

**ZMLUVA O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ KAPITOLY
MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY
č. 314/2019**

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

Zmluvné strany

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky

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

Štatutárny orgán:
ministerka zdravotníctva

IČO: 00165565

IBAN:
(ďalej len „poskytovateľ“)

a

Názov: Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied

Sídlo: Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava

Štatutárny orgán:
riaditeľka

IČO: 50073869

IBAN:

Osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene hlavného riešiteľa:

zodpovedná riešiteľka

(ďalej len „hlavný riešiteľ“)

a

Názov: **Národný onkologický ústav**

Sídlo: Klenová 1, 833 10 Bratislava

Štatutárny orgán:
generálny riaditeľ

medicínsky riaditeľ

IČO: 00165336

IBAN:

(ďalej len „spoluriešiteľ“)

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

Článok I

Predmet zmluvy

1. Poskytovateľ poskytuje účelovo určené finančné prostriedky na riešenie nižšie uvedeného projektu ako účelovú dotáciu (ďalej len „dotácia“) na podporu výskumu a vývoja podľa § 2 ods. 1 písm. a) zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon č. 525/2010 Z. z.“). Na základe vyhlásenej verejnej výzvy poskytovateľom uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky na predkladanie žiadostí o poskytnutie dotácie na účely výskumu a vývoja v oblasti zdravotníctva bol predložený projekt s názvom: **Markery prekrývajúce chemorezistenciu a metastázovanie kolorektálneho karcinómu - úloha aldehyddehydrogenázy a jej klinická relevancia**, ktoré patria medzi hlavné trendy okruhov translačného a aplikovaného biomedicínskeho výskumu pre nádory semenníkov, malígne lymfómy / karcinóm pankreasu, kolorektálny karcinóm/karcinóm prsníka, pľúc a prostaty.
2. Projekt má pridelené registračné číslo poskytovateľa **2019/60-BMCSAV-4** a tvorí prílohu č. 1 a prílohu č. 2 tejto zmluvy ako jej neoddeliteľnú súčasť (ďalej len „projekt“).
3. Prijímateľ sa zaväzuje zrealizovať projekt v súlade s jeho znením podľa prílohy č. 1 a prílohy č. 2 tejto zmluvy a na vlastnú zodpovednosť.
4. Celková výška nákladov na projekt predstavuje sumu vo výške **202 366,00 eur**, z toho výška finančných prostriedkov poskytnutých prijímateľom na riešenie projektu je

104 353,00 eur. Poskytovateľ sa zaväzuje na účely projektu poskytnúť prijímateľovi dotáciu v celkovej výške **98 013,00 eur** na obdobie realizácie projektu. Celkový rozpočet projektu je nemenný, s výnimkou zmien podľa čl. III bodu 4 a čl. VI tejto zmluvy.

5. Dotácia je poskytnutá zo strany poskytovateľa na obdobie od nadobudnutia platnosti a účinnosti tejto zmluvy do dátumu uvedeného v projekte, najneskôr však do 31. marca 2022, vrátane finančných prostriedkov poskytnutých po 1. auguste príslušného rozpočtového roka, na ktorých použitie sa vzťahuje ustanovenie § 8 ods. 4 a 5 zákona č. 523/2004 Z. z. o rozpočtových pravidlách verejnej správy a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon č. 523/2004 Z. z.“).
6. Podľa § 8 ods. 4 zákona č. 523/2004 Z. z., v prípade použitia kapitálových výdavkov na určený účel v nasledujúcich 2 rozpočtových rokoch po rozpočtovom roku na ktorý boli rozpočtované sa platnosť zmluvy predlžuje na obdobie do použitia týchto finančných prostriedkov a ich následného zúčtovania so štátnym rozpočtom.
7. Hlavný riešiteľ poskytuje finančné prostriedky určené pre spoluriešiteľa na základe osobitnej zmluvy o riešení projektu, resp. zmluvy o účasti na riešení projektu, prostredníctvom ktorej je zabezpečené dodržiavanie podmienok vyplývajúcich z tejto zmluvy a všeobecne záväzných právnych predpisov. Prijímateľ v plnom rozsahu zodpovedá za to, že poskytnuté finančné prostriedky budú použité v súlade s touto zmluvou, podmienkami projektu a všeobecne záväznými právnymi predpismi.

Článok II

Práva a povinnosti prijímateľa dotácie

1. Prijímateľ je zodpovedný za odborné riadenie, finančné riadenie a realizáciu celého projektu.
2. Všetka komunikácia s poskytovateľom, týkajúca sa projektu, je realizovaná prostredníctvom hlavného riešiteľa písomnou formou. Povinnosť komunikácie písomnou formou má aj spoluriešiteľ vo vzťahu k hlavnému riešiteľovi.
3. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom na realizáciu projektu prijíma výlučne hlavný riešiteľ, ktorý si sám procesne zabezpečuje transfer finančných prostriedkov alokovaných pre spoluriešiteľa v súlade s prílohou č. 2 tejto zmluvy.
4. Výlučne hlavný riešiteľ bezodkladne informuje poskytovateľa o všetkých skutočnostiach, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu, vrátane všetkých skutočností, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu súvisiacich so spoluriešiteľom. Ak hlavný riešiteľ zistí, že povinnosti vyplývajúce zo zmluvy nie je možné z rôznych príčin splniť, je povinný o tom bezodkladne písomne informovať poskytovateľa. Túto povinnosť má hlavný riešiteľ aj v prípade, že ide o skutočnosti súvisiace so spoluriešiteľom.
5. Prijímateľ je povinný archivovať všetky dokumenty, korešpondenciu a iné písomnosti týkajúce sa celého projektu najmenej po dobu 5 rokov od dátumu ukončenia realizácie projektu.

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

Článok III

Podmienky poskytnutia dotácie

1. Dotácia sa poskytuje v súlade so zákonom č. 291/2002 Z. z. o Štátnej pokladnici a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Dotácia sa poskytuje hlavnému riešiteľovi po častiach. Na každý kalendárny rok realizácie projektu poskytovateľ poskytne prislúchajúcu časť dotácie hlavnému riešiteľovi. Hlavný riešiteľ sa zaväzuje poskytnúť finančné prostriedky pre spoluriešiteľa po častiach, pričom v každom kalendári roku realizácie projektu bude poskytnutá prislúchajúca časť podľa rozpočtu projektu.
2. Prvú časť dotácie poskytne poskytovateľ najneskôr do 60 pracovných dní odo dňa podpísania tejto zmluvy zmluvnými stranami. Druhú a tretiu časť dotácie poskytne poskytovateľ do 60 pracovných dní od začiatku príslušného rozpočtového roka. Poskytovateľ poskytne prijímateľovi dotáciu prevodom na účet prijímateľa uvedený v tejto zmluve. Prostriedky sa považujú za poskytnuté dňom odpísania stanovenej sumy z účtu poskytovateľa. Hlavný riešiteľ sa zaväzuje, že poskytnuté finančné prostriedky zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky poskytne spoluriešiteľovi na účet uvedený v tejto zmluve v príslušnom rozpočtovom roku. Postup vrátane lehoty poskytnutia finančných prostriedkov budú ustanovené v zmluve o účasti na riešení projektu medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom. Zmluva je vypracovaná prostredníctvom hlavného riešiteľa a spoluriešiteľa a medzi nimi.
3. Výška každej časti poskytnutej dotácie je stanovená v projekte ako suma finančných prostriedkov poskytovateľa požadovaná a schválená na realizáciu aktivít projektu naplánovaných na daný bežný rok alebo časť bežného roku.
4. V prípade nezabezpečenia dostatočných finančných prostriedkov účelovo určených na výskum a vývoj si poskytovateľ vyhradzuje právo pred poskytnutím každej ďalšej

časti dotácie prehodnotiť jej výšku a prípadné zmeny financovania projektu riešiť formou dodatku k zmluve, súčasťou ktorého bude zmena prílohy č. 2, t. j. zmena celkového a podrobného rozpočtu. O akejkol'vek zmene financovania alebo neposkytnutia finančných prostriedkov zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky je hlavný riešiteľ povinný obratom informovať spoluriešiteľa, ktorý je povinný zmeny financovania akceptovať a prispôbiť sa požiadavkám zo strany riešiteľa, resp. Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

5. V prípade zmeny financovania projektu podľa bodu 4 tohto článku je prijímateľ povinný prepracovať projekt v súlade s požadovanými zmenami a prepracovaný projekt postúpiť poskytovateľovi na prehodnotenie. Projekt je ďalej postúpený na prehodnotenie Vedeckej rade Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „vedecká rada“). Ak je vyjadrené kladné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je postúpený na schválenie ministrovi zdravotníctva. Ak je vyjadrené nesúhlasné stanovisko k prepracovanému projektu, projekt je vrátený prijímateľovi na opätovné prepracovanie s odôvodnením.
6. Hlavný riešiteľ doručí poskytovateľovi priebežnú odbornú a finančnú správu za predchádzajúci rozpočtový rok najneskôr do 30. apríla nasledujúceho rozpočtového roka. Správy sú predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa. Priebežná odborná a finančná správa sa predkladá v jednom vyhotovení v anglickom jazyku. Postup, spôsob a lehotu predkladania podkladov na účely priebežnej odbornej a finančnej správy medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom ustanovuje zmluva o účasti na riešení projektu.
7. Po ukončení projektu predkladá hlavný riešiteľ poskytovateľovi záverečnú správu najneskôr do 30. apríla po ukončení projektu. Záverečná správa je predmetom schvaľovania vedeckej rady a poskytovateľa. Záverečná správa sa predkladá v jednom vyhotovení v anglickom jazyku. Postup, spôsob a lehotu predkladania podkladov na účely záverečnej správy medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom ustanovuje zmluva o účasti na riešení projektu.
8. Správy, ktoré predkladá hlavný riešiteľ podľa bodu 6, 7 tohto článku, zasiela hlavný riešiteľ poskytovateľovi. Poskytovateľ má 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ na:
 - a) schválenie správ,
 - b) písomné vyžiadanie dodatočných a vysvetľujúcich podkladov a informácií, ktoré sú nevyhnutné pre schválenie správ od prijímateľa písomnou formou,
 - c) písomné zamietnutie správ a požiadanie o predloženie nových správ písomnou formou,
 - d) písomné požiadanie prijímateľa o zorganizovanie opONENTSKÉHO KONANIA.

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

9. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. b), c) tohto článku zmluvy má hlavný riešiteľ 30 pracovných dní na predloženie požadovaných podkladov, informácií, resp. nových správ. Lehota 30 pracovných dní môže byť v odôvodniteľných prípadoch predĺžená na

základe písomnej žiadosti hlavného riešiteľa a jej následného schválenia poskytovateľom pred uplynutím platnej lehoty.

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

Článok IV

Podmienky použitia dotácie

1. Poskytnutá dotácia je účelovo viazaná a prijímateľ sa zaväzuje použiť ju v zmysle § 19 ods. 1 a 3 zákona č. 523/2004 Z. z., v zmysle zákona č. 525/2010 Z. z. a výlučne na účel, ktorý je uvedený v čl. I bode 1 tejto zmluvy.
2. Prijímateľ nesmie použiť dotáciu na úhradu záväzkov z predchádzajúcich rozpočtových rokov a refundáciu výdavkov uhradených v predchádzajúcich rozpočtových rokoch.
3. Prijímateľ môže použiť dotáciu iba na úhradu nákladov, ktoré sú uvedené v prílohe č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*.

4. Prijímateľ môže v rámci projektu subkontrahovať výlučne také činnosti, ktoré nie je schopný sám vykonať vlastnými prostriedkami, materiálno-technickými a personálnymi. Suma nákladov vynaložených na subkontrahovanie v rámci celého projektu (vrátane vyššie uvedeného prípadu) nesmie presiahnuť 20% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa podľa čl. I ods. 4 tejto zmluvy.
5. Suma nákladov vynaložených na režijné náklady, náklady súvisiace s realizáciou projektu, zo strany prijímateľa v rámci celého projektu nesmie presiahnuť 7% sumy poskytnutej dotácie zo štátneho rozpočtu od poskytovateľa podľa čl. I ods. 4 tejto zmluvy.
6. Objem kapitálových výdavkov zo strany prijímateľa nesmie prekročiť 30% financovania z celkových finančných nákladov poskytnutých poskytovateľom podľa čl. I ods. 4 tejto zmluvy.
7. Z prostriedkov poskytovateľa môžu byť hradené osobné náklady (mimo dohôd o prácach vykonaných mimo pracovného pomeru) maximálne do výšky 30% z celkovej ceny práce.

Článok V

Kontrola plnenia zmluvy a realizácie projektu

1. Poskytovateľ je oprávnený kontrolovať dodržiavanie podmienok, za ktorých sa finančné prostriedky poskytnú, ako aj ostatné skutočnosti, ktoré by mohli mať vplyv na správnosť a účelovosť poskytnutej dotácie. Za týmto účelom je poskytovateľ oprávnený vykonať administratívnu finančnú kontrolu, finančnú kontrolu na mieste hospodárenia s poskytnutou dotáciou a vnútorný audit podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len „zákon č. 357/2015 Z. z.“) u prijímateľa. Prijímateľ je povinný vytvoriť poskytovateľovi alebo ním určeným osobám vykonávajúcim kontrolu / vnútorný audit primerané podmienky na riadne a včasné vykonanie kontroly / vnútorného auditu, poskytnúť im potrebnú súčinnosť a všetky vyžiadané informácie a listiny týkajúce sa najmä riešenia projektu, stavu jeho rozpracovanosti, špecifikácie použitia dotácie, predpokladaného ďalšieho použitia finančných prostriedkov a pod..
2. Poskytovateľ je oprávnený požadovať realizáciu oponentského konania s cieľom odborného preskúmania realizácie projektu. Prijímateľ je povinný kompletne zabezpečiť realizáciu oponentského konania, poskytnúť všetky požadované dokumenty a informácie najneskôr 30 pracovných dní pred termínom realizácie oponentského konania. Ďalej je povinný poskytnúť svoju súčinnosť pri oponentskom konaní.
3. Prijímateľ sa zaväzuje, že písomné upozornenia a pokyny poskytovateľa, ako výsledok oponentského konania, zohľadní pri ďalšom vykonávaní projektu a vzniknuté nezrovnalosti alebo prípadný nesúlad s touto zmluvou odstráni bez zbytočného odkladu po doručení predmetného upozornenia.

4. Prieběžná odborná a finančná správa je doručená poskytovateľovi v súlade s čl. III bodom 6, na základe ktorej poskytovateľ vykoná prieběžné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne ďalšie financovanie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
 - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. plnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80% a čerpanie pridelenej dotácie je v súlade so zmluvou,
 - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné plnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
 - c) nesplnil očakávané ciele, t. j. prijímateľ plní ciele projektu v rozsahu menej ako 50%.
5. V prípade bodu 4 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len „zákon č. 357/2015 Z. z.“). V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.
6. V prípade bodu 4 písm. c) tohto článku je poskytovateľ oprávnený požiadať prijímateľa o vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov, ak hodnotiteľ zistí čerpanie dotácie na iné účely, prípadne ak sa v priebehu príslušného rozpočtového roka nerealizuje žiadna aktivita v projekte. Prijímateľ môže v prípade ukončenia projektu požiadať o oponentské konanie.
7. V prípade ukončenia (odstúpenia od) zmluvy sa osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa nebude môcť uchádzať o dotáciu v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja v nasledujúcej vyhlásenej verejnej výzve uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
8. Prieběžné a záverečné správy sú predmetom ročného a záverečného hodnotenia poskytovateľa a musia obsahovať všetky náležitosti v súlade s čl. VII bodom 2, 3 a 4.
9. Po ukončení projektu sa poskytovateľovi predkladá záverečnú správu v súlade s čl. III bodom 7, na základe ktorej poskytovateľ vykoná záverečné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne záverečné hodnotenie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
 - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. splnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80%, pri ktorom je potrebné súhlasné stanovisko dvoch členmi vedeckej rady,
 - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné splnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
 - c) nesplnil očakávané ciele, t. j. jeden z hodnotiteľov hodnotí nesplnenie cieľov projektu v rozsahu menej ako 50%.
10. V prípade bodu 9 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z. V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.

11. V prípade bodu 9 písm. c) tohto článku sa osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene prijímateľa nebude môcť uchádzať o dotáciu v oblasti zdravotníctva na účely výskumu a vývoja v nasledujúcej vyhlásenej verejnej výzve uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
12. Poskytovateľ je oprávnený požadovať od prijímateľa vrátenie neoprávnenne použitých finančných prostriedkov na základe hodnotenia členov vedeckej rady (v prípade bodu 9 písm. c) tohto článku) a vykonanej kontroly.
13. Taktiež, v prípade vykonanej administratívnej finančnej kontroly, finančnej kontroly na mieste hospodárenia alebo v prípade vnútorného auditu podľa zákona č. 357/2015 Z. z. hlavným riešiteľom voči spoluriešiteľovi a zistenom neoprávnenom použití poukázaných finančných prostriedkov je hlavný riešiteľ oprávnený požadovať od spoluriešiteľa vrátenie neoprávnenne použitých finančných prostriedkov na základe vykonanej kontroly a následne ich poukázať na účet Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.

Článok VI

Zmeny projektu

1. Poskytovateľ ani prijímateľ nemajú právny nárok na zmenu zamerania a cieľov projektu ani na akúkoľvek inú zmenu projektu, ktorá by viedla k zmene jeho zamerania a cieľov s výnimkou zmien podľa čl. III bodu 4.
2. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie nasledovných zmien v projekte, ak sa tým neporuší ustanovenie bodu 1 tohto článku:
 - a) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov poskytnutých poskytovateľom určených na bežné výdavky do, resp. vrátane 20%,
 - b) zmeny rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*), ak v priebehu jedného rozpočtového roka presun týchto finančných prostriedkov spôsobí kumulatívne zmenu celkových finančných prostriedkov poskytnutých poskytovateľom určených na bežné výdavky o viac ako 20%,
 - c) zmena plánovaného harmonogramu projektu,
 - d) zmeny v riešiteľskom kolektíve s výnimkou zmeny na pozícii zodpovedného riešiteľa, resp. osoby zodpovednej za riešenie projektu v mene hlavného riešiteľa.

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

3. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených na kapitálové výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*). O všetkých zmenách súvisiacich so zmenou výšky finančných prostriedkov určených na kapitálové výdavky je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. V prípade, že písomná informácia nebude spĺňať všetky potrebné náležitosti bude zamietnutá. O týchto zmenách rozhoduje poskytovateľ a musia byť vykonané po prijatí písomného súhlasu zo strany poskytovateľa.
4. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov z iných zdrojov medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné a kapitálové výdavky pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 pracovných dní odo dňa vykonania zmeny. V prípade, že písomná informácia nebude spĺňať všetky potrebné náležitosti bude zamietnutá. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy. V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ bezodkladne informuje hlavného riešiteľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
5. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu navýšením, prípadne znížením, finančných prostriedkov z iných zdrojov pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 pracovných dní odo dňa vykonania zmeny. V prípade, že písomná informácia nebude spĺňať všetky potrebné náležitosti bude zamietnutá. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy. V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ bezodkladne informuje hlavného riešiteľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
6. O zmenách uvedených v bode 2 písm. a) až d) tohto článku je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. V prípade situácie podľa bodu 2 písm. a) tohto článku je prijímateľ povinný uviesť taktiež dátum vykonanej zmeny a doručiť aktuálne platnú upravenú časť projektu vrátane samostatného popisu zmien do 30 pracovných dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky zmeny sa prikladajú k zmluve. V prípade, že písomná informácia o zmenách uvedených v bode 2 tohto článku zmluvy nebude spĺňať všetky potrebné náležitosti bude zamietnutá.
7. Akékoľvek iné zmeny v projekte nad rámec zmien uvedených v bode 2 tohto článku, ktoré nenarúšajú ustanovenie v bode 1 tohto článku musia byť vopred schválené poskytovateľom. Na akúkoľvek zmenu podľa predchádzajúcej vety nemá prijímateľ právny nárok.

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

Článok VII

Správy, publicita

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

- potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiku, program organizovaného sympózia,
 - plánované aktivity na nasledujúce obdobie realizácie projektu, prípadné zmeny oproti schválenému harmonogramu a odôvodnenie týchto zmien, vychádzajúc zo skutočného stavu riešenia projektu,
 - potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
 - stav riešiteľského tímu.
3. Záverečná správa pozostáva z identifikačnej časti, odbornej správy a finančnej správy. Záverečná správa sa predkladá podľa čl. III bodu 7 tejto zmluvy a na predpísanom formulári poskytovateľa. Záverečná správa okrem iného musí obsahovať najmä:
- správu o vykonaných činnostiach,
 - popis všetkých výsledkov získaných pri riešení úlohy, potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
 - kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou, kópie abstraktov z kongresov a úplné citácie všetkých publikovaných prác, súvisiacich s projektom popisujúcich získané výsledky, ohlasy na publikácie a najmä pre úlohy aplikovaného charakteru i spôsob využitia získaných výsledkov,
 - potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiku, program organizovaného sympózia,
 - potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
 - odovzdanie riešenia projektu,
 - odborné zhodnotenie projektu.
4. Finančné správy (ako súčasť priebežných správ a záverečnej správy) musia obsahovať najmä:
- tabuľkové porovnanie schváleného celkového a podrobného rozpočtu na základe zmluvy o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva a najaktuálnejšej schválenej verzie celkového a podrobného rozpočtu v monitorovanom období,
 - čestné vyhlásenie štatutárneho orgánu, že poskytnuté finančné prostriedky boli čerpané v súlade so zmluvou o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, avízo o vrátení výnosov z poskytnutej dotácie, avízo o vrátení nevyčerpanej dotácie na účet Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky.
5. Pri zverejňovaní akýchkoľvek výsledkov alebo čiastkových výsledkov projektu, na ktorý prijímateľ získal finančnú podporu poskytovateľa, musí prijímateľ na viditeľnom mieste zverejniť poznámku: *„Táto práca bola podporovaná Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2019/60-BMCSAV-4“* V prípade zverejnenia v anglickom jazyku bude znenie

nasledovné: „*This work was supported by Ministry of Health of the Slovak Republic under the project registration number 2019/60-BMCSAV-4*“, v prípade medzinárodnej spolupráce je možné použiť medzinárodne dohodnutú formu oznamu.

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

Článok VIII

Zúčtovanie a vyúčtovanie dotácie

1. Podľa § 8a ods. 7 zákona č. 523/2004 Z. z. podlieha použitie dotácií povinnému zúčtovaniu so štátnym rozpočtom, ktorého spôsob určuje Ministerstvo financií Slovenskej republiky; pri zúčtovaní finančných vzťahov so štátnym rozpočtom sa nevyčerpané prostriedky nevracajú, ak ich suma nepresiahne 5 eur (slovom päť eur). Termín na odvod výnosov z prostriedkov štátneho rozpočtu je najneskôr k termínu povinného zúčtovania so štátnym rozpočtom.
2. Termín vyúčtovania určuje poskytovateľ, pričom hlavný riešiteľ je informovaný o termíne vyúčtovania prostredníctvom oficiálneho oznámenia listom. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
3. Originály finančných účtovných dokladov je prijímateľ povinný archivovať po dobu najmenej 5 rokov od ukončenia projektu, t.j. od uplynutia dátumu podľa čl. I bodu 5 tejto zmluvy.
4. V prípade, že hlavný riešiteľ dotácie nie je schopný dodržať stanovený termín vyúčtovania dotácie, je povinný požiadať Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky o predĺženie termínu. Žiadosť musí byť Ministerstvu zdravotníctva Slovenskej republiky zaslaná najneskôr do 15 pracovných dní pred stanoveným termínom vyúčtovania. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky nie je povinné žiadosti vyhovieť, je však povinné o nej rozhodnúť a rozhodnutie zaslať hlavnému riešiteľovi dotácie. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
5. Za správnosť údajov uvedených vo finančnom vyúčtovaní zodpovedá osoba, ktorá podpisuje vyúčtovanie poskytnutej dotácie a štatutárny orgán hlavného riešiteľa.
6. V prípade zistenia nedostatkov v súvislosti s dodržaním maximálnej hospodárnosti, efektívnosti alebo účinnosti použitia dotácie v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. poskytovateľ zastaví poskytovanie ďalších finančných prostriedkov prijímateľovi, až do ich odstránenia.
7. V prípade, že hlavný riešiteľ dotácie nepredloží v termíne stanovenom poskytovateľom finančné vyúčtovanie, alebo neodstráni nedostatky v stanovenom termíne, je povinný poskytnutú dotáciu v plnom rozsahu vrátiť na účet poskytovateľa.
8. Pre potreby vyúčtovania je komunikácia v súvislosti s použitím finančných prostriedkov zo strany spoluriešiteľa zabezpečená hlavným riešiteľom. V tomto prípade je hlavný riešiteľ oprávnený vyžadovať všetky potrebné doklady preukazujúce účel použitia poskytnutých finančných prostriedkov, pričom spôsob komunikácie je určený písomnou formou a lehota zaslania dokladov a postup zo strany spoluriešiteľa voči hlavnému

riešiteľovi určuje hlavný riešiteľ. Výhradne hlavný riešiteľ komunikuje s poskytovateľom.

Článok IX

Sankcie

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

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

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

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

Článok X

Ukončenie zmluvného vzťahu

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

Článok XI

Vlastníctvo výsledkov projektu

1. Výsledky projektu sú spoločným vlastníctvom zmluvných strán v miere, akou spolufinancujú projekt. Jedna zmluvná strana môže poskytnúť výsledky projektu inému subjektu až po predchádzajúcom písomnom súhlase zmluvnej strany.
2. Prijímateľ zabezpečí ochranu výsledku / výsledkov riešenia projektu.
3. V otázkach ochrany duševného vlastníctva sa zmluvné strany riadia príslušnými právnymi predpismi, najmä zákonom č. 185/2015 Z. z. Autorským zákonom, zákonom č. 527/1990 Zb. o vynálezoch, priemyselných vzoroch a zlepšovacích návrhoch v znení neskorších predpisov, zákonom č. 435/2001 Z. z. o patentoch, dodatkových ochranných osvedčeniach a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov, zákonom č. 90/1993 Z. z. o opatreniach v oblasti priemyselného vlastníctva v znení neskorších predpisov, zákonom č. 444/2002 Z. z. o dizajnoch v znení neskorších predpisov a zákonom č. 517/2007 Z. z. o úžitkových vzoroch a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Všetky majetkové práva sa po ukončení projektu uvedú do súladu, najmä podľa príslušných ustanovení zákona č. 278/1993 Z. z. o správe majetku štátu v znení neskorších predpisov.
4. Zmluvné strany sú oprávnené použiť výsledok projektu, ktorý je chránený právom priemyselného alebo iného duševného vlastníctva len na účel majiteľa práv k priemyselnému a inému duševnému vlastníctvu.

5. Využitie výsledkov projektu nad rámec cieľov projektu, pre podnikateľskú a inú činnosť, podlieha súhlasu poskytovateľa.
6. Spory, ktoré vzniknú medzi zmluvnými stranami vo veciach vlastníctva výsledkov úlohy, sa budú zmluvné strany snažiť vyriešiť cestou mimosúdneho zmieru.
7. Práva a záväzky vyplývajúce z vlastníctva k riešeniu projektu prechádzajú v odôvodnených prípadoch na právnych nástupcov zmluvných strán.
8. Hore uvedené práva a povinnosti zmluvných strán vo veci vlastníctva zostávajú v platnosti aj po ukončení platnosti tejto zmluvy, a to časovo neobmedzene k nechráneným výsledkom riešenia úlohy a počas doby platnosti priemyselného práva k chráneným výsledkom riešenia úlohy.

