

Zmluva o poskytnutí finančných prostriedkov

**na spolufinancovanie účasti v európskom projekte výskumu a vývoja REfrAME
v rámci projektu ERA-NET cofund „Vytvorenie synergie medzi Spoločným
programom výskumu neurodegeneračných ochorení a Horizontom 2020“**

**uzatvorená v zmysle § 10 ods. 3 písm. m) a n) zákona č. 172/2005 Z. z. o organizácii štátnej
podpory výskumu a vývoja a doplnení zákona č. 575/2001 Z. z. o organizácii činnosti vlády a
organizácii ústrednej štátnej správy v znení neskorších predpisov**

(ďalej len „zmluva“)

Poskytovateľ:

sídlo:

zastúpený štatutárnym

orgánom:

osoba oprávnená rokovať

v odborných veciach:

Tel. číslo:

Fax:

e-mail:

IČO:

Bank. spojenie:

IBAN:

(ďalej len „poskytovateľ“)

Ministerstvo školstva, vedy, výskumu a športu SR

Stromová 1, 813 30, Bratislava

ministrom školstva, vedy, výskumu a športu SR

Jurajom Draxlerom, MA

Ing. Ľubica Pitlová

02/59374741

02/59374720

lubica.pitlova@minedu.sk

00 164 381

Štátna pokladnica, Bratislava

SK80 8180 0000 0070 0006 5236

Príjemca:

sídlo:

zastúpený štatutárnym

orgánom:

osoba oprávnená rokovať

v odborných veciach:

Tel. číslo:

Fax:

e-mail:

IČO:

DIČ:

Bank. spojenie:

IBAN:

(ďalej len „príjemca“)

Neuroimunologický ústav Slovenskej akadémie vied

Dúbravská cesta 9, 845 10 Bratislava

riaditeľom Neuroimunologického ústavu SAV

prof. MVDr. Michalom Novákom, DrSc, Dr.h.c.

prof. MVDr. Michal Novák, DrSc, Dr.h.c.

02/54788100

02/54774276

michal.novak@savba.sk

31748333

2020921320

Štátna pokladnica, č. účtu 7000552915/8180

SK12 8180 0000 0070 0055 2915

(ďalej spolu len „zmluvné strany“)

Preambula

Slovenská republika zastúpená Ministerstvom školstva, vedy, výskumu a športu Slovenskej republiky sa v súlade so závermi Rady Európskej únie pre konkurencieschopnosť č.16775/08 a oznámením Európskej komisie č.12392/09 zúčastňuje iniciatívy členských štátov Európskej únie pod názvom Spoločný program vo výskume neurodegeneračných ochorení (Joint Programme in Neurodegenerative Disease Research – ďalej len „JPND“).

Členské štáty JPND vytvorili konzorcium, ktoré podalo v rámci programu Európskej únie pre podporu výskumu a inovácií Horizont 2020 spoločný návrh projektu ERA-NET cofund pod názvom „Vytvorenie synergie medzi Spoločným programom výskumu neurodegeneračných ochorení a Horizontom 2020“ (ďalej len „ERA-NET cofund“). Tento návrh bol schválený.

Podpisom zmluvy o grante č. 643417 s Európskou komisiou sa Ministerstvo školstva, vedy, výskumu a športu SR zaviazalo financovať účasť organizácií výskumu a vývoja zo SR v uvedenom projekte ERA NET cofund v celkovej sume maximálne 1 000.000,- eur zo štátneho rozpočtu po dobu troch rokov.

V rámci ERA-NET cofund bola v januári 2015 vyhlásená výzva na podávanie návrhov medzinárodných projektov výskumu neurodegeneračných ochorení na témy: Prístup k vytváraniu longitudinálnych kohórt, Pokrokové experimentálne modely, Rizikové a ochranné faktory.

Na základe výsledkov medzinárodného výberového konania bol na financovanie vybraný aj medzinárodný projekt **„Mechanizmy patologickej transformácie proteínov pri neurodegeneračných ochoreniach: nové prístupy vyhodnotenia rizík a vývoj modelov“** (Pathway complexities of protein misfolding in neurodegenerative diseases: a novel approach to risks evaluation and model development - ďalej len „REfrAME“). Tento projekt bude riešiť medzinárodný tím ktorého súčasťou je aj príjemca. Koordinátorom projektu REfrAME (ďalej len koordinátor) je profesor Giuseppe Legname (Scuola Internazionale Superiore di Studi Avanzati, Terst, Taliansko). Príslušná časť projektu REfrAME, za riešenie ktorej zodpovedá príjemca, bude pre účely tejto zmluvy ďalej nazývaná len „projekt“.

Čl. 1

Predmet zmluvy

- 1) Predmetom zmluvy je záväzok príjemcu zabezpečiť riešenie projektu a záväzok poskytovateľa financovať riešenie projektu vykonávaného príjemcom vo výške 490 000,- eur z prostriedkov štátneho rozpočtu Slovenskej republiky po dobu 36 mesiacov v rokoch 2016 – 2019.
- 2) Presná špecifikácia projektu (zoznam riešiteľov, účel použitia prostriedkov štátneho rozpočtu Slovenskej republiky poskytnutých poskytovateľom vrátane charakteristiky

cieľov projektu v jednotlivých rokoch jeho riešenia a výstupov) je uvedená v Prílohe 1, ktorá je neoddeliteľnou súčasťou tejto zmluvy.

- 3) Účelom tejto zmluvy je zabezpečenie riešenia projektu príjemcom. Riešením projektu sa rozumie plnenie výskumných úloh v súlade s popisom projektu uvedeným v Prílohe 1.
- 4) Príjemca sa zaväzuje zabezpečiť riešenie projektu počas celej doby jeho riešenia od 1.5.2016 do 30.4.2019.

Čl. 2

Podmienky poskytovania a použitia finančných prostriedkov

- 1) Poskytovateľ poskytne príjemcovi na riešenie projektu prostriedky štátneho rozpočtu Slovenskej republiky vo výške 100 % z celkových oprávnených nákladov na riešenie projektu.
- 2) Poskytovateľ zabezpečuje financovanie projektu počas celej doby jeho riešenia, ktorá je 36 mesiacov.
- 3) Oprávnenými nákladmi na riešenie projektu, ktoré financuje poskytovateľ z prostriedkov štátneho rozpočtu Slovenskej republiky, sú náklady podľa § 17 ods. 2 až 5 zákona č. 172/2005 Z. z. o organizácii štátnej podpory výskumu a vývoja a doplnení zákona č. 575/2001 Z. z. o organizácii činnosti vlády a organizácií ústrednej štátnej správy v znení neskorších predpisov. Náklady na riešenie projektu hradené z prostriedkov štátneho rozpočtu Slovenskej republiky sú špecifikované príjemcom v Prílohe 2 k tejto zmluve.
- 4) Príjemca si za účelom prijatia prostriedkov štátneho rozpočtu Slovenskej republiky poskytnutých poskytovateľom a ich transparentného čerpania zriadi osobitný účet uvedený v záhlaví tejto zmluvy (ďalej len „účet príjemcu“).
- 5) Poskytovateľ poskytne prostriedky štátneho rozpočtu Slovenskej republiky na účet príjemcu v jednotlivých rokoch riešenia projektu podľa rozpisu celkových oprávnených nákladov uvedených v Prílohe 1 k tejto zmluve, ktorá je jej neoddeliteľnou súčasťou.
- 6) V prvom roku riešenia projektu poskytne poskytovateľ prostriedky štátneho rozpočtu Slovenskej republiky na účet príjemcu do 30 kalendárnych dní po zverejnení tejto zmluvy v Centrálnom registri zmlúv vedenom Úradom vlády SR.7) V ďalších rokoch riešenia projektu poskytne poskytovateľ prostriedky štátneho rozpočtu Slovenskej republiky na účet príjemcu do 28.2. príslušného kalendárneho roka na základe výsledkov kontroly použitia prostriedkov štátneho rozpočtu Slovenskej republiky poskytnutých príjemcovi v predchádzajúcom rozpočtovom roku, ktorú vykonáva poskytovateľ.
- 7) Ak v prvom roku riešenia projektu poskytne poskytovateľ prostriedky štátneho rozpočtu Slovenskej republiky na účet príjemcu omeškane vzhľadom na termín začatia riešenia projektu REfrAME z dôvodu omeškania podpísania tejto zmluvy medzi príjemcom a poskytovateľom, môže príjemca na financovanie projektu použiť vlastné prostriedky, ktoré si potom refunduje z prostriedkov poskytnutých poskytovateľom a vedených na účte príjemcu.
- 8) Príjemca môže prostriedky štátneho rozpočtu Slovenskej republiky poskytnuté poskytovateľom na účet príjemcu použiť iba na účel uvedený v čl. 1 ods. 3) tejto zmluvy.

- 9) Prijemca zodpovedá za riadne hospodárenie s prostriedkami štátneho rozpočtu Slovenskej republiky poskytnutými poskytovateľom na účet príjemcu a je povinný pri ich použití zachovávať hospodárnosť, efektívnosť a účelnosť ich použitia.
- 10) Výnosy z poskytnutých finančných prostriedkov je príjemca povinný odvieť v termíne do 31. januára bežného roka za obdobie predchádzajúceho kalendárneho roka na účet poskytovateľa č. IBAN: SK19 8180 0000 0070 0006 3812, VS 1009, vedený v Štátnej pokladnici. O poukázaní výnosov na príjmový účet poskytovateľa je prijímateľ povinný elektronicky zaslať odboru účtarne a styku so Štátnou pokladnicou poskytovateľa avízo.
- 11) Finančné prostriedky nevyčerpané do 15. 12. 2016 je prijímateľ povinný vrátiť do 20. 12. 2016 na výdavkový účet poskytovateľa – IBAN: SK80 8180 0000 0070 0006 5236, VS 1009. V prípade nutnosti dodatočného vrátenia finančných prostriedkov v nasledujúcom kalendárnom roku je prijímateľ povinný vrátiť ich na depozitný účet – IBAN: SK68 8180 0000 0070 0006 3900, VS 1009. O poukázaní nevyčerpaných finančných prostriedkov na účet poskytovateľa je prijímateľ povinný elektronicky zaslať odboru účtarne a styku so Štátnou pokladnicou poskytovateľa avízo.
- 12) O vrátení nepoužitých finančných prostriedkov a odvedení výnosov zašle príjemca písomné oznámenie elektronickou poštou Sekcii vysokých škôl, vedy a výskumu a Oddeleniu účtarne a styku so Štátnou pokladnicou poskytovateľa.
- 13) Ak riešenie projektu vyžaduje zaobstaranie tovarov a služieb a príjemca je povinný v cene pre ich zaobstaranie zohľadniť najlepší pomer kvality a výšky ceny a postupovať podľa zákona č. 25/2006 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.
- 14) Prijemca musí pri obstarávaní tovarov a služieb z prostriedkov štátneho rozpočtu Slovenskej republiky vedených na účte príjemcu postupovať podľa zákona č. 25/2006 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.

Čl. 3

Práva a povinnosti zmluvných strán

- 1) Prijemca a poskytovateľ zodpovedajú za včasné a riadne plnenie si povinností podľa tejto zmluvy.
- 2) Prijemca je povinný na základe požiadavky poskytovateľa predložiť prehľad o výške, spôsobe a účele čerpania prostriedkov poskytnutých poskytovateľom v termíne do 31. 3. bežného rozpočtového roka za obdobie predchádzajúceho kalendárneho roka.
- 3) Prijemca je povinný po skončení riešenia projektu vypracovať správu o výsledkoch riešenia projektu vrátane správy o finančnom hospodárení za všetky roky trvania projektu a predložiť ich poskytovateľovi najneskôr do 30 kalendárnych dní po skončení riešenia projektu. Prijemca je taktiež povinný predložiť krátku správu o čiastkových výsledkoch riešenia projektu a finančnom hospodárení za jednotlivé roky riešenia projektu, a to najneskôr do 31.3. bežného roka za obdobie predchádzajúceho kalendárneho roka. V prípade ukončenia projektu pred dátumom uvedeným v čl. 5, ods. 1 zmluvy je príjemca povinný vypracovať správu o výsledkoch riešenia projektu do 30 kalendárnych dní od dátumu predčasného ukončenia riešenia projektu.

- 4) Prijemca je povinný uchovávať všetky dokumenty a doklady, vrátane účtovných dokladov týkajúcich sa projektu, najmenej počas piatich rokov nasledujúcich po roku, v ktorom došlo k ukončeniu riešenia projektu.

Čl. 4

Finančná kontrola

- 1) Poskytovateľ je oprávnený vykonať finančnú kontrolu podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov počas trvania zmluvného vzťahu medzi ním a príjemcom ako aj po jeho ukončení, a to aj v prípade odstúpenia od zmluvy.
- 2) Prijemca je povinný pri výkone kontroly alebo auditu dodržiavať ustanovenia zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov.

Čl. 5

Doba trvania zmluvy a odstúpenie od zmluvy

- 1) Táto zmluva sa uzatvára na dobu určitú odo dňa jej účinnosti do 30.04.2019.
- 2) Zmluva zaniká:
 - a) uplynutím doby, na ktorú je uzavretá,
 - b) písomnou dohodou zmluvných strán,
 - c) odstúpením od zmluvy.
- 3) Poskytovateľ má právo odstúpiť od zmluvy, ak
 - a) si príjemca neplní povinnosti stanovené v tejto zmluve,
 - b) riešenie projektu má závažné nedostatky (napríklad nekvalitné, alebo oneskorené plnenie výskumných úloh) , ktoré zistil koordinátor medzinárodného projektu REfrAME a informoval o nich poskytovateľa,
 - c) z dôvodu rozhodnutia koordinátora dôjde k predčasnému ukončeniu alebo zrušeniu projektu REfrAME. Predčasným ukončením projektu sa podľa tejto zmluvy rozumie ukončenie projektu pred termínom uvedeným v čl.1. ods. 4 zmluvy. Zrušenie projektu nastáva, ak sa z dôvodu rozhodnutia koordinátora vôbec nepristúpi k riešeniu projektu.
- 4) Ak poskytovateľ odstúpi od zmluvy medzi ním a príjemcom z dôvodov podľa Čl. 5 ods. 1 písm. a) a b) tejto zmluvy, má právo požadovať vrátenie všetkých prostriedkov štátneho rozpočtu Slovenskej republiky ním poskytnutých príjemcovi.
- 5) Ak poskytovateľ odstúpi od zmluvy medzi ním a príjemcom z dôvodov podľa Čl. 5 ods. 1 písm. c), má právo požadovať vrátenie časti prostriedkov štátneho rozpočtu Slovenskej republiky, ktoré boli použité príjemcom po termíne predčasného ukončenia alebo zrušenia projektu REfrAME.

- 6) Prijemca má právo odstúpiť od zmluvy v prípade, ak poskytovateľ mešká s poskytnutím finančných prostriedkov po dobu dlhšiu ako 60 kalendárnych dní okrem prípadu omeškania uvedeného v čl. 2 ods. 8) tejto zmluvy.

Čl. 6

Sankcie

- 1) Prijemca je povinný prostriedky štátneho rozpočtu Slovenskej republiky neoprávnené použiť na iný účel než na účel uvedený v čl. 1 ods. 3) tejto zmluvy vrátiť na príjmový účet poskytovateľa, IBAN SK80 8180 0000 0070 0006 5236
- 2) Prijemca je povinný vrátiť na príjmový účet poskytovateľa aj finančné prostriedky štátneho rozpočtu Slovenskej republiky z dôvodov uvedených v Čl. 5 ods. 3) a 4).
- 3) Sankcie za porušenie finančnej disciplíny príjemcom pri hospodárení s prostriedkami štátneho rozpočtu Slovenskej republiky sa riadia § 31 zákona č. 523/2004 Z. z. o rozpočtových pravidlách verejnej správy a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.

Čl. 7

Vlastnícke práva k predmetu zmluvy

Vlastnícke práva k výsledkom riešenia projektu sa riadia podľa ustanovení čl. 23a1 zmluvy o grante č. 643417 medzi Európskou komisiou a Ministerstvom školstva, vedy výskumu a športu SR¹.

Čl. 8

Záverečné ustanovenia

- 1) Prijemca a poskytovateľ sa zaväzujú bezodkladne sa navzájom formou elektronickej komunikácie informovať o zmenách identifikačných údajov uvedených v zmluve a akýchkoľvek iných zmenách a skutočnostiach, ktoré by mohli mať vplyv na práva a povinnosti vyplývajúce z tejto zmluvy v lehote najneskôr do 30 kalendárnych dní po vzniku zmeny. V prípade zmeny účtu je príjemca povinný potvrdiť túto zmenu poskytovateľovi formou doporučenej poštovej zásielky.
- 2) Zmeny a doplnenia zmluvy môžu byť vykonané len prostredníctvom písomných očíslovaných dodatkov podpísaných obidvoma zmluvnými stranami, ktoré budú neoddeliteľnou súčasťou tejto zmluvy.
- 3) Zmluva je vyhotovená v 6 originálnych rovnopisoch, pričom každá zo zmluvných strán dostane po 3 rovnopisoch.
- 4) Zmluvné strany súhlasia so zverejnením celého textu zmluvy v Centrálnom registri zmlúv.

¹ Odporúčanie Európskej komisie C(2008)1329 z 10.4. 2008 o riadení vlastníckych práv v aktivitách spojených s transferom poznatkov

- 5) Zmluva nadobúda platnosť dňom jej podpísania oprávnenými zástupcami zmluvných strán a účinnosť dňom nasledujúcim po dni jej zverejnenia v Centrálnom registri zmlúv.
- 6) Neoddeliteľnými súčasťami tejto zmluvy sú:
 - a) Príloha 1: Špecifikácia projektu
 - b) Príloha 2 Rozpis celkových prostriedkov štátneho rozpočtu Slovenskej republiky na financovanie oprávnených nákladov projektu v jednotlivých rokoch jeho riešenia.

V Bratislave, dňa 2016

.....
Juraj Draxler, MA
minister školstva, vedy, výskumu
a športu SR

.....
prof. MVDr. Michal Novák, DrSc, Dr.h.c.
riaditeľ Neuroimunologického ústavu SAV

ku Zmluve na spolufinancovanie účasti v európskom projekte výskumu a vývoja REfrAME v rámci projektu ERA-NET cofund „Vytvorenie synergie medzi Spoločným programom výskumu neurodegeneračných ochorení a Horizontom 2020“

A. 1 Základné informácie o projekte		
Názov projektu	Mechanizmy patologickej transformácie proteínov pri neurodegeneračných ochoreniach: nové prístupy vyhodnotenia rizík a vývoj modelov (Pathway complexities of protein misfolding in neurodegenerative diseases: a novel approach to risks evaluation and model development)	
Akronym projektu	REfrAME	
Odbor výskumu a vývoja ¹	010617 Neurovedy	
Charakter projektu (ZV, AV, EV)	Základný výskum	
Doba riešenia projektu	Od: mesiac/rok 05/2016	Do: mesiac/rok 04/2019
Koordinátor projektu (názov organizácie VaV)	Neuroimunologický ústav Slovenskej akadémie vied	
Výška finančnej podpory z rozpočtu MŠ VVaŠ SR	490 000,- eur	
Celkové náklady na projekt	2.382.875,-	

A. 2 Koordinujúca organizácia účasti SR v projekte		Základné údaje o koordinujúcej organizácii
Názov koordinátora	Neuroimunologický ústav Slovenskej akadémie vied	
Skrátený názov	NiU SAV	
Adresa	Dúbravská 9 845 10 Bratislava	

¹ Podľa smernice č.27/2006-R z 21. decembra 2006 o sústave odborov vedy a techniky a číselníku odborov vedy a techniky

Samosprávny kraj	SK01 - Bratislavský kraj
IČO	31748333
Príslušnosť k rezortu	SAV
Typ organizácie	Príspevková organizácia
Odvetvie podľa OKEČ (odvetvová klasifikácia ekonomických činností)	73000 Výskum a vývoj
Štatutárny zástupca (meno, tel. číslo, fax, e-mail)	Michal Novák Tel. číslo: +421 2 5478 8100 Fax: +421 2 5477 4276 E-mail: michal.novak@savba.sk

A. 3 Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi

Meno a priezvisko	Michal Novák		
Akademické tituly	Prof. MVDr.	DrSc.	Dr.h.c.
Telefón	+421 2 5478 8100		
Fax	+421 2 5477 4276		
E-mail	michal.novak@savba.sk		

CC publikácie za posledných 5 rokov (max. 20 publikácií)	Počet	35
1. Cehlar, R. Skrabana, A. Kovac, B. Kovacech, M. Novak, Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of tau protein microtubule-binding motifs in complex with Tau5 and DC25 antibody Fab fragments. Acta Crystallographica Section F-Structural Biology and Crystallization Communications 68, 1181 (Oct, 2012).		

2. P. Filipcik et al., Intraneuronal accumulation of misfolded tau protein induces overexpression of Hsp27 in activated astrocytes. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease* 1852, 1219 (Jul, 2015).
3. P. Filipcik et al., Tau Protein Phosphorylation in Diverse Brain Areas of Normal and CRH Deficient Mice: Up-Regulation by Stress. *Cellular and Molecular Neurobiology* 32, 837 (Jul, 2012).
4. P. Filipcik et al., First transgenic rat model developing progressive cortical neurofibrillary tangles. *Neurobiology of Aging* 33, 1448 (Jul, 2012).
5. S. Jadhav et al., Truncated tau deregulates synaptic markers in rat model for human tauopathy. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 9, (Feb 23, 2015).
6. S. Jadhav, N. Zilka, M. Novak, Protein Truncation as a Common Denominator of Human Neurodegenerative Foldopathies. *Molecular Neurobiology* 48, 516 (Dec, 2013).
7. Z. Kazmerova et al., Can We Teach Old Dogs New Tricks? Neuroprotective Cell Therapy in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Journal of Alzheimers Disease* 37, 251 (2013, 2013).
8. E. Kontsekova, N. Zilka, B. Kovacech, P. Novak, M. Novak, First-in-man tau vaccine targeting structural determinants essential for pathological tau-tau interaction reduces tau oligomerisation and neurofibrillary degeneration in an Alzheimer's disease model. *Alzheimers Research & Therapy* 6, (2014, 2014).
9. E. Kontsekova, N. Zilka, B. Kovacech, R. Skrabana, M. Novak, Identification of structural determinants on tau protein essential for its pathological function: novel therapeutic target for tau immunotherapy in Alzheimer's disease. *Alzheimers Research & Therapy* 6, (2014, 2014).
10. A. Kovac, Z. Somikova, N. Zilka, M. Novak, Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determination of panel of neurotransmitters in cerebrospinal fluid from the rat model for tauopathy. *Talanta* 119, 284 (Feb 15, 2014).
11. L. Levarska, N. Zilka, S. Jadhav, P. Neradil, M. Novak, Of Rodents and Men: The Mysterious Interneuronal Pilgrimage of Misfolded Protein Tau in Alzheimer's Disease Dedicated to the memory of Prof. Inge-Grundke Iqbal: A leader in AD research. *Journal of Alzheimers Disease* 37, 569 (2013, 2013).
12. P. Majerova et al., Microglia display modest phagocytic capacity for extracellular tau oligomers. *Journal of Neuroinflammation* 11, (Sep 13, 2014).
13. A. Opattova, P. Filipcik, M. Cente, M. Novak, Intracellular Degradation of Misfolded Tau Protein Induced by Geldanamycin is Associated with Activation of the Proteasome. *Journal of Alzheimers Disease* 33, 339 (2013, 2013).
14. K. Paholikova et al., N-terminal Truncation of Microtubule Associated Protein Tau

Dysregulates its Cellular Localization. Journal of Alzheimers Disease 43, 915 (2015, 2015).		
15. L. Pulzova et al., OspA-CD40 dyad: ligand-receptor interaction in the translocation of neuroinvasive Borrelia across the blood-brain barrier. Scientific Reports 1, (Sep 8, 2011).		
16. R. Skrabana, O. Cehlar, M. Novak, Non-robotic high-throughput setup for manual assembly of nanolitre vapour-diffusