08 Energie, vodné, stočné, komunikácie

Náklady na energie, vodné a stočné predstavujú priame náklady na riešenie projektu len v prípade, keď je možné **kvantifikovať ich výšku** v súvislosti s realizáciou aktivít projektu (napr. náklady na prevádzku špeciálneho prístroja, ktoré je možné presne odmerať, resp. sa dajú kvantifikovať na základe prístrojovej dokumentácie). V opačnom prípade sú súčasťou nepriamych nákladov.

Náklady na komunikácie predstavujú poštovné a komunikačné služby **priamo súvisiace s výskumnými činnosťami riešeného projektu.**

09 Bežné nepriame náklady

Nepriame náklady spojené s riešením projektu hradené z prostriedkov agentúry **nesmú prekročiť 20 % z celkových nákladov** na riešenie projektu **poskytnutých** od agentúry **v jednotlivých rozpočtových rokoch.**

Nepriame náklady majú charakter bežných nákladov, a sú to **náklady na úhradu činností súvisiacich s riešením projektu, ktoré nie je možné priamo priradiť** k činnostiam projektu výskumu a vývoja.

Nepriame náklady zahŕňajú výlučne:

- mzdové náklady a ostatné osobné náklady **obslužných** zamestnancov (nie členov riešiteľského kolektívu) vrátane nákladov na povinné zdravotné a sociálne poistenie (napr. účtovnícke a administratívne práce na projekte; brigádnikov, a pod.);
- náklady na drobný spotrebný materiál, náklady na energie, vodné, stočné a komunikácie;
- náklady na odpisy majetku príjemcu a spoluprijemcov v nadväznosti na jeho využívanie.

Nepriame náklady nie je potrebné špecifikovať v rámci predkladanej finančnej časti ročnej/záverečnej správy o riešení projektu, preukazujú sa však pri vyžiadaní pre účely kontroly alebo pri finančnej kontrole na mieste u príjemcu/spoluprijemcu.

Spolufinancovanie projektu

Spolufinancovanie predstavuje finančný príspevok, ktorý pochádza zo zdrojov iných ako poskytnutých agentúrou. Z hľadiska zdroja sa spolufinancovanie delí na verejné, súkromné alebo zahraničné. Spolufinancovanie je povinné v prípade, ak sa jedná o poskytnutie štátnej pomoci podnikateľským subjektom.

4 Neoprávnené náklady

Za neoprávnené náklady sa považujú **všetky náklady odporujúce príslušným ustanoveniam zákona č. 172/2005 Z. z., najmä však:**

- náklady na daň z pridanej hodnoty u platiteľov DPH;
- rôzne členské poplatky v domácich a zahraničných organizáciách (poplatok je možné uznať napr. v prípade, ak je to spojené s možnosťou vstupu do knižníc, príp. so zľavou na nákup odbornej literatúry a časopisov potrebných na riešenie projektu);
- poplatky za bežné školenia, kurzy a semináre (napr. jazykové, štatistické, počítačové kurzy, kurzy osobného rozvoja, a pod.);
- náklady na propagáciu, popularizáciu a na aktivity, ktoré nemajú súvis s výskumnými činnosťami projektu (napr. zriadenie webovej stránky);
- náklady na tlač monografií, knižných publikácií, učebníc, skript a pod. na komerčné účely;
- vydávanie odborných časopisov;
- náklady na pracovnú cestu, ktorá nebola uskutočnená;
- náklady spadajúce do obdobia pred začatím a/alebo po ukončení riešenia projektu;
- poistenie vozidiel a iného majetku;

- diaľničné nálepky/poplatky pre bežné využívanie organizáciou;
- poplatky za akreditáciu a koncesionárske poplatky;
- poplatky za odvoz a likvidáciu odpadu (okrem špeciálneho v súvislosti s riešením projektu);
- náklady na propagáciu, marketing, reklamu, predaj a distribúciu výrobkov a pod.;
- úroky z dlhov a ďalšie finančné záväzky nesúvisiace s riešením projektu;
- náklady na obstaranie a/alebo rekonštrukciu priestorov;
- náklady na obstaranie a/alebo obnovu kancelárskeho nábytku a vybavenie pracovných priestorov;
- náklady na realizáciu verejného obstarávania;
- náklady na opravu, údržbu a odpisy osobných motorových vozidiel bežne využívaných organizáciou;
- náklady na etickú komisiu;
- odvody do sociálneho fondu;
- odvody nad rámec povinného zákonného poistenia (sociálneho, zdravotného, doplnkového dôchodkového, a pod.);
- bankové poplatky iné, ako týkajúce sa správy účtu, na ktorý boli poskytnuté finančné prostriedky z agentúry v zmysle zmluvných podmienok a bližšie nešpecifikované bankové poplatky nesúvisiace so splnením stanovených cieľov projektu.

5 Predkladanie ročnej správy a záverečnej správy o riešení projektu

V zmysle zmluvných podmienok príjemca predkladá:

- **ročnú správu (RS)** do 31.01. nasledujúceho kalendárneho roka (resp. do 06.04. nasledujúceho kalendárneho roka v prípade poskytnutia finančných prostriedkov po 01.08.) v elektronickej forme prostredníctvom elektronického systému agentúry a v listinnej forme, podpísanej štatutárnym zástupcom, zaslanej do agentúry;
- **záverečnú správu (ZS)** do 30 kalendárnych dní odo dňa uplynutia lehoty na riešenie projektu v elektronickej forme prostredníctvom elektronického systému agentúry a v listinnej forme, podpísanej štatutárnym zástupcom, zaslanej do agentúry.

RS/ZS predkladá **len príjemca finančných prostriedkov** prostredníctvom zodpovedného riešiteľa projektu aj za spoluprijemcov. Za správnosť údajov uvedených v RS/ZS v plnej miere zodpovedá príjemca v zmysle zmluvných podmienok.

Ročná správa (RS) pozostáva z týchto častí:

- odborná časť správy – RS1;
- výstupy a prínosy projektu – VPP;
- finančná časť správy – RS2.

Záverečná správa (ZS) pozostáva z týchto častí:

- odborná časť správy – ZS1;
- výstupy a prínosy projektu – VPP;
- finančná časť správy – ZS2;
- záverečná karta projektu – ZK.

Formuláre RS1/ZS1, VPP, RS2/ZS2 a ZK je príjemca povinný vyplniť podľa pokynov agentúry a zverejneného manuálu.

Príjemca podpory vypracuje a odošle v elektronickej a listinnej forme ZS takto:

- ak ukončí riešenie projektu (vrátane jeho prípadného predĺženia) do 31.12. daného kalendárneho roka, predloží záverečnú správu vo všetkých štyroch častiach do 30 kalendárnych dní od plánovaného, resp. predĺženého termínu na ukončenie projektu;
- v prípade predĺženia lehoty na riešenie projektu do nasledujúceho roka s termínom ukončenia čerpania finančných prostriedkov k 31.12. predloží finančnú časť správy ZS2 do 31.01. nasledujúceho roka; ostatné časti záverečnej správy predloží do 30 kalendárnych dní odo dňa uplynutia posledného dňa predĺženého termínu na ukončenie projektu;

- pri predčasnom ukončení riešenia projektu predloží záverečnú správu vo všetkých štyroch častiach do 30 kalendárnych dní od termínu predčasného ukončenia;
- pri pridelení finančných prostriedkov v poslednom roku riešenia projektu po 01.08. rozpočtového roka, príjemca môže tieto čerpať do 31.03. nasledujúceho roka v zmysle ustanovenia § 8 ods. 5 zákona o rozpočtových pravidlách iba vtedy, ak podá žiadosť o predĺženie termínu na riešenie projektu v súlade s podmienkami výzvy. Záverečná správa sa v tomto prípade vypracuje podľa usmernení poskytovateľov s ohľadom na koniec lehoty na riešenie projektu.

6 Základné princípy použitia finančných prostriedkov a ich vykazovania v RS2/ZS2

Náklady uplatnené/deklarované ako čerpanie pridelených finančných prostriedkov počas riešenia projektu v rámci predkladanej finančnej časti ročnej/záverečnej správy musia byť v súlade so schváleným rozpočtom projektu (predpokladanými požiadavkami uvedenými v rozpočte projektu a rozpise predpokladaných nákladov uplatňovaných z agentúry, časť VV-C), musia súvisieť s výskumnými činnosťami riešeného projektu a byť v súlade s podmienkami vyplývajúcimi zo zmluvy a z týchto záväzných podmienok.

V predkladanej finančnej časti ročnej/záverečnej správy o riešení projektu musí z popisu uplatnených/deklarovaných nákladov v jednotlivých položkách vyplývať účelné využitie pridelených finančných prostriedkov v súvislosti s výskumnými činnosťami riešeného projektu. Uplatnené náklady majú byť zadefinované stručne, jasne a jednoznačne.

Označenie účtovných dokladov jednotlivých uplatnených nákladov v rámci predkladanej finančnej časti ročnej/záverečnej správy je nutné uvádzať jednotne v nadväznosti na účtovnú evidenciu dokladov príslušného príjemcu/spolupríjemcu.

Pri vypracovaní finančnej časti ročnej/záverečnej správy je príjemca povinný rešpektovať interné usmernenia, všeobecne záväzné právne predpisy a predpisy súvisiace s formou hospodárenia riešiteľskej inštitúcie (rozpočtová organizácia, príspevková organizácia, verejná vysoká škola, a pod.) **za súčasného dodržania podmienok stanovených agentúrou.** Agentúra odporúča zodpovednému riešiteľovi spolupracovať s ekonomickým oddelením príjemcu.

Dátum úhrady, vyúčtovania alebo obdobie deklarované v rámci vykazovania uplatnených nákladov v predkladanej finančnej časti ročnej/záverečnej správy musí korešpondovať napr. s výpisom z bankového účtu, z ktorého bola platba realizovaná, s výdavkovým pokladničným dokladom toho istého rozpočtového roka, účtovnými podkladmi k uplatnenému nákladu, a zároveň sa náklad musí týkať aktivít, činností, obstarania, a pod. súvisiacich s riešením projektu v danom rozpočtovom roku, pričom obdobie plnenia tohto nákladu musí byť do konca daného rozpočtového roka.

V prvom roku riešenia projektu je možné uplatniť náklady od termínu začiatku riešenia projektu uvedeného v zmluve do 31.12. príslušného rozpočtového roka, prípadne do 31.03. nasledujúceho rozpočtového roka, ak boli finančné prostriedky poskytnuté po 01.08. Nie je možné uplatniť náklady pred zmluvne stanoveným termínom napriek tomu, že súvisia s akciami počas riešenia projektu (napr. konferenčný poplatok uhradený pred týmto termínom viažuci sa k dátumu konferencie v rámci účinnosti zmluvy, a pod.).

V poslednom roku riešenia projektu je možné uplatniť náklady od 01.01. príslušného rozpočtového roka do konca lehoty na riešenie projektu. Nie je možné uplatniť náklady počas trvania zmluvného vzťahu v prípade, že sa **náklad týka budúceho obdobia, t. j. obdobia po ukončení zmluvného vzťahu** (napr. konferenčný poplatok uhradený počas účinnosti zmluvy viažuci sa k dátumu konania konferencie po účinnosti zmluvy, predplatné časopisov na obdobie po účinnosti zmluvy, a pod.).

Náklady súvisiace s riešením projektu je príjemca povinný uplatniť výhradne na riešenie projektu v súlade s § 19 zákona o rozpočtových pravidlách, z ktorého okrem iného vyplýva, že verejné prostriedky rozpočtované na príslušný rozpočtový rok možno použiť **na účel, na ktorý boli pre daný rozpočtový rok schválené a len do konca rozpočtového roka** s výnimkou tých verejných prostriedkov, ktorých nevyčerpané zostatky je možné použiť v nasledujúcom rozpočtovom roku.

7 Oprava predloženej ročnej a záverečnej správy

Opraviť už zaslané a štatutárnym zástupcom podpísané deklarované údaje v RS2/ZS2 je možné najneskôr do 15.04. nasledujúceho kalendárneho roka po ukončení zúčtovacieho obdobia, za ktoré sa predkladá RS2/ZS2 a súčasne pred termínom zúčtovania finančných vzťahov so štátnym rozpočtom len v prípade, ak príjemca **na základe vlastného zistenia** písomne požiada agentúru o možnosť opravy RS2/ZS2, a táto mu bude agentúrou schválená. Oprava sa môže týkať výlučne formálnych nedostatkov. Zodpovednosť za opravu predloženej RS2/ZS2 nesie príjemca.

8 Kontrola čerpania a účelnosti vynakladania finančných prostriedkov

Ak sa kontrolou zo strany agentúry zistí pochybenie v rámci predloženej RS2/ZS2, agentúra požiada príjemcu o nápravu.

Ak agentúra kontrolou vyhodnotí, že deklarované údaje v predloženej RS2/ZS2 boli uvedené v rozpore so stanovenými zmluvnými podmienkami v nadväznosti na schválený rozpočet projektu a rozpis predpokladaných nákladov, **v zmysle zmluvných podmienok vyzve príjemcu na vrátenie takto čerpaných finančných prostriedkov.**

9 Použitie nevyčerpaných finančných prostriedkov

9.1 Finančné prostriedky pridelené pred 01.08. rozpočtového roka

Finančné prostriedky, ktoré boli pridelené pred 01.08. rozpočtového roka a ktoré neboli k 31.12. daného rozpočtového roka vyčerpané/spotrebované je príjemca povinný vrátiť do štátneho rozpočtu prostredníctvom agentúry v zmysle kapitoly 10 tohto dokumentu.

V prípade, že predĺžená lehota na riešenie projektu presiahne kalendárny rok, finančné prostriedky pridelené pred 01.08. rozpočtového roka je možné čerpať maximálne do 31.12. príslušného rozpočtového roka, do ktorého spadá začiatok doby predĺženia.

9.2 Finančné prostriedky pridelené po 01.08. rozpočtového roka

Finančné prostriedky, ktoré boli pridelené po 01.08. rozpočtového roka a neboli k 31.12. rozpočtového roka vyčerpané, môžu príjemca a spolupríjemcovia čerpať v zmysle ustanovenia § 8 ods. 5 zákona o rozpočtových pravidlách do 31.03. nasledujúceho rozpočtového roka **bez súhlasu poskytovateľa**. Takto je možné použiť finančné prostriedky určené na bežné výdavky s výnimkou bežných výdavkov určených (plánovaných) na úhradu miezd, platov, služobných príjmov a ostatných osobných vyrovnaní a odmien vyplácaných na základe dohôd o prácach vykonávaných mimo pracovného pomeru.

V prípade, že časť finančných prostriedkov pridelených po 01.08. rozpočtového roka nebude vyčerpaná do 31.03. nasledujúceho kalendárneho roka, je príjemca povinný ich vrátiť do štátneho rozpočtu prostredníctvom agentúry do 13.04.

10 Postup pri vrátení finančných prostriedkov

Agentúra v zmysle zákona o rozpočtových pravidlách stanovuje nasledujúce podmienky týkajúce sa vrátenia finančných prostriedkov poskytnutých príjemcovi v rámci grantových schém agentúry:

Príjemca je povinný za seba aj za všetkých spoluprijemcov projektu **vrátiť všetky nevyčerpané (nespotrebované) finančné prostriedky** na základe predloženej ročnej správy, resp. záverečnej správy prostredníctvom agentúry do štátneho rozpočtu, a to:

- v prípade RS2 do konca februára nasledujúceho kalendárneho roka, resp. do 13.04. pri pridelení finančných prostriedkov po 01.08.;
- v prípade ZS2 do 30 kalendárnych dní po ukončení zúčtovacieho obdobia.

Ak príjemca vráti všetky nevyčerpané finančné prostriedky v tom istom roku, v ktorom ich od agentúry prijal, je povinný ich vrátiť na ten istý účet, z ktorého podporu prijal, t. j. na **výdavkový účet** agentúry č. SK48 8180 0000 0070 0011 5379.

Ak príjemca vráti všetky nevyčerpané finančné prostriedky v nasledujúcom, resp. inom roku ako ich prijal, je povinný ich vrátiť na **príjmový účet** agentúry č. SK76 8180 0000 0070 0011 5360.

Výnosy z úročených účtov je príjemca povinný vrátiť na príjmový účet agentúry č. SK76 8180 0000 0070 0011 5360 do:

- 31.03. nasledujúceho kalendárneho roka v prípade predkladania RS2, resp. do 13.04. pri pridelení finančných prostriedkov po 01.08.;
- do 30 kalendárnych dní po zúčtovanom období v prípade predkladania ZS2.

Finančné prostriedky, ktoré neboli **čerpané v súlade so zmluvou stanovenými podmienkami, pokuty, a pod.** je príjemca povinný vrátiť na základe zaslanej výzvy (listu) agentúry, resp. na základe vlastného zistenia v zmysle príslušných zmluvných podmienok projektu na **príjmový účet** agentúry č. SK76 8180 0000 0070 0011 5360, ak nie je stanovené inak.

V peňažnom styku je príjemca povinný uviesť nasledujúce symboly, resp. informácie:

Konštantný symbol (KS):

0556 – vrátenie nevyčerpaných finančných prostriedkov bežných v roku ich poskytnutia;

0557 – vrátenie nevyčerpaných finančných prostriedkov bežných z minulých rokov;

2747 – vrátenie finančných prostriedkov čerpaných nad rámec zmluvou stanovených podmienok;

0598 – vrátenie výnosov z poskytnutých finančných prostriedkov;

6348 – pokuty v zmysle zmluvných podmienok.

Variabilný symbol (VS):

Uvádza sa IČO príjemcu.

Správa pre prijímateľa:

Uvádza sa číslo projektu a názov príjemcu.

Avízo o vykonanej platbe:

Príjemca je povinný bezprostredne po vykonaní platby informovať agentúru o vykonanej platbe, t. j. o zaslaní finančných prostriedkov, a to formou avíza (zaslaného e-mailom príslušnému manažérovi projektu).

Avízo má obsahovať najmä:

- číslo projektu, ktorého sa platba týka a sumu;
- názov príjemcu;
- číslo účtu, z ktorého bola platba vykonaná;

- dôvod vykonanej platby, napr. nevyčerpané finančné prostriedky, výnosy, čerpanie nad rámec zmluvou stanovených podmienok, a pod.;
- číslo účtu, na ktorý bola platba poukázaná;
- dátum poukázania platby.

Ak bola zrealizovaná jedna **sumárna platba za viac projektov** súčasne, príjemca je povinný v avíze rozpísať výšku vrátených finančných prostriedkov podľa identifikačných čísiel všetkých projektov vo vyššie uvedenej štruktúre.

11 Predkladanie žiadostí počas riešenia projektu

Zmeny v projekte, ktoré príjemca požaduje, musia byť podané vo forme žiadosti cez elektronický systém APVV. Najneskorší termín na podanie žiadosti je buď do konca novembra (pre žiadosti, ktoré majú byť vybavené do konca príslušného roka), alebo do 30 dní pred ukončením lehoty na riešenie projektu. Lehota na podanie žiadosti je zachovaná, ak sa štatutárnym zástupcom podpísaná žiadosť v posledný deň lehoty doručí e-mailom na adresu príslušného manažéra projektu. Najčastejšie sa jedná o nasledovné zmeny v rámci projektu:

- zmena žiadateľskej/spoluriešiteľských organizácií;
- zmena zodpovedného riešiteľa;
- zmena v zozname menovitých členov riešiteľského kolektívu;
- zmena v počte hodín (t. j. riešiteľskej kapacity) menovitých členov riešiteľského kolektívu;
- zmena rozpočtu projektu, a pod.

Príjemca je povinný priebežne kontrolovať priebeh prác spojených s riešením projektu a čerpanie poskytnutých finančných prostriedkov. Pokiaľ si to realizácia projektu vyžaduje, predovšetkým v nadväznosti na harmonogram riešenia projektu a jednotlivé etapy riešenia projektu, agentúra akceptuje úpravu schváleného **sumárneho ročného rozpočtu projektu**, pričom za posledný schválený sa považuje:

- schválený rozpočet projektu vrátane rozpisu predpokladaných nákladov uplatňovaných z agentúry;
- aktualizovaný rozpočet na základe schválenej žiadosti o zmenu rozpočtu projektu.

Zmenu schváleného rozpočtu projektu v nadväznosti na harmonogram riešenia projektu a jednotlivé etapy riešenia projektu **týkajúcu sa daného rozpočtového roka** je možné vykonať v priebehu rozpočtového roka, ktorého sa zmena týka, avšak najneskôr vo vyššie uvedených termínoch.

V odôvodnených prípadoch, na základe zásadných zmien podmienok riešenia projektu, môže príjemca podať žiadosť o zmenu schváleného rozpočtu aj na viac rozpočtových rokov súčasne.

Príjemca podáva žiadosť v zmysle podmienok uvedených v kapitolách 11.2 a 11.3 tohto dokumentu **prostredníctvom elektronického systému agentúry**. Automaticky vygenerovaný dokument, po podpísaní štatutárnym zástupcom, je potrebné naskenovať a poslať e-mailom na adresu príslušného manažéra projektu. Nepožaduje sa zaslanie originálu tohto dokumentu poštou. Agentúra sa vyjadrí k predmetnej žiadosti po vyhodnotení relevantnosti požiadaviek v súvislosti s riešením projektu. **Príjemca je oprávnený použiť finančné prostriedky v zmysle požadovanej zmeny odo dňa uvedeného v písomnom stanovisku agentúry k žiadosti.**

11.1 Zmeny rozpočtu bez povinnosti predložiť písomnú žiadosť

Príjemca **nie je povinný** predložiť žiadosť pri zmene **sumárneho čerpania** finančných prostriedkov počas riešenia projektu v konkrétnom rozpočtovom roku, ak ide o:

- presuny medzi plánovanými podpoložkami v rámci jednej nákladovej položky projektu;
- navýšenie **jednotlivých** plánovaných nákladových položiek (s výnimkou mzdových prostriedkov) do výšky 5 000 €;
- navýšenie položky Zdravotné a sociálne poistenie do výšky určenej platnou legislatívou;
- navýšenie položky Nepriame náklady do výšky 20 % z celkových nákladov **poskytnutých v jednotlivých rozpočtových rokoch**, a zároveň maximálne do výšky 5 000 €;
- zaradenie novej podpoložky v rámci nákladovej položky.

Uvedené zmeny čerpania finančných prostriedkov projektu je príjemca **povinný adekvátne zdôvodniť** v predkladanej finančnej časti ročnej/záverečnej správy **s ohľadom na vynútené zmeny výskumných úloh projektu, výšku, resp. obsah nákladovej položky.**

Ak agentúra z hľadiska súvisu s výskumnou časťou riešenia projektu vyhodnotí uvedené zdôvodnenie ako neadekvátne, resp. nebude uvedené vôbec, bude považovať takto čerpané finančné prostriedky za čerpané nad rámec stanovených podmienok a vyzve príjemcu na doplnenie informácií alebo vrátenie takto čerpaných finančných prostriedkov. Uvedené sa týka aj tých nákladov, ktoré v projekte neboli plánované/schválené a agentúra ich pri kontrole čerpania finančných prostriedkov vyhodnotí ako neoprávnené.

11.2 Zmeny rozpočtu s povinnosťou predložiť písomnú žiadosť

Príjemca je **povinný predložiť žiadosť** o zmenu rozpočtu projektu spolu za príjemcu a spolupriemcov **v sumárnom rozpočte projektu** v nasledovných prípadoch:

- akékoľvek navýšenie nákladovej položky Mzdové náklady;
- navýšenie nákladových položiek Cestovné náklady, Materiál, Odpisy, Služby, Energie, vodné, stočné a komunikácie, Nepriame náklady o viac ako 5 000 €;
- doplnenie (pridanie) nových nákladových položiek rozpočtu, ktoré neboli schválené a uvedené (t. j. navýšenie „nulovej“ položky v sumárnom rozpočte);
- presun finančných prostriedkov žiadateľovi, resp. spoluriešiteľskej organizácii.

Žiadosť o zmenu plánovaného čerpania finančných prostriedkov musí vychádzať z poslednej schválenej zmeny rozpočtu projektu a má sa týkať požiadaviek na zmeny:

- aktuálneho rozpočtového roka;
- konkrétnej nákladovej položky v rámci sumárneho rozpočtu projektu v danom roku, t. j. rozpočtu príjemcu a všetkých spolupriemcov spolu.

Žiadosť musí, okrem adekvátneho zdôvodnenia, obsahovať aj **aktualizovaný rozpis** predpokladaných nákladov uplatňovaných z APVV v nadväznosti na požadovanú zmenu rozpočtu projektu. V opačnom prípade bude žiadosť zamietnutá.

11.3 Žiadosť o úhradu nákladov vzťahujúcich sa k obdobiu iného rozpočtového roka

Príjemca je **povinný predložiť žiadosť**, ak ide o:

- nákup leteniek, úhradu konferenčných poplatkov, ubytovania, a pod. vzťahujúcich sa k obdobiu nasledujúceho rozpočtového roka s uvedením zvýhodnenia úhrady vopred;
- predplatné časopisov, licencií, prenájmu, prístup do databáz, knižníc a pod., kedy obdobie ich plnenia presahuje rozpočtový rok, na ktorý boli finančné prostriedky poskytnuté.

V prípade nepredloženia žiadosti, bude takéto čerpanie finančných prostriedkov vyhodnotené ako neoprávnené.

12 Záverečné ustanovenia

Záväzné podmienky hospodárenia s finančnými prostriedkami počas riešenia projektu VV 2017 nadobúdajú platnosť a účinnosť dňom podpisu zmluvy obidvomi zmluvnými stranami.