Článok XII

Záverečné ustanovenia

1. Táto zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpísania oboma zmluvnými stranami a účinnosť dňom, ktorý nasleduje po dni zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv. Projekt je zverejňovaný v Centrálnom registri projektov.
2. Zmluvné strany berú na vedomie, že podľa § 5a ods. 1 zákona č. 211/2000 Z. z. o slobodnom prístupe k informáciám v znení neskorších predpisov ide v prípade tejto zmluvy a jej dodatkov o povinne zverejňovanú zmluvu.
3. Zmluva sa uzatvára na dobu určitú podľa čl. I bodu 5 tejto zmluvy.
4. Poskytovateľ a hlavný riešiteľ sa zaväzujú písomne a bez zbytočného odkladu oznámiť druhej zmluvnej strane všetky zmeny identifikačných údajov, uvedených v tejto zmluve, resp. akúkoľvek inú zmenu skutočností a právnych pomerov, ktoré by mohli mať vplyv na práva alebo záväzky vyplývajúce z tejto zmluvy. V prípade akýchkoľvek zmien zo strany spoluriešiteľa je táto zmluvná strana povinná informovať hlavného riešiteľa, ktorý následne po vyhodnotení konkrétnej žiadosti informuje poskytovateľa. O zmenách zo strany poskytovateľa informuje poskytovateľ výhradne hlavného riešiteľa.
5. Zmeny k tejto zmluve je možné vykonať len na základe súhlasu zmluvných strán formou písomných dodatkov k zmluve, s výnimkou zmien uvedených v čl. III ods. 4, VI bode 2, 3, 4 a v bode 5.
Za zmenu zmluvy je potrebné považovať aj zmenu ktorejkoľvek zmluvnej strany, t.j. najmä zmenu fyzickej osoby, zmenu označenia právnickej osoby, vrátane zmeny jej právnej formy.
6. Zmluvné strany sa zaväzujú riešiť svoje spory dohodou. V prípade, ak sa zmluvné strany nedohodnú, je akákoľvek zmluvná strana oprávnená sa s vecou obrátiť na súd.
7. Táto zmluva je vyhotovená v piatich rovnocenných exemplároch, pričom dva originály ostávajú u prijímateľa a hlavný riešiteľ je zodpovedný za to, aby sa jeden originál zmluvy dostal do rúk spoluriešiteľa, a tri originály ostávajú u poskytovateľa.

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

V Bratislave dňa ...

V Bratislave dňa ...

.....

.....

ministerka zdravotníctva

riaditeľka

poskytovateľ

hlavný riešiteľ

V Bratislave dňa ...

V Bratislave dňa ...

.....

.....

generálny riaditeľ

medicínsky riaditeľ

spoluriešiteľ

spoluriešiteľ

Vyplnený projekt

(Projektový formulár a Opisný formulár projektu)

Rozpočet projektu

(Celkový a podrobný rozpočet projektu)

PROJEKTOVÝ FORMULÁR

Príloha č. 3. 1. A. / SJ

VV-2019-P1-SJ		Základné informácie o projekte
01	Identifikačné číslo projektu	2019/60-BMCSAV-4
02	Názov projektu	Markery prekryvajúce chemorezistenciu a metastázovanie kolorektálneho karcinómu - úloha aldehyddehydrogenázy a jej klinická relevancia
03	Akronym projektu	CAScADE
04	Podporovaná oblasť zo schváleného zoznamu na daný rok	Výzva ONKO, akčný plán č. 5: Podpora onkologického výskumu a zlepšenie dostupnosti klinických štúdií pre pacientov, okruh 2; karcinóm pankreasu, kolorektálny karcinóm
05	Súhrnná informácia o projekte	
06	Ciele navrhovaného projektu	
07	Žiadateľ	Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied
08	Zodpovedný riešiteľ	
09	Požadované finančné prostriedky z MZ SR (v EUR)	98 013 €
10	Spolufinancovanie projektu (v EUR)	104 353 €
11	Celkové náklady na projekt (v EUR)	202 366 €
VV-2019-P2.1-SJ		Základné informácie o riešiteľskej organizácii
Žiadateľ		
01	Názov organizácie	Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied
02	Adresa organizácie	Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava
03	IČO	50073869
04	Právna forma organizácie	príspevková organizácia
05	Sektor	Štátny
06	Platca DPH	Nie
07	Finančný manažér projektu	
	Telefón	
	E-mail	
08	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa	
	Telefón	
	E-mail	

VV-2019-P2.2-SJ		Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi
01	Meno a priezvisko, Titul	
02	Funkcia; pozícia	Vedúci oddelenia, samostatný vedecký pracovník
03	Telefón	
	E-mail	

04	Zamestnávateľ	Biomedicínske centrum Slovenskej akadémie vied
	Adresa	Dúbravská cesta 9, 845 05 Bratislava
	Telefón	
	E-mail	
05	Odborná špecializácia	vedecký pracovník/onkológia
06	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	Researcher ID: Práce evidované v databázach ISI aj PubMed, všetky uvedené citácie sú evidované v SCI (neuvádzam autocitácie) - Recent advances in understanding tumor stroma-mediated chemoresistance in breast cancer. Plava J, Cihova M, Burikova M, Matuskova M, Kucerova L, Miklikova S. Mol Cancer. 2019 Mar 30;18(1):67. doi: 10.1186/s12943-019-0960-z. Review. IF10,679; 0cit. - Sodium/calcium exchanger is involved in apoptosis induced by H2S in tumor cells through decreased levels of intracellular pH. Szadvari I, Hudecova S, Chovancova B, Matuskova M, Cholujova D, Lencesova L, Valerian D, Ondrias K, Babula P, Krizanova O. Nitric Oxide. 2019 Jun 1;87:1-9. doi: 10.1016/j.niox.2019.02.011. Epub 2019 Mar 5. IF 3,371 ; 0cit. - Type 3 inositol 1,4,5-trisphosphate receptor has antiapoptotic and proliferative role in cancer cells. Rezuchova I, Hudecova S, Soltysova A, Matuskova M, Durinikova E, Chovancova B, Zuzcak M, Cihova M, Burikova M, Penesova A, Lencesova L, Breza J, Krizanova O. Cell Death Dis. 2019 Feb 22;10(3):186. doi: 10.1038/s41419-019-1433-4. IF 5,959; 0cit. - ALDH1A3 upregulation and spontaneous metastasis formation is associated with acquired chemoresistance in colorectal cancer cells. Durinikova E, Kozovska Z, Poturnajova M, Plava J, Cierna Z, Babelova A, Bohovic R, Schmidtova S, Tomas M, Kucerova L, Matuskova M. BMC Cancer. 2018 Aug 24;18(1):848. doi: 10.1186/s12885-018-4758-y. IF 3,288; 2 cit. <u>CD26/DPP4-a potential biomarker and target for cancer therapy.</u> By: <u>Enz, Njanja; Vliegen, Gwendolyn; De Meester, Ingrid;</u> et al. <u>PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS</u> Volume: 198 Pages: 135-159 Published: JUN 2019 <u>Cancer stem cell impact on clinical oncology.</u> By: <u>Toledo-Guzman, Mariel E.; Bigoni-Ordonez, Gabriele D.; Ibanez Hernandez, Miguel;</u> et al. <u>WORLD JOURNAL OF STEM CELLS</u> Volume: 10 Issue: 12 Pages: 183-195 Published: DEC 26 2018 - Cytotoxic response of 5-fluorouracil-resistant cells to gene- and cell-directed enzyme/prodrug treatment. Durinikova E, Plava J, Tyciakova S, Skvara P, Vojs Stanova A, Kozovska Z, Kucerova L, Matuskova M. Cancer Gene Ther. 2018 Jun 21. doi: 10.1038/s41417-018-0030-5. IF 4,044; 0 cit. - ALDH1A inhibition sensitizes colon cancer cells to chemotherapy. Kozovska Z, Patsalias A, Bajzik V, Durinikova E, Demkova L, Jargasova S, Smolkova B, Plava J, Kucerova L, Matuskova M. BMC Cancer. 2018 Jun 15;18(1):656. doi: 10.1186/s12885-018-4572-6. IF 3,288; 3 cit. <u>Integrated multi-omics approach reveals a role of ALDH1A1 in lipid metabolism in human colon cancer cells.</u> By: <u>Charkoftaki, Georgia; Thompson, David C.; Golla, Jaya Prakash;</u> et al. Conference: 19th International Workshop on the Enzymology and Molecular Biology of Carbonyl Metabolism Location: Breckenridge, CO Date: JUL 17-22, 2018 <u>CHEMICO-BIOLOGICAL INTERACTIONS</u> Volume: 304 Pages: 88-96 Published: MAY 1 2019 <u>Aldehyde Dehydrogenases: Not Just Markers, but Functional Regulators of Stem Cells.</u> By: <u>Vassalli, Giuseppe.</u> <u>STEM</u>

	<u>CELLS INTERNATIONAL</u> Article Number: 3904645 Published: 2019 • <u>Cancer stem cell impact on clinical oncology</u>. By: Toledo-Guzman, Mariel E.; Bigoni-Ordóñez, Gabriele D.; Ibanez Hernandez, Miguel; et al. <u>WORLD JOURNAL OF STEM CELLS</u> Volume: 10 Issue: 12 Pages: 183-195 7. Targeted antitumor therapy mediated by prodrug-activating mesenchymal stromal cells. Kucerova L, Durinikova E, Toro L, Cihova M, Miklikova S, Poturnajova M, Kozovska Z, Matuskova M. <i>Cancer Lett.</i> 2017 Nov 1;408:1-9. doi: 10.1016/j.canlet.2017.08.016. IF 6,375; 2 cit. • In Vivo Cell Fusion between Mesenchymal Stroma/Stem-Like Cells and Breast Cancer Cells. By: Melzer, Catharina; von der Ohe, Juliane; Hass, Ralf. <i>CANCERS</i> Volume: 11 Issue: 2 Article Number: 185 Published: FEB 2019 • A TRAIL-Delivered Lipoprotein-Bioinspired Nanovector Engineering Stem Cell-Based Platform for Inhibition of Lung Metastasis of Melanoma. By: Chen, Kerong; Cao, Xiaoqing; Li, Min; et al. <i>THERANOSTICS</i>. Volume: 9 Issue: 10 Pages: 2984-2998 Published: 2019 8. Mesenchymal stromal cells producing TNF alpha lack inhibitory effect against A375 experimental lung metastases. Tyciakova S, Matuskova M, Bohovic R, Kucerova L. <i>Neoplasma</i>. 2017;64(2):222-227. doi: 10.4149/neo_2017_208. IF 1,871; 1 cit. • Inhibitory effect and mechanism of mesenchymal stem cells on melanoma cells. By: Zhang, J.; Hou, L.; Zhao, D.; et al. <i>CLINICAL & TRANSLATIONAL ONCOLOGY</i> Volume: 19 Issue: 11 Pages: 1358-1374 Published: NOV 2017 9. Metastatic Ovarian Cancer Can Be Efficiently Treated by Genetically Modified Mesenchymal Stromal Cells. Toro L, Bohovic R, Matuskova M, Smolkova B, Kucerova L. <i>Stem Cells Dev.</i> 2016 Aug 16; 25(21):1640-1651. doi: 10.1089/scd.2016.0064. IF 3,562; 4 cit. • Mesenchymal stem cells in preclinical cancer cytotherapy: a systematic review. By: Christodoulou, Ioannis; Goulielmaki, Maria; Devetzi, Marina; et al. <i>STEM CELL RESEARCH & THERAPY</i> Volume: 9 Article Number: 336 Published: DEC 7 2018 • Revisiting ovarian cancer microenvironment: a friend or a foe? By: Zhang, Boyi; Chen, Fei; Xu, Qixia; et al. <i>PROTEIN & CELL</i> Volume: 9 Issue: 8 Pages: 674-692 Published: AUG 2018 • Tumor-homing Stem Cell Therapy for Brain Cancer. By: Lettry, Vivien; Hagler, Shaye B.; Khagi, Simon; et al. <i>CURRENT SURGERY REPORTS</i> Volume: 5 Issue: 10 Article Number: UNSP 28 Published: OCT 2017 • Genetically modified mesenchymal stem/stromal cells transfected with adiponectin gene can stably secrete adiponectin. By: Hossain, Md. Murad; Murali, Malliga Raman; Kamarul, Tunku. <i>LIFE SCIENCES</i> Volume: 182 Pages: 50-56 Published: AUG 1 2017 10. Tyrosine kinase inhibitor SU11274 increased tumorigenicity and enriched for melanoma-initiating cells by bioenergetic modulation. Kucerova L, Demkova L, Skolekova S, Bohovic R, Matuskova M. <i>BMC Cancer</i>. 2016 May 12;16:308. doi: 10.1186/s12885-016-2341-y. IF 3,288; 2 cit. • HGF/c-MET Signaling in Melanocytes and Melanoma. By: Czyz, Malgorzata. <i>INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES</i> Volume: 19 Issue: 12 Article Number: 3844 Published: DEC 2018 • Synergistic antitumor activity of low-dose c-Met tyrosine kinase inhibitor and sorafenib on human non-small cell lung cancer
--	---

	cells. By: Fu, Ling; Guo, Liang; Zheng, Yi; et al. ONCOLOGY LETTERS Volume: 15 Issue: 4 Pages: 5081-5086 Published: APR 2018 11. Cisplatin-induced mesenchymal stromal cells-mediated mechanism contributing to decreased antitumor effect in breast cancer cells. Skolekova, Svetlana; Matuskova, Miroslava; Bohac, Martin; et al. CELL COMMUNICATION AND SIGNALING Volume: 14 Published: JAN 12 2016. IF 3,943; 29 cit. • Tumor microenvironment-driven non-cell-autonomous resistance to antineoplastic treatment. By: Qu, Yidi; Dou, Bo; Tan, Horyue; et al. MOLECULAR CANCER Volume: 18 Article Number: 69 Published: MAR 30 2019 • "Social Life" of Senescent Cells: What Is SASP and Why Study It? By: Borodkina, A. V.; Deryabin, P. I.; Giukova, A. A.; et al. ACTA NATURAE Volume: 10 Issue: 1 Pages: 4-14 Published: JAN-MAR 2018 • Adult Stem Cell Functioning in the Tumor Micro-Environment By: Jiang, Yuhuan; Wells, Alan; Sylakowski, Kyle; et al. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES Volume: 20 Issue: 10 Article Number: 2566 Published: MAY 2 2019 • 3D cell coculture tumor model: A promising approach for future cancer drug discovery. By: Xin, Xin; Yang, Hopen; Zhang, Fengli; et al. PROCESS BIOCHEMISTRY Volume: 78 Pages: 148-160 Published: MAR 2019 • Emerging platinum(IV) prodrugs to combat cisplatin resistance: from isolated cancer cells to tumor microenvironment. By: Wang, Zhigang; Deng, Zhiqin; Zhu, Guangyu DALTON TRANSACTIONS Volume: 48 Issue: 8 Pages: 2536-2544 Published: FEB 28 2019 • 3D Bioprinting of Breast Cancer Models for Drug Resistance Study. By: Wang, Ying; Shi, Wen; Kuss, Mitchell; et al. ACS BIOMATERIALS SCIENCE & ENGINEERING Volume: 4 Issue: 12 Pages: 4401-4411 Published: DEC 2018 • Blocking Interleukin-6 and Interleukin-8 Signaling Inhibits Cell Viability, Colony-forming Activity, and Cell Migration in Human Triple-negative Breast Cancer and Pancreatic Cancer Cells. By: Fu, Shengling; Lin, Jiayuh ANTICANCER RESEARCH Volume: 38 Issue: 11 Pages: 6271-6279 Published: NOV 2018 • Cytokines, breast cancer stem cells (BCSCs) and chemoresistance. By: Chen, Weiling; Qin, Yuanyuan; Liu, Suling CLINICAL AND TRANSLATIONAL MEDICINE Volume: 7 Article Number: 27 Published: SEP 3 2018 • KLF4, a miR-32-5p targeted gene, promotes cisplatin-induced apoptosis by upregulating BIK expression in prostate cancer. By: Zhang, Lu; Li, Xiaojie; Chao, Yulin; et al. CELL COMMUNICATION AND SIGNALING Volume: 16 Article Number: 53 Published: SEP 3 2018 • Docetaxel facilitates lymphatic-tumor crosstalk to promote lymphangiogenesis and cancer progression. By: Harris, Alexandra R.; Perez, Matthew J.; Munson, Jennifer M. BMC CANCER Volume: 18 Article Number: 718 Published: JUL 6 2018 • STAT3 activation by IL-6 from adipose-derived stem cells promotes endometrial carcinoma proliferation and metastasis. By: Chu, Yijing; Wang, Yan; Peng, Wei; et al. BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS Volume: 500 Issue: 3 Pages: 626-631 Published: JUN 7 2018 • Dysfunction of Mesenchymal Stem Cells Isolated from Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetic Patients as Result of
--	---

	Oxidative Stress and Autophagy may Limit Their Potential Therapeutic Use. By: Kornicka, Katarzyna; Houston, Jenny; Marycz, Krzysztof STEM CELL REVIEWS AND REPORTS Volume: 14 Issue: 3 Pages: 337-345 Published: JUN 2018 • Aging- and Senescence-associated Changes of Mesenchymal Stromal Cells in Myelodysplastic Syndromes. By: Mattiucci, Domenico; Maurizi, Giulia; Leoni, Pietro; et al. CELL TRANSPLANTATION Volume: 27 Issue: 5 Special Issue: SI Pages: 754-764 Published: MAY 2018 • Chemotherapy-induced metastasis: mechanisms and translational opportunities. By: Karagiannis, George S.; Condeelis, John S.; Oktay, Maja H. CLINICAL & EXPERIMENTAL METASTASIS Volume: 35 Issue: 4 Special Issue: SI Pages: 269-284 Published: APR 2018 • Nano-pulse stimulation induces potent immune responses, eradicating local breast cancer while reducing distant metastases. By: Guo, Siqi; Jing, Yu; Burcus, Niculina I.; et al. INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER Volume: 142 Issue: 3 Pages: 629-640 Published: FEB 1 2018 • Mesenchymal stem cells show functional defect and decreased anti-cancer effect after exposure to chemotherapeutic drugs. By: Somaiah, Chinnapaka; Kumar, Atul; Sharma, Renu; et al. JOURNAL OF BIOMEDICAL SCIENCE Volume: 25 Article Number: 5 Published: JAN 19 2018 • Upregulation of PAG1/Cbp contributes to adipose-derived mesenchymal stem cells promoted tumor progression and chemoresistance in breast cancer. By: Lu, Yunshu; Yang, Yipeng; Liu, Yan; et al. BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS Volume: 494 Issue: 3-4 Pages: 719-727 Published: DEC 16 2017 • Cisplatin-induced autophagy protects breast cancer cells from apoptosis by regulating yes-associated protein. By: Jiang, Yulin; Ji, Feihu; Liu, Yifeng; et al. ONCOLOGY REPORTS Volume: 38 Issue: 6 pages: 3668-3676 Published: DEC 2017 • Raman endoscopy for monitoring the anticancer drug treatment of colorectal tumors in live mice. By: Taketani, Akinori; Andriana, Bibin B.; Matsuyoshi, Hiroko; et al. ANALYST Volume: 142 Issue: 19 Pages: 3680-3688 Published: OCT 17 2017 • Ginsenoside Rg3 inhibits the senescence of prostate stromal cells through down-regulation of interleukin 8 expression. By: Peng, Yanfei; Zhang, Ran; Kong, Lingfei; et al. ONCOTARGET Volume: 8 Issue: 39 Pages: 64779-64792 Published: SEP 12 2017 • Effects of Doxorubicin, Cisplatin, and Tamoxifen on the Metabolic Profile of Human Breast Cancer MCF-7 Cells As Determined by H-1 High-Resolution Magic Angle Spinning Nuclear Magnetic Resonance. By: Maria, Roberta M.; Altei, Wanessa F.; Selistre-de-Araujo, Heloisa S.; et al. BIOCHEMISTRY Volume: 56 Issue: 16 Pages: 2219-2224 Published: APR 25 2017 • High-grade serous ovarian cancer: the clone wars. By: Salomon-Perzynski, Aleksander; Salomon-Perzynska, Magdalena; Michalski, Bogdan; et al. ARCHIVES OF GYNECOLOGY AND OBSTETRICS Volume: 295 Issue: 3 Pages: 569-576 Published: MAR 2017 • EFFECT OF LONG-TERM CULTURE ON THE BIOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF HUMAN ADIPOSE TISSUE-DERIVED STEM CELLS. By: Danisovic, L.; Oravcova, L.; Krajciová, L.; et al. JOURNAL OF PHYSIOLOGY
--	---

	AND PHARMACOLOGY Volume: 68 Issue: 1 Pages: 149-158 Published: FEB 2017 • Mesenchymal stem cells: key players in cancer progression. By: Ridge, Sarah M.; Sullivan, Francis J.; Glynn, Sharon A. MOLECULAR CANCER Volume: 16 Article Number: 31 Published: FEB 1 2017 • Stemness in Cancer: Stem Cells, Cancer Stem Cells, and Their Microenvironment. By: Aponte, Pedro M.; Caicedo, Andres STEM CELLS INTERNATIONAL Article Number: 5619472 Published: 2017 • Recent discoveries concerning the tumor - mesenchymal stem cell interactions. By: Lazennec, Gwendal; Lam, Paula Y. P. BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA ACTA-REVIEWS ON CANCER Volume: 1866 Issue: 2 Pages: 290-299 Published: DEC 2016 • Interaction of MSC with tumor cells. By: Melzer, Catharina; Yang, Yuanyuan; Hass, Ralf CELL COMMUNICATION AND SIGNALING Volume: 14 Article Number: 20 Published: SEP 8 2016 • Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. By: Iyer, Jayasri G.; Blom, Astrid; Doumani, Ryan; et al. CANCER MEDICINE Volume: 5 Issue: 9 Pages: 2294-2301 Published: SEP 2016 • Senescence in Human Mesenchymal Stem Cells: Functional Changes and Implications in Stem Cell-Based Therapy. By: Turinetto, Valentina; Vitale, Emanuela; Giachino, Claudia INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES Volume: 17 Issue: 7 Article Number: UNSP 1164 Published: JUL 2016 12. Global and gene specific DNA methylation in breast cancer cells was not affected during epithelial-to-mesenchymal transition in vitro. Smolkova B, Miklikova S, Kajabova VH, Babelova A, Yamani NE, Zdurienkova M, Fridrichova I, Zmetakova I, Krivulcik T, Kalinkova L, Matuskova M, Kucerova L, Dusinska M. Neoplasma. 2016;63(6):901-910. doi: 10.4149/neo_2016_609. IF 1,871; 0 cit. 13. Combined enzyme/prodrug treatment by genetically engineered AT-MSC exerts synergy and inhibits growth of MDA-MB-231 induced lung metastases. Matuskova M, Kozovska Z, Toro L, Durinikova E, Tyciakova S, Cierna Z, Bohovic R, Kucerova L. J Exp Clin Cancer Res. 2015 Apr 9;34:33. doi: 10.1186/s13046-015-0149-2. IF 4,357; 15 cit. • Mesenchymal stem cells in preclinical cancer cytotherapy: a systematic review. By: Christodoulou, Ioannis; Goulielmaki, Maria; Devetzi, Marina; et al. STEM CELL RESEARCH & THERAPY Volume: 9 Article Number: 336 Published: DEC 7 2018 • Bioengineered cellular and cell membrane-derived vehicles for actively targeted drug delivery: So near and yet so far. By: Thanuja, M. Y.; Anupama, C.; Ranganath, Sudhir H. ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS Volume: 132 Pages: 57-80 Published: JUL 2018 • Mesenchymal stem cells: A new platform for targeting suicide genes in cancer. By: Tehrani, Rana Moradian; Verdi, Javad; Nouredini, Mahdi; et al. JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY Volume: 233 Issue: 5 Pages: 3831-3845 Published: MAY 2018 • Regulated Mesenchymal Stem Cells Mediated Colon Cancer Therapy Assessed by Reporter Gene Based Optical Imaging. By: Kalimuthu, Senthilkumar; Zhu, Liya; Oh, Ji Min; et al. INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES
--	--

	Volume: 19 Issue: 4 Article Number: 1002 Published: APR 2018 • Nonimmune cells equipped with T-cell-receptor-like signaling for cancer cell ablation. By: Kojima, Ryosuke; Scheller, Leo; Fussenegger, Martin NATURE CHEMICAL BIOLOGY Volume: 14 Issue: 1 Pages: 42-+ Published: JAN 2018 • Cell-mediated enzyme prodrug cancer therapies. By: Mooney, Rachael; Majid, Asma Abdul; Batalla, Jennifer; et al. ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS Volume: 118 Pages: 35-51 Published: SEP 1 2017 • Genetically engineered suicide gene in mesenchymal stem cells using a Tet-On system for anaplastic thyroid cancer. By: Kalimuthu, Senthilkumar; Oh, Ji Min; Gangadaran, Prakash; et al. PLOS ONE Volume: 12 Issue: 7 Article Number: e0181318 Published: JUL 20 2017 • Strategies in the designing of prodrugs, taking into account the antiviral and anticancer compounds. By: Lesniewska-Kowiel, Monika A.; Muszalska, Izabela EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY Volume: 129 Pages: 53- • Mesenchymal stromal/stem cells in drug therapy: New perspective. By: Sherman, Lauren S.; Shaker, Maran; Mariotti, Veronica; et al. CYTOTHERAPY Volume: 19 Issue: 1 Pages: 19-27 Published: JAN 2017 • iPS-derived MSCs from an expandable bank to deliver a prodrug-converting enzyme that limits growth and metastases of human breast cancers. By: Ullah, M.; Kuroda, Y.; Bartosh, T. J.; et al. CELL DEATH DISCOVERY Volume: 3 Article Number: 16064 Published: 2017 • Engineered Mesenchymal Stem Cells as an Anti-Cancer Trojan Horse. By: Nowakowski, Adam; Drela, Katarzyna; Rozycka, Justyna; et al. STEM CELLS AND DEVELOPMENT Volume: 25 Issue: 20 Pages: 1513-1531 Published: OCT 15 2016 • Combined treatment, based on lysomustine administration with mesenchymal stem cells expressing cytosine deaminase therapy, leads to pronounced murine Lewis lung carcinoma growth inhibition. By: Krassikova, Lyudmila S.; Karshieva, Saida S.; Cheglakov, Ivan B.; et al. JOURNAL OF GENE MEDICINE Volume: 18 Issue: 9 Pages: 220-233 Published: SEP 2016 • Enhanced therapeutic effect of an antiangiogenesis peptide on lung cancer in vivo combined with salmonella VNP20009 carrying a Sox2 shRNA construct. By: Zhao, Changhong; He, Junjin; Cheng, Haoran; et al. JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH Volume: 35 Article Number: 107 Published: JUL 2 2016 • Polymeric nanocapsules prevent oxidation of core-loaded molecules: evidence based on the effects of docosahexaenoic acid and neuroprostane on breast cancer cells proliferation. By: Roy, Jerome; Oliveira, Liliam Teixeira; Oger, Camille; et al. JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH Volume: 34 Article Number: 155 Published: DEC 21 2015 • Drug-releasing mesenchymal cells strongly suppress B16 lung metastasis in a syngeneic murine model. By: Pessina, Augusto; Leonetti, Carlo; Artuso, Simona; et al. JOURNAL OF EXPERIMENTAL & CLINICAL CANCER RESEARCH Volume: 34 Article Number: 82 Published: AUG 13 2015 14. Tumor-driven Molecular Changes in Human Mesenchymal Stromal Cells. Kučerová L, Zmajkovic J, Baranovičová L, Školeková S,
--	---

	Demková L, Matúšková M. Cancer Microenvironment 8, p. 1-14, 2015; 7 cit. • Subcutaneous injection of multipotent mesenchymal stromal cells admixed with melanoma cells in mice favors tumor incidence and growth: a systematic review and meta-analysis. By: Cordeiro, Marcos Freitas; Marmitt, Luana Patricia; Horn, Ana Paula ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL RESEARCH Volume: 310 Issue: 3 Pages: 231-240 Published: APR 2018 • Tumor-educated mesenchymal stem cells promote pro-metastatic phenotype. By: Hill, Billy Samuel; Pelagalli, Alessandra; Passaro, Nunzia; et al. ONCOTARGET Volume: 8 Issue: 42 Pages: 73296-73311 Published: SEP 22 2017 • Mesenchymal Stem Cell Transition to Tumor-Associated Stromal Cells Contributes to Cancer Progression. By: Bussard, K. M.; Spaeth, E.; Mutkus, L. A.; et al. MESENCHYMAL STROMAL CELLS AS TUMOR STROMAL MODULATORS Pages: 253-273 Published: 2017 • Engineered Mesenchymal Stem Cells as an Anti-Cancer Trojan Horse. By: Nowakowski, Adam; Drela, Katarzyna; Rozycka, Justyna; et al. STEM CELLS AND DEVELOPMENT Volume: 25 Issue: 20 Pages: 1513-1531 Published: OCT 15 2016 • Mesenchymal stem cells deliver and release conditionally replicative adenovirus depending on hepatic differentiation to eliminate hepatocellular carcinoma cells specifically. By: Yuan, Xiangfei; Zhang, Qing; Li, Zhenzhen; et al. CANCER LETTERS Volume: 381 Issue: 1 Pages: 85-95 Published: OCT 10 2016 • Antitumor Activity of Rat Mesenchymal Stem Cells during Direct or Indirect Co-Culturing with C6 Glioma Cells. By: Gabashvili, A. N.; Baklaushev, V. P.; Grinenko, N. F.; et al. BULLETIN OF EXPERIMENTAL BIOLOGY AND MEDICINE Volume: 160 Issue: 4 Pages: 519-524 Published: FEB 2016 • The multifaceted role of CD146/MCAM in the promotion of melanoma progression. By: Lei, Xing; Guan, Ce-Wen; Song, Yang; et al. CANCER CELL INTERNATIONAL Volume: 15 Article Number: 3 Published: FEB 4 2015 15. 3D multicellular models reflect the efficiency of MSC-directed enzyme/prodrug treatment. Bohovic R, Demkova L, Cihova M, Skolekova S, Durinikova E, Toro L, Tyciakova S, Kozovska Z, Matuskova M, Kucerova L. Neoplasma. 2015;62(4):521-30. doi: 10.4149/neo_2015_063. IF 1,961; 1 cit. • Comparison of Tumor Penetration of Podophyllotoxin-Carboxymethylcellulose Conjugates with Various Chemical Compositions in Tumor Spheroid Culture and In Vivo Solid Tumor. By: Yang, Yang; Roy, Aniruddha; Zhao, Yucheng; et al. BIOCONJUGATE CHEMISTRY Volume: 28 Issue: 5 Pages: 1505-1518 Published: MAY 2017 16. Genetically engineered mesenchymal stromal cells producing TNF alpha have tumour suppressing effect on human melanoma xenograft. Tyciakova S, Matuskova M, Bohovic R, Polakova K, Toro L, Skolekova S, Kucerova L. J Gene Med. 2015 Jan-Feb;17(1-2):54-67. doi: 10.1002/jgm.2823. IF 3,246; 16 cit. • Effect of mesenchymal stem cells-derived exosomes on tumor microenvironment: Tumor progression versus tumor suppression. By: Shojaei, Samaneh; Hashemi, Seyed Mahmoud; Ghanbarian, Hossein; et al. JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY Volume: 234 Issue: 4 Pages: 3394-3409 Published: APR 2019
--	---

- MiR-1180 from bone marrow MSCs promotes cell proliferation and glycolysis in ovarian cancer cells via SFRP1/Wnt pathway. By: Hu, Jinghui; Zhao, Wei; Huang, Yujie; et al. CANCER CELL INTERNATIONAL Volume: 19 Article Number: 66 Published: MAR 20 2019
- MiR-1180 from bone marrow-derived mesenchymal stem cells induces glycolysis and chemoresistance in ovarian cancer cells by upregulating the Wnt signaling pathway. By: Gu, Zhuo-wei; He, Yi-feng; Wang, Wen-jing; et al. JOURNAL OF ZHEJIANG UNIVERSITY-SCIENCE B Volume: 20 Issue: 3 Pages: 219-237 Published: MAR 2019
- Mesenchymal stem cells in preclinical cancer cytottherapy: a systematic review. By: Christodoulou, Ioannis; Goulielmaki, Maria; Devetzi, Marina; et al. STEM CELL RESEARCH & THERAPY Volume: 9 Article Number: 336 Published: DEC 7 2018
- Subcutaneous injection of multipotent mesenchymal stromal cells admixed with melanoma cells in mice favors tumor incidence and growth: a systematic review and meta-analysis. By: Cordeiro, Marcos Freitas; Marmitt, Luana Patricia; Horn, Ana Paula ARCHIVES OF DERMATOLOGICAL RESEARCH Volume: 310 Issue: 3 Pages: 231-240 Published: APR 2018
- Mesenchymal Stromal/Stem Cells: A New era in the Cell-Based Targeted Gene Therapy of Cancer. By: Marofi, Farooq; Vahedi, Ghasem; Biglari, Alireza; et al. FRONTIERS IN IMMUNOLOGY Volume: 8 Article Number: 1770 Published: DEC 18 2017
- Tumor-homing Stem Cell Therapy for Brain Cancer. By: Lettry, Vivien; Hagler, Shaye B.; Khagi, Simon; et al. CURRENT SURGERY REPORTS Volume: 5 Issue: 10 Article Number: UNSP 28 Published: OCT 2017
- Mesenchymal stem cells induce epithelial mesenchymal transition in melanoma by paracrine secretion of transforming growth factor- By: Lv, Chuan; Dai, Haiying; Sun, Mengyan; et al. MELANOMA RESEARCH Volume: 27 Issue: 2 Pages: 74-84 Published: APR 2017
- The role of mesenchymal stem cells in oncology and regenerative medicine. By: Khan, Maliha; Adil, Syeda Ezze Rukhsan; Olson, Amanda L. FUTURE ONCOLOGY Volume: 13 Issue: 9 Pages: 821-831 Published: APR 2017
- Engineered Mesenchymal Stem Cells as an Anti-Cancer Trojan Horse. By: Nowakowski, Adam; Drela, Katarzyna; Rozycka, Justyna; et al. STEM CELLS AND DEVELOPMENT Volume: 25 Issue: 20 Pages: 1513-1531 Published: OCT 15 2016
- Current treatments for advanced melanoma and introduction of a promising novel gene therapy for melanoma. By: Heo, Jae-Rim; Kim, Nam-Hyung; Cho, Jaejin; et al. ONCOLOGY REPORTS Volume: 36 Issue: 4 Pages: 1779-1786 Published: OCT 2016
- Combined treatment, based on lysomustine administration with mesenchymal stem cells expressing cytosine deaminase therapy, leads to pronounced murine Lewis lung carcinoma growth inhibition. By: Krassikova, Lyudmila S.; Karshieva, Saida S.; Cheglakov, Ivan B.; et al. JOURNAL OF GENE MEDICINE Volume: 18 Issue: 9 Pages: 220-233 Published: SEP 2016
- microRNA-145 Mediates the Inhibitory Effect of Adipose Tissue-Derived Stromal Cells on Prostate Cancer. By: Takahara, Kiyoshi; Ii, Masaaki; Inamoto, Teruo; et al. STEM

		CELLS AND DEVELOPMENT Volume: 25 Issue: 17 Pages: 1290-1298 Published: SEP 1 2016 • Inflammation-induced transgene expression in genetically engineered equine mesenchymal stem cells. By: Gabner, Simone; Hlavaty, Juraj; Velde, Karsten; et al. JOURNAL OF GENE MEDICINE Volume: 18 Issue: 8 Pages: 154-164 Published: AUG 2016 • Chemokine CCL15 Mediates Migration of Human Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells Toward Hepatocellular Carcinoma. By: Gao, Yun; Zhou, Zhong; Lu, Sen; et al. STEM CELLS Volume: 34 Issue: 4 Pages: 1112-1122 Published: APR 2016 • Pre-activated human mesenchymal stromal cells in combination with doxorubicin synergistically enhance tumor-suppressive activity in mice. By: Yoon, Nara; Park, Min Sung; Peltier, Grantham C.; et al. CYTOTHERAPY Volume: 17 Issue: 10 Pages: 1332-1341 Published: OCT 2015 Práca evidovaná len v databáze PubMed 1. Genetically engineered mesenchymal stromal cells in cancer gene therapy. Matuskova M, Durinikova E, Altaner C, Kucerova L. Bratisl Lek Listy. 2018;119(4):221-223. doi: 10.4149/BLL_2018_041. IF 0,678; 0 cit
07	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva	Zodpovedný riešiteľ <u>Cieľená kombinovaná terapia nádoru hrubého čreva pomocou rozvetvených nanonosičov nesúcich terapeutický gén a liečivá (TAcTiCAI), MVTS-JRP, 75 000€, 2018-2021</u> Cieľom projektu je pripraviť multifunkčné nanoterapeutikum na báze rozvetvených nanonosičov a otestovať účinnosť a bezpečnosť terapie kombinujúcej chemoterapeutikum, epigenetické liečivo a terapeutický gén na modeli karcinómu hrubého čreva. V prvom roku riešenia zahraničný partner pripravil nanonosič, naše pracovisko charakterizovalo modelové bunkové línie vhodné pre testovanie účinnosti a pripravilo kontrolný a terapeutický plazmid, ktorý bude spolu s ostatnými terapeutickými molekulami konjugovaný na dendrimér. Zodpovedný riešiteľ <u>Mechanizmy interakcií a účinku terapie pomocou mezenchýmových stromálnych buniek exprimujúcich gény konvertujúce predliečivo na nádorové kmeňové bunky APVV 00-52-12, 170 000€, 2013-2017</u> Potvrdili sme, že dva systémy génovej terapie sprostredkovanej mezenchýmovými stromálnymi bunkami (MSC), ktoré pôsobia synergicky, dokážu prelomiť čiastočnú rezistenciu voči jednotlivým systémom a inhibovať metastatické ochorenie. Na modeli metastatického melanómu sme demonštrovali silný terapeutický potenciál systému CD::UPRT/MSC/5-FC, ktorý sa prejavil dlhodobým prežívaním bez ochorenia. Na druhej strane sme na modeli chemorezistentného kolorektálneho karcinómu poukázali na limitácie terapie pomocou MSC konvertujúcich predliečivo – chemorezistencia negatívne ovplyvnila účinnosť. Pri klinickom skúšaní menovaného terapeutického systému by boli vhodnými kandidátmi pacienti, ktorí v minulosti neboli liečení nukleotidovými analógmi. Poukázali sme na vzťah medzi chemorezistenciou a agresívnym fenotypom nádorových buniek. Ako prví sme opísali úlohu ALDH1A3 v chemorezistencii kolorektálneho karcinómu. Pripravili sme spontánne metastatickú bunkovú líniu, ktorá je cenným modelom na štúdium nádorovej biológie a procesu metastázovania. Využitím viacerých bunkových línií sme demonštrovali pleiotropný účinok MSC sa nádorové bunky. Pozorovali sme podporný efekt (zvýšenie invazivity, vplyv na metastatický potenciál, expresia génov spojená s agresívnym fenotypom nádorových buniek)

	ako aj inhibičný efekt (inhibícia migrácie, neschopnosť tvorby kolonofér a spomalenie proliferácie) v závislosti od typu nádorových buniek. Zodpovedný riešiteľ <u>Cytotoxický efekt geneticky modifikovaných mezenchýmových stromálnych buniek na ľudské chemorezistentné nádorové bunky a na bunky so znakmi nádorových kmeňových buniek VEGA 2/0171/13, 25 463€, 2013-2016</u> Výsledky riešenia projektu poukázali na aspekty účinnosti génovej terapie pomocou mezenchýmových stromálnych buniek (MSC). V súčasnosti už prebiehajú klinické štúdie využívajúce MSC v liečbe onkologických ochorení. Dokázali sme, že chemorezistencia môže negatívne ovplyvniť účinnosť génovej terapie. Táto skutočnosť by mala byť zohľadňovaná pri definovaní vstupných kritérií pre pacientov liečených v rámci klinických štúdií. Záverečné hodnotenie komisiou: Projekt dosiahol významný výsledok/Úspešné ukončenie riešenia projektu a dosiahnutie vynikajúcich výsledkov/ Projekt bol riešený na veľmi dobrej úrovni. Výsledkom je 8 vedeckých článkov v plnom rozsahu. Výsledky majú potenciál byť aplikované v liečbe onkologických chorôb. Riešiteľ/Zodpovedný riešiteľ v poslednom roku <u>Úloha stresovej odpovede mezenchýmových stromálnych buniek v rezistencii ľudských nádorových buniek na liečbu VEGA 02/087/15, 2015-2018, 40 849€</u> Potvrdili sme, že aj napriek tomu, že MSC sú relatívne rezistentné voči cytotoxickým látkam, po pôsobení cisplatiny (cisPt) reagujú sekrečným fenotypom asociovaným so senescenciou, ktorý prispieva ku zvýšeniu markerov nádorových kmeňových buniek a chemorezistencii susedných nádorových buniek <i>in vitro</i> aj <i>in vivo</i>. Popísali sme výrazné zmeny nielen vo fosforylácii intracelulárnych kináz RSK1/2/3 a WNK1, ale aj aktiváciu transkripčných faktorov p53 and c-Jun v MSC ovplyvnených cisplatinou. Cisplatina ďalej indukovala zmeny v expresii proapoptotických aj antiapoptických proteínov v MSC a zvýšila sekréciu cytokínov CXCL1, IL-6, IL-8, CCL2 a MIF. Po priamej kokultivácii cisplatinou ovplyvnených MSC a nádorových buniek odvodených z karcinómu prsníka MCF7 sme u buniek MCF7 pozorovali výrazné zvýšenie expresie génov VEGFA, CDK2, GRB7 a zníženie expresie génov NME1, MUC1, BRCA1, CDKN2A, BIRC5, MYC, SERPINE1, NOTCH1 a XBP1 (Kučerová a kol., Cell Commun Signal). Zodpovedný riešiteľ <u>Xenografty a organoidy odvodené od primárnych nádorových tkanív ako nástroj pre výskum klinicky relevantných otázok Finančný dar Ligy proti rakovine, 2018, 10 000€</u> Optimalizovali sme podmienky izolácie a kultivácie nádorových buniek získaných od pacientov podstupujúcich chirurgickú resekciu kolorektálneho karcinómu <i>in vitro</i> a <i>in vivo</i>. Vytvorili sme základ biobanky vitálnych nádorových buniek odvodených od primárnych nádorových tkanív. Zodpovedný riešiteľ (BMC je koordinátorom projektu) Riešiteľ zodpovedný za čiastkovú úlohu <u>Inovatívne nanoliečivá: Nová kombinácia epigenetických a nádorových kmeňových buniek u rakoviny prsníka inovatívnou kombináciou epigenetickej liečby, chemoterapie a génovej terapie (INNOCENT) ERA-Net EuroNanoMed II, 1 250 418 €, 2016-2019</u> Cieľom projektu je vyvinúť inovatívne multifunkčné nanoliečivá, ktoré pomôžu prekonať nízku účinnosť liečby a časté relapsy pacientok s nádorom prsníka, s dôrazom na nádorové kmeňové bunky. Navrhnutý multimodálny COMBOBOMB integruje diagnostické a terapeutické funkcie v rámci jedinej nanoštruktúry. Zahŕňa v sebe štyri hlavné komponenty: 1) schopnosť selektívneho zacielenia (chitosan-CD44); 2) diagnostickú zobrazovaciu pomôcku, ktorá slúži na lokalizáciu malígneho nádoru a jeho mikro- alebo makrometastáz (anorganické nanokryštály); 3) cytotoxické liečivo (doxorubicín),
--	--

	a 4) chemosenzitizujúcu látku (decitabín, DAC spolu s DAC-aktivačným enzýmom) využívajúcu génovú terapiu a epigenetický prístup. Anorganické nanokryštály ukryté v nanonosiči umožnia neinvazívne zobrazenie COMBOBOMB biodistribúcie v reálnom čase a akumuláciu v nádorovom tkanive a umožnia monitorovať odpoveď pacienta na liečbu. Zodpovedný riešiteľ v pozícii riešiteľa <u>Úloha CA IX v adaptácii na nádorové mikroprostredie a v rezistencii na protinádorovú terapiu: molekulárne mechanizmy a klinické implikácie. APVV, 249 938€, 2016-2020</u> Identifikovali sme viacero potenciálnych markerov korelujúcich so zvýšením tumorigenicity nádorových buniek pôsobením inhibítorov dráhy c-Met/HGF. Zistili sme, že jednotlivé inhibítory majú na nádorové bunky rozdielny účinok. U buniek ovplyvnených inhibítorom SU11274 sme pozorovali zvýšenú expresiu markerov kmeňových buniek neuroektodermálneho pôvodu (nestín a musashi-1). Rovnako sme zistili zvýšenú fosforyláciu transkripčného aktivátora STAT3 v pozícii Y705. Pozorovali sme aj zvýšenú aktivitu mitochondrií. Na in vivo modeli sme potvrdili zvýšený tumorigénny potenciál nádorových buniek. Zistili sme, že SU11274 indukuje zmeny metabolizmu u hypermetastatických buniek odvodených od malígneho melanómu. Zodpovedný riešiteľ od r. 2019 v pozícii riešiteľa <u>Mechanizmus tolerancie indukovanej mezenchýmovými stromálnymi bunkami voči protinádorovej liečbe a cieleňá terapeutická intervencia v nádorových bunkách karcinómu prsníka. APVV APVV-16-0178, 231 600€, 2017-2021</u> Zistili sme, že lieková rezistencia, ktorú sprostredkujú solubilné faktory je navodená stimuláciou signálnych dráh Ras/Raf/MEK/ERK1/2 a PI3K/AKT, napríklad transformujúcim rastovým faktorom β (TGFβ). TGFβ indukuje v nádorových bunkách karcinómu prsníka epitelovo-mezenchýmový prechod a spolu so zvýšením transkripcie ABCT génov a podporou populácie nádorových kmeňových buniek vedie ku rezistencii na docetaxel. Neutralizácia interleukínov IL-6 a IL-8, ktorých hladina rastie v stromálnych bunkách po pôsobení viacerých liečiv, čiastočne dokázala zvrátiť rezistenciu na paklitaxel a doxorubicín v rezistentných variantoch buniek MCF7. Zníženie hladiny IL-8 viedlo k zvýšeniu hladiny CDK inhibítora p27, zníženiu cyklínu D1, redukcii fosforylovanej kinázy Akt, aktivity NF-κB a zvýšeniu chemosenzitivity na docetaxel v bunkách MDA-MB-231. Spektrum molekúl, ktoré sú sekretované MSC sa výrazne mení pôsobením liečiv aj napriek tomu, že samotné MSC neodpovedajú na tieto liečivá zvýšenou apoptózou alebo znížením viability. Vo viacerých prácach v poslednom období je schopnosť MSC modifikovať odpoveď na chemoterapeutiká asociovaná so signalizáciou cez receptory CXCR2 a CXCR3. Naše výsledky naznačujú aj zapojenie iných dráh, napríklad signalizácie cez CXCR1 receptor. V nadväzujúcich experimentoch pokračujeme stanovením kľúčových molekulárnych dráh v MSC bunkách, ktoré sprostredkujú chemoprotektívny efekt, nakoľko ich ovplyvnením by bolo možné zvýšiť účinnosť chemoterapie v klinickej situácii. Zodpovedný riešiteľ prof. v pozícii riešiteľa <u>Identifikácia a validácia signálnych dráh asociovaných s cirkulujúcimi nádorovými bunkami pri karcinóme prsníka APVV APVV-16-0010 , 2017-2021, 249 624€</u> V priebehu riešenia projektu pokračuje odvodenie vhodného diseminujúceho variantu bunkovej línie karcinómu prsníka NLR-JIMT. Doterajšie analýzy ukázali schopnosť týchto buniek veľmi efektívne kolonizovať pľúca metastáz. Na základe predbežných výsledkov vznikla potreba vytvorenia experimentálneho modelu pre podtyp Luminal A. Ďalej sa budeme venovať aj hľadaniu a testovaniu
--	---

		nových terapeutických cieľov (CDK4/6, PIK3C a iné) a analyzovaniu dát aj iných biomarkerov.
08	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	1x medzinárodný projekt (MVTS-JRP) v pozícii zodpovedného riešiteľa 1x medzinárodný projekt (ERA-Net EuroNanoMed II) v pozícii riešiteľa 1x APVV v pozícii zodpovedného riešiteľa 3x APVV v pozícii riešiteľa 2x VEGA v pozícii zodpovedného riešiteľa 2x VEGA v pozícii riešiteľa
09	Celková citovanosť v SCI / ISI	WOS citácie bez autocitácií: 893 (ISI), H index 15

VV-2019-P2.3-SJ		Základné informácie o spoluriešiteľskej organizácii
Spoluriešiteľská organizácia		
01	Názov organizácie	Národný onkologický ústav
02	Adresa organizácie	Klenová 1, 833 10 Bratislava
03	IČO	00165336
04	Právna forma organizácie	príspevková organizácia
05	Sektor	štátny
06	Platca DPH	Nie
07	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa	
	Telefón	
	E-mail	

V-2019-P2.4.1-SJ		Zoznam riešiteľov			
01	Zoznam zamestnancov priamo podieľajúcich sa na riešení projektu				
Meno a priezvisko		Tituly	Pracovné zaradenie	IČO organizácie	Počet hodín
		RNDr., PhD.	samostatný ved. prac./vedúci oddelenia	50073869	1300
		RNDr., PhD.	samostatný vedecký pracovník	50073869	780
		RNDr., PhD.	samostatný vedecký pracovník	50073869	780
		Ing., PhD.	samostatný vedecký pracovník	50073869	1950
		Mgr., PhD.	samostatný ved. prac. do 35 r.	50073869	780
		Mgr., PhD.	samostatný vedecký pracovník	50073869	260
		MUDr., PhD.	chirurg/vedecký pracovník	00165336 50073869	520
		Mgr., PhD.	samostatný ved. prac. do 35 r.	50073869	260
		RNDr., PhD.	samostatný vedecký pracovník	50073869	260
		Mgr., PhD.	vedecký pracovník	50073869	390
		Ing., PhD.	postdoktorand	50073869	260
		Ing., PhD.	postdoktorand	50073869	520
		Ing., PhD.	postdoktorand	50073869	260
		Mgr.	interný doktorand	50073869	520
		Mgr.	Interný doktorand	50073869	1950
		Bc.	vedecko-technický pracovník	50073869	520
		doc. MUDr. PhD.,	prednosta/chirurg	00165336	260
		MUDr., PhD.	chirurg	00165336	260
		MUDr., PhD.	chirurg	00165336	260
		MUDr.	chirurg	00165336	260
		MUDr., PhD.	chirurg	00165336	260
		MUDr., PhD.	chirurg	00165336	260
		MUDr.	chirurg	00165336	260

	MUDr., PhD.	klinický onkológ	00165336	260
	MUDr., PhD.	chirurg	00165336	260
	MUDr., PhD.	primár/patológ	00165336	520

V-2019-P2.4.2-SJ		Zoznam riešiteľov		
02	Ostatní zamestnanci	Celkový počet ostatných osôb	0	
		Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách	0	
03	Spolu	Celkový počet zamestnancov	26	
		Súhrnná kapacita zamestnancov v hodinách	14170	

VV-2019-P2.5-SJ		Projektový manažér / Vedúci projektu (Kontaktná osoba, ak je iná ako zodpovedný riešiteľ, poverená štatutárnym zástupcom žiadateľa vykonávať administratívne vedenie projektu.)	
01	Meno a priezvisko, Tituly		
	Telefón		
	Email		

VV-2019-P2.6-SJ		Existujúca infraštruktúra (Opíšte existujúcu infraštruktúru, v členení podľa jednotlivých zapojených organizácií, ktorá sa bude využívať pre prácu na projekte.)	
		BMC má všetku potrebnú infraštruktúru pre realizáciu projektu. Vybavenie pre prácu s bunkovými kultúrami (laminárne boxy, termostaty s prívodom CO₂, invertované mikroskopy). Nakoľko plánujeme využitie aj fluorescenčných proteínov na značenie buniek, prípadne fluorescenčne značených protilátok, pre potreby projektu plánujeme zakúpenie fluorescenčného modulu pre mikroskop ZEISS Axiovert. Bunkové laboratórium spĺňa kritériá II. triedy biologickej bezpečnosti, je schválené pre prácu s geneticky modifikovanými organizmami triedy II (vektory na báze retro/lentivírusov) a je vybavené inkubátorom pre prepeličie embryá. Inštitúcia je vybavená fluorescenčnými a luminiscenčnými čítačkami platničiek na báze fluorescence a luminiscencie. Uvedené prístroje boli zakúpené pred viac ako 15 rokmi a ich technická podpora je už problematická. Napriek tomu, že sme aj ich využitím získali predbežné výsledky, v projekte plánujeme aj pokročilejšie merania a využitie komerčných testov na báze fluorescence, luminiscencie alebo absorbancie, preto pre potreby projektu plánujeme zakúpiť prístroj Glomax (Promega), ktorý umožňuje merania (fluorescencia, luminiscencia, absorbancia) na rôznych formátoch platničiek. Platforma Odyssey umožňuje digitálne snímanie western blotov a gélov. Tiež disponujeme prietokovými cytometrami BD FACS Cantoll, a ImageStream, sorterom FACS Aria, a zobrazovacím systémom IncuCyte ZOOM™ s dvomi fluorescenčnými kanálmi umožňujúcimi vyhodnotenie proliferácie a migrácie buniek v reálnom čase. Molekulárno-biologické analýzy sa budú robiť pomocou qPCR na prístroji BIORAD FX96 alebo AriaMX-Real Time qPCR. Epigenetické štúdie vykonáme na pyrosekvenátore PyroMark Q24. Akreditovaný zverinec (SK UCH 02017) je plne vybavený pre chov imunodeficientných zvierat, chirurgiu na malých hlodavcoch a má povolenie pre prácu s geneticky modifikovanými organizmami triedy II. BMC SAV má k dispozícii <i>in vivo</i> zobrazovací systém na detekciu fluorescence a luminiscencie IVIS. MRI zobrazovanie bude vykonané v spolupráci so Slovenskou technickou univerzitou. Analýzy na báze microarray budú realizované formou služby. Odber vitálnych nádorových tkanív sa bude realizovať na Národnom onkologickom ústave, tkanivo bude následne transportované do BMC. NOÚ disponuje kompletným vybavením, ktoré je potrebné pre uchovávanie histologických vzoriek ako aj čerstvo zmrazeného klinického materiálu.	

OPISNÝ FORMULÁR PROJEKTU

Príloha č. 3. 1. B. / SJ

VV-2019-R-SJ	Vecný zámer projektu
Identifikačné číslo projektu	2019/60-BMCSAV-4
Názov projektu	Markery prekrývajúce chemorezistenciu a metastázovanie kolorektálneho karcinómu - úloha aldehyddehydrogenázy a jej klinická relevancia
Akronym projektu	CAScADE

VV-2019-R-SJ	Vecný zámer projektu
A Východisková situácia	1. Ferlay J <i>et al.</i> Eur J Cancer 2013, 49(6):1374-403. 2. Siegel R <i>et al.</i> CA Cancer J Clin 2014, 64(2):104-17. 3. http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/analyticke/incidencia_z_hubnych_nadorov_2010.pdf. 4. Cremolini C <i>et al.</i> Nat Rev Clin Oncol 2015, 12(10):607-19. 5. Van Cutsem E <i>et al.</i> J Clin Oncol 2011, 29(15):2011-9.
B Ciele projektu	

		1. Durinikova E <i>et al.</i> BMC Cancer 2018, 18 Analýza vedeckých databáz PubMed a Web of Science potvrdila originalitu navrhnutého projektu.
C	Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku	Výzva ONKO, akčný plán č. 5: Podpora onkologického výskumu a zlepšenie dostupnosti klinických štúdií pre pacientov, okruh 2; karcinóm pankreasu, kolorektálny karcinóm
D	Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax	Výsledky riešenia projektu prispievajú k identifikácii pacientov, ktorí majú vysoké riziko metastatického rozsevu chemorezistentných nádorových buniek ako aj pacientov s klinicky nedetekovateľnými metastázami. U týchto pacientov včasná terapeutická intervencia môže výrazne zlepšiť výsledok liečby.
E	Vedecko-technologická excelentnosť	1. Lambert AW <i>et al.</i> Cell 2017, 168(4):670-91. 2. Hu Z <i>et al.</i> Nat Genet 2019, 51(7):1113-22. 3. Kozovska Z <i>et al.</i> Biomed Pharmacother 2014, 68(8):911-6. 4. Bose D <i>et al.</i> Br J Cancer 2011, 105(11):1759-67. 5. Romano G <i>et al.</i> Oncotarget 2016. 6. Huang WS <i>et al.</i> PLoS One 2016, 11(9):e0159927. 7. Huang R <i>et al.</i> Mol Med Rep 2015, 12(2):2417-24.

8. Durinikova E *et al.* Cancer Gene Ther 2018.
9. Duan JJ *et al.* Int J Cancer 2016, 139(5):965-75.
10. Clay MR *et al.* Head Neck 2010, 32(9):1195-201.
11. Rasheed ZA *et al.* J Natl Cancer Inst 2010, 102(5):340-51.
12. Lingala S *et al.* Exp Mol Pathol 2010, 89(1):27-35.
13. Deng S *et al.* PLoS One 2010, 5(4):e10277.
14. Tanei T *et al.* Clin Cancer Res 2009, 15(12):4234-41.
15. Rahadiani N *et al.* Cancer Sci 2011, 102(4):903-8.
16. Liu DY *et al.* Journal of Clinical Neuroscience 2012, 19(12):1700-5.
17. Li T *et al.* Laboratory Investigation 2010, 90(2):234-44.
18. Su Y *et al.* Cancer Epid Biomarkers Prev 2010, 19(2):327-37.
19. Donato LJ *et al.* Cancer Res 2005, 65(18):8193-9.
20. Shao CL *et al.* Clinical Cancer Research 2014, 20(15):4154-66.
21. Canino C *et al.* Oncotarget 2015, 6(14):12637-53.
22. Kim IG *et al.* Biochem Biophys Res Commun 2014, 454(3):369-75.
23. Yin H *et al.* Experimental Cell Research 2015, 339(2):252-60.
24. Chen J *et al.* Cancer Invest 2013, 31(1):17-23.
25. Luo Y *et al.* Stem Cells 2012, 30(10):2100-13.
26. Golubovskaya V *et al.* J Can Res Clin Oncol 2015, 141(9):1613-31.
27. Mao P *et al.* Proc Natl Acad Sci U S A 2013, 110(21):8644-9.
28. Hashemi J *et al.* PLoS One 2011, 6(3).
29. Kong B *et al.* Gut 2016, 65(4):647-57.
30. Zhang W *et al.* Cancer Letters 2013, 328(1):120-5.
31. Kim YJ *et al.* Int J Cancer 2013, 133(5):1135-42.
32. Marcato P *et al.* Mol Oncol 2015, 9(1):17-31.
33. Durinikova E *et al.* BMC Cancer 2018, 18.
34. Kozovska Z *et al.* BMC Cancer 2018, 18.
35. van der Waals LM *et al.* PLoS One 2018, 13(10).
36. Feng H *et al.* Br J Cancer 2018, 118(2):224-32.
37. Croker AK *et al.* Int J Mol Sci 2017, 18(10).
38. Smith AR *et al.* Nat Med 2017, 23(12):1399-400.
39. Gengenbacher N *et al.* Nat Rev Cancer 2017, 17(12):751-65.
40. DeRose YS *et al.* Nat Med 2011, 17(11):1514-20.
41. Zhang X *et al.* Cancer Res 2013, 73(15):4885-97.
42. Hidalgo M *et al.* Cancer Discov 2014, 4(9):998-1013.
43. Ribatti D. Experimental Cell Research 2014, 328(2):314-24.
44. Burikova M *et al.* Gen Physiol Biophys 2016, 35(4):459-68.
45. Balke M *et al.* BMC Res Notes 2010, 3:58.
46. Rowe RG *et al.* J Cell Biol 2009, 184(3):399-408.

F	Inovativnosť projektu	
G	Pracovné činnosti (aktivity a časový harmonogram)	
H	Výsledky projektu	
VI	Prínosy projektu	

J	Iné realizované projekty v danej oblasti	Zodpovedný riešiteľ <u>Cielená kombinovaná terapia nádoru hrubého čreva pomocou rozvetvených nanonosičov nesúcich terapeutický gén a liečivá (TAcTiCAI), MVT-S-JRP, 75 000€, 2018-2021</u> Cieľom projektu je pripraviť multifunkčné nanoliečivo na báze rozvetvených nanonosičov, otestovať účinnosť a bezpečnosť terapie kombinujúcej chemoterapiu, epigenetické liečivo a terapeutický gén. V prvom roku riešenia zahraničný partner pripravil dendrimér, naše pracovisko charakterizovalo modelové bunkové línie vhodné pre testovanie účinnosti a pripravilo terapeutický plazmid, ktorý bude spolu s ostatnými molekulami konjugovaný na dendrimér. Zodpovedný riešiteľ <u>Mechanismy interakcií a účinku terapie pomocou mezenchýmových stromálnych buniek exprimujúcich gény konvertujúce predliečivo na nádorové kmeňové bunky APVV 00-52-12, 170 000€, 2013-2017</u> Potvrdili sme, že dva systémy génovej terapie sprostredkovanej mezenchýmovými stromálnymi bunkami (MSC), ktoré pôsobia synergicky, dokážu prelomiť čiastočnú rezistenciu voči jednotlivým systémom a inhibovať metastatické ochorenie. Na modeli metastatického melanómu sme demonštrovali silný terapeutický potenciál systému CD::UPRT/MSC/5-FC, ktorý sa prejavil dlhodobým prežívaním bez ochorenia. Na druhej strane sme na modeli chemorezistentného kolorektálneho karcinómu poukázali na limitácie terapie pomocou MSC konvertujúcich predliečivo – chemorezistencia negatívne ovplyvnila účinnosť. Poukázali sme na vzťah medzi chemorezistenciou a agresívnym fenotypom nádorových buniek. Ako prví sme opísali úlohu ALDH1A3 v chemorezistencii kolorektálneho karcinómu. Pripravili sme spontánne metastatickú bunkovú líniu, ktorá je cenným modelom na štúdium nádorovej biológie a procesu metastázovania. Demonštrovali sme pleiotropný účinok MSC sa nádorové bunky. Pozorovali sme podporný efekt (zvýšenie invazivity, vplyv na metastatický potenciál, expresia génov spojená s agresívnym fenotypom nádorových buniek) ako aj inhibičný efekt (inhibícia migrácie, neschopnosť tvorby koloniesfér a spomalenie proliferácie) v závislosti od typu nádorových buniek. Zodpovedný riešiteľ <u>Cytotoxický efekt geneticky modifikovaných mezenchýmových stromálnych buniek na ľudské chemorezistentné nádorové bunky a na bunky so znakmi nádorových kmeňových buniek VEGA 2/0171/13, 25 463€, 2013-2016</u> Výsledky riešenia projektu poukázali na aspekty účinnosti génovej terapie pomocou MSC. V súčasnosti už prebiehajú klinické štúdie využívajúce MSC v liečbe onkologických ochorení. Dokázali sme, že chemorezistencia môže negatívne ovplyvniť účinnosť génovej terapie. Táto skutočnosť by mala byť zohľadňovaná pri definovaní vstupných kritérií pre pacientov liečených v rámci klinických štúdií. <u>Záverčné hodnotenie komisiou:</u> Projekt dosiahol významný výsledok/Úspešné ukončenie riešenia projektu a dosiahnutie vynikajúcich výsledkov/ Projekt bol riešený na veľmi dobrej úrovni. Výsledkom je 8 vedeckých článkov v plnom rozsahu. Výsledky majú potenciál byť aplikované v liečbe onkologických chorôb. Riešiteľ/Zodpovedný riešiteľ v poslednom roku <u>Úloha stresovej odpovede mezenchýmových stromálnych buniek v rezistencii ľudských nádorových buniek na liečbu VEGA 02/087/15,</u>

2015-2018, 40 849€ Potvrdili sme, že aj napriek relatívnej rezistencii MSC po pôsobení cisplatiny reagujú sekrečným fenotypom asociovaným so senescenciou, ktorý prispieva ku zvýšeniu markerov CSC a chemorezistencii susedných nádorových buniek *in vitro* aj *in vivo*. Popísali sme výrazné zmeny nielen vo fosforylácii intracelulárnych kináz RSK1/2/3 a WNK1, ale aj aktiváciu transkripčných faktorov p53 and c-Jun v MSC ovplyvnených Cis-Pt. Cisplatina tiež indukovala zmeny v expresii proapoptotických aj antiapoptických proteínov v MSC a zvýšila sekréciu cytokínov CXCL1, IL-6, IL-8, CCL2 a MIF. Po priamej kokultivácii cisplatinou ovplyvnených MSC a nádorových buniek odvodených z karcinómu prsníka MCF7 sme u buniek MCF7 pozorovali výrazné zvýšenie expresie génov VEGFA, CDK2, GRB7 a zníženie expresie génov NME1, MUC1, BRCA1, CDKN2A, BIRC5, MYC, SERPINE1, NOTCH1 a XBP1.

Zodpovedný riešiteľ

Xenografty a organoidy odvodené od primárnych nádorových tkanív ako nástroj pre výskum klinicky relevantných otázok Finančný dar Ligy proti rakovine, 2018, 10 000€ Optimalizovali sme podmienky izolácie a kultivácie nádorových buniek získaných od pacientov podstupujúcich chirurgickú resekciu kolorektálneho karcinómu *in vitro* a *in vivo*. Vytvorili sme základ biobanky vitálnych nádorových buniek odvodených od primárnych nádorových tkanív.

Zodpovedný riešiteľ (BMC je koordinátorom projektu)

Riešiteľ zodpovedný za čiastkovú úlohu

Inovatívne nanoliečivá: Nová kombinácia epigenetických a nádorových kmeňových buniek u rakoviny prsníka inovatívnou kombináciou epigenetickej liečby, chemoterapie a génovej terapie (INNOCENT) ERA-Net EuroNanoMed II, 1 250 418 €, 2016-2019

Cieľom projektu je vyvinúť inovatívne multifunkčné nanoliečivá, ktoré pomôžu prekonať nízku účinnosť liečby u pacientok s nádorom prsníka. Navrhnutý systém integruje diagnostické a terapeutické funkcie v rámci jedinej nanoštruktúry. Zahŕňa v sebe štyri hlavné komponenty: 1) schopnosť selektívneho zacielenia; 2) diagnostickú zobrazovaciu pomôcku, ktorá slúži na lokalizáciu malígneho nádoru a jeho mikro- alebo makrometastáz (anorganické nanokryštály); 3) cytotoxické liečivo (doxorubicín); a 4) chemosenzitizujúcu látku (decitabín spolu s aktivačným enzýmom) využívajúcu génovú terapiu a epigenetický prístup. Anorganické nanokryštály ukryté v nanonosiči umožnia neinvazívne zobrazenie biodistribúcie v reálnom čase a akumuláciu v nádorovom tkanive a umožnia monitorovať odpoveď pacienta na liečbu.

Zodpovedný riešiteľ v pozícii riešiteľa

Úloha CA IX v adaptácii na nádorové mikroprostredie a v rezistencii na protinádorovú terapiu: molekulárne mechanizmy a klinické implikácie. APVV, 249 938€, 2016-2020 Identifikovali sme viacero

potenciálnych markerov korelujúcich so zvýšením tumorigenicity nádorových buniek pôsobením inhibítorov dráhy c-Met/HGF. Zistili sme, že jednotlivé inhibítory majú na nádorové bunky rozdielny účinok. U buniek ovplyvnených SU11274 sme pozorovali zvýšenú expresiu markerov kmeňových buniek neuroektodermálneho pôvodu (nestín a musashi-1). Rovnako sme zistili zvýšenú fosforyláciu transkripčného aktivátora STAT3. Na *in vivo* modeli sme potvrdili zvýšený tumorigénny potenciál nádorových buniek. SU11274 indukuje zmeny metabolizmu hypermetastatických buniek odvodených od malígneho melanómu.

Zodpovedný riešiteľ od r. 2019

v pozícii riešiteľa

		<u>Mechanizmus tolerance indukovanej mezenchýmovými stromálnymi bunkami voči protinádorovej liečbe a cielená terapeutická intervencia v nádorových bunkách karcinómu prsníka. APVV APVV-16-0178, 231 600€, 2017-2021</u> Zistili sme, že lieková rezistencia sprostredkovaná solubilnými faktormi je navodená stimuláciou signálnych dráh Ras/Raf/MEK/ERK1/2 a PI3K/AKT. Napríklad TGFβ indukuje v bunkách karcinómu prsníka epitelovo-mezenchýmový prechod a spolu so zvýšením transkripcie ABCT génov a podporou populácie nádorových kmeňových buniek vedie ku rezistencii na docetaxel. Neutralizácia interleukínov IL-6 a IL-8, čiastočne dokázala zvrátiť rezistenciu na paklitaxel a doxorubicín v rezistentných variantoch buniek MCF7. Zníženie hladiny IL-8 viedlo k zvýšeniu hladiny CDK inhibítora p27, zníženiu cyklínu D1, redukcii fosforylovanej kinázy Akt, aktivity NF-κB a zvýšeniu chemosenzitivity na docetaxel v bunkách MDA-MB-231. Spektrum molekúl, ktoré sú sekretované MSC sa výrazne mení pôsobením liečiv aj napriek tomu, že samotné MSC neodpovedajú na tieto liečivá zvýšenou apoptózou alebo znížením viability. Vo viacerých prácach je schopnosť MSC modifikovať odpoveď na chemoterapeutiká asociovaná so signalizáciou cez receptory CXCR2 a CXCR3. Naše výsledky naznačujú aj zapojenie CXCR1 receptora.. Pokračujeme stanovením kľúčových molekulárnych dráh v MSC, ktoré sprostredkujú chemoprotektívny efekt, nakoľko ich ovplyvnením by bolo možné zvýšiť účinnosť chemoterapie. Zodpovedný riešiteľ v pozícii riešiteľa <u>Identifikácia a validácia signálnych dráh asociovaných s cirkulujúcimi nádorovými bunkami pri karcinóme prsníka APVV APVV-16-0010, 2017-2021, 249 624€</u> Pokračujeme odvođením vhodného diseminujúceho variantu bunkovej línie NLR-JIMT. Doterajšie analýzy ukázali schopnosť týchto buniek veľmi efektívne kolonizovať pľúca po intravenóznom podaní Na základe predbežných výsledkov vznikla potreba vytvorenia experimentálneho modelu pre podtyp Luminal A. Budeme sa venovať aj hľadaniu a testovaniu nových terapeutických cieľov (CDK4/6, PIK3C) a analyzovaniu dát aj iných biomarkerov.
K	Analýza rizík	
L	Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva	Prvoradým cieľom projektu je zlepšiť manažment pacientov trpiacich CRC. Charakter a inovatívnosť projektu dávajú predpoklad vzniku

		predmetov duševného vlastníctva. V prípade potreby kontaktujeme Kanceláriu pre transfer technológií SAV, ktorá poskytne súčinnosť.
M	Informovanosť	Výsledky zverejníme formou posterov a prednášok na domácich a zahraničných konferenciách (2 zahraničné príspevky ročne, napr. konferencia Metastasis Seed and Soil). Okrem prác v zahraničných impaktovaných časopisoch budeme výsledky zverejňovať aj v domácich časopisoch (Onkológia). Riešitelia sa pravidelne aktívne zúčastňujú podujatí ako sú Bratislavské onkologické dni a Dni mladých onkológov. Aj tu budeme prezentovať výsledky projektu. Riešitelia sú takisto zapojení do výučby pregraduálnych študentov. Zistenia zaradíme do prednášok. Priebežne budeme výsledky prezentovať aj na seminároch Biomedicínskeho centra SAV a Národného onkologického ústavu. BMC v spolupráci s Nadáciou výskum rakoviny organizuje podujatie Vedecké dielne určené pre študentov gymnázií a stredných škôl. Spolu s podujatím Dni SAV a Deň otvorených dverí je to vynikajúci priestor na prezentáciu projektu laickej verejnosti.

VV-2019-R-EK-SJ	V prípade potreby efektívna spolupráca s Etickou komisiou (stanovisko, ak relevantné)
Projekt sa bude realizovať (rovnako ako už boli získané predbežné výsledky) na základe súhlasného stanoviska Etickej komisie Národného onkologického ústavu (štúdia Biomarkery vybraných malignít, GIT01) na základe informovaného súhlasu pacienta. V dostatočnom predstihu pred skončením platnosti schválenia uvedenej štúdie bude pripravený nový návrh, ktorý bude predložený EK NOÚ. Experimenty na animálnych modeloch budú prebiehať v schválenom zariadení Biomedicínskeho centra SAV – Zverinec pre imunodeficientné myši SK UCH 02017. Pilotná štúdia prebehla na základe projektu schváleného Štátnou veterinárnou a potravinovou správou SR Ro-207/18-221/3. EK BMC a následne ŠVPS SR bude predložený projekt, na základe ktorého budú prebiehať ďalšie experimenty potrebné pre riešenie navrhnutého projektu.	

Celkový a podrobný rozpočet projektu na 3 roky

Príloha č. 3. 2.
ONKO

Identifikačné číslo projektu	2019/60-BMCSAV-4	Žiadateľ	Biomedicínske centrum SAV
Názov projektu	Markery prekrývajúce chemorezistenciu a metastázovanie kolorektálneho karcinómu - úloha aldehyddehydrogenázy a jej klinická relevancia	Zodpovedný riešiteľ	
Akronym projektu	CAScADE	Sledované obdobie	2019-2021

Ekonomická klasifikácia rozpočtovej klasifikácie	Položka	2019			Predpokladaná špecifikácia položky	2020			Predpokladaná špecifikácia položky	2021			Predpokladaná špecifikácia položky
		Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Vlastné zdroje		Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Vlastné zdroje		Výdavky celkom	Výdavky zo štátneho rozpočtu	Vlastné zdroje	
600	Bežné výdavky												
610 000	Mzdy	5 953,00 €		5 953,00 €		35 715,00 €		35 715,00 €		35 715,00 €		35 715,00 €	
620 000	Povinné odvody	2 074,00 €		2 074,00 €		12 448,00 €		12 448,00 €		12 448,00 €		12 448,00 €	
	Osobné výdavky spolu	8 027,00 €	0,00 €	8 027,00 €		48 163,00 €	0,00 €	48 163,00 €		48 163,00 €	0,00 €	48 163,00 €	
631	Cestovné náhrady												
631 002	Cestovné náhrady zahraničné					1 000,00 €	1 000,00 €		Aktívna účasť na vedeckej konferencii v rámci Európy (2 členovia výskumného tímu)	1 000,00 €	1 000,00 €		Aktívna účasť na vedeckej konferencii v rámci Európy (2 členovia výskumného tímu)
632	Energie, voda a telekomunikácie												
632 001	Energie	2 648,00 €	2 648,00 €		náklady na prevádzku aspojené s riešením projektu	2 080,00 €	2 080,00 €		náklady na prevádzku aspojené s riešením projektu	2 131,00 €	2 131,00 €		náklady na prevádzku aspojené s riešením projektu
633	Materiál												
633 004	Prevádzkové stroje a zariadenia					1 350,00 €	1 350,00 €		3D trepačka na premývanie a inkubáciu membrán a gélov (elektroforéza a western blotting)				
633 006	Všeobecný materiál	500,00 €	500,00 €		spotrebný laboratórny materiál (skúmavky, pipetovacie špičky)	1 800,00 €	1 800,00 €		spotrebný laboratórny materiál (skúmavky, pipetovacie špičky)	1 700,00 €	1 700,00 €		spotrebný laboratórny materiál (skúmavky, pipetovacie špičky)
633 007	Špeciálny materiál	4 560,00 €	4 560,00 €		odberové sety na nádorové tkanivo (125€); kultivačné prostredia pre bunkové kultúry, plast na kultiváciu a uchovávanie buniek (500€); špeciálne rastové faktory a zložky kultivačných médií pre 3D kultivácie (EGF, FGF, B27) a organoidy (galunisertib, noggin, Y-27632, N-2 supplement, N-acetyl-L-cysteine, MACS NeuroBrew-21 w/o vitamín A, Cultrex-PathClear-reduced growth factor BME) (1000€); súpravy na izoláciu DNA a RNA, primery, nukleotidy, plast pre PCR a qPCR (500€); komerčné súpravy na detekciu proliferácie, invazivity, adhézie, proteomový profilér (jeden test podľa druhu 300-600€) (715€); ECM gel/extracelulárna matrix (820€); disociačná súprava na nádorové tkanivo a skúmavky (2 sady) (400€); Aldefluor a špeciálne reagencie pre prietokovú cytometriu (450€); skúmavky a roztoky pre prietokovú cytometriu (kompatibilné s cytometrami BD) (50€)	19 320,00 €	14 925,00 €		odberové sety na nádorové tkanivo (250€); kultivačné prostredia pre bunkové kultúry, plast na kultiváciu a uchovávanie buniek (1150€); špeciálne rastové faktory a zložky kultivačných médií pre 3D kultivácie (EGF, FGF, B27) a organoidy (galunisertib, noggin, Y-27632, N-2 supplement, N-acetyl-L-cysteine, MACS NeuroBrew-21 w/o vitamín A, Cultrex-PathClear-reduced growth factor BME) (2000€); súpravy na izoláciu DNA a RNA, primery, nukleotidy, plast pre PCR a qPCR, pyrosekvenovanie (2905€); komerčné súpravy na detekciu proliferácie, invazivity, adhézie, proteomový profilér, fosfokinázový test (jeden test podľa druhu 300-600€) (2100€); sterilné krmivo a podstielka pre imunodeficientné myši, filtre, anestézia, analgetiká, chirurgický materiál (1000€); chovná kolónia SCIDbg alebo NSG myši na obnovenie vlastného chovu (2000€); materiál na model chorioalantoickej membrány, prepeličie vajíčka (400€); ECM gel/extracelulárna matrix (820€); farmakologické inhibítory (500€); protilátky a reagencie na western blotting (1000€); disociačná súprava na nádorové tkanivo a skúmavky (2 balenia) (800€)	18 270,00 €	15 619,00 €		odberové sety na nádorové tkanivo (250€); kultivačné prostredia pre bunkové kultúry, plast na kultiváciu a uchovávanie buniek (1649€); špeciálne rastové faktory a zložky kultivačných médií pre 3D kultivácie (EGF, FGF, B27) a organoidy (galunisertib, noggin, Y-27632, N-2 supplement, N-acetyl-L-cysteine, MACS NeuroBrew-21 w/o vitamín A, Cultrex-PathClear-reduced growth factor BME) (3000€); súpravy na izoláciu DNA a RNA, primery, nukleotidy, plast pre PCR a qPCR (2800€); sterilné krmivo a podstielka pre imunodeficientné myši, filtre, anestézia, analgetiká, chirurgický materiál, dezinfekcia, filtre do IVC technológií (3000€); materiál na histológiu a imunohistochemiu vrátane protilátok (1000€); materiál na model chorioalantoickej membrány, prepeličie vajíčka (400€); ECM gel/extracelulárna matrix (820€); Aldefluor a reagencie pre prietokovú cytometriu (400€); farmakologické inhibítory (500€); protilátky (1000€); disociačná súprava na nádorové tkanivo a skúmavky (2 balenia) (800€)
633 010	Pracovné odevy, obuv a pracovné pomôcky	50,00 €	50,00 €		ochranné odevy a obuv prevažne do zverínca	70,00 €	70,00 €		ochranné odevy a obuv prevažne do zverínca				
633 013	Softvér	680,00 €	680,00 €		FCS Express - softvér na vyhodnocovanie dát z prietokovej cytometrie, prenosná verzia na "dongle nosiči"								
637	Služby												
637 005	Špeciálne služby					7 000,00 €	7 000,00 €		Microarray (Platforma Agilent, do 7000 cieľových génov/vzorka, 1 sada)	7 000,00 €	7 000,00 €		Microarray (Platforma Agilent, do 7000 cieľových génov/vzorka, 1 sada)
637 012	Poplatky a odvody					1 500,00 €	1 500,00 €		náklady spojené s uverejnením výsledkov v "open access" časopisoch (1 publikácia)	3 000,00 €	3 000,00 €		náklady spojené s uverejnením výsledkov v "open access" časopisoch (2 publikácie)
700	Kapitálové výdavky												
713 005	Nákup špeciálnych strojov a zariadení	29 400,00 €	29 400,00 €	0,00 €	GloMax® Discover System (33 468€ - celková suma, v rámci navrhovaného projektu žiadame o 2/3 ceny); fluorescenčný modul k invertovanému mikroskopu ZEISS Axiovert Alternatíva so 120W metalhalidovým externým zdrojom) a 3 filtrovými sadami (10686€)								
	Tovary a služby spolu	37 838,00 €	37 838,00 €	0,00 €		29 725,00 €	29 725,00 €	0,00 €		30 450,00 €	30 450,00 €	0,00 €	
	Výdavky celkom	45 865,00 €	37 838,00 €	8 027,00 €		77 888,00 €	29 725,00 €	48 163,00 €		78 613,00 €	30 450,00 €	48 163,00 €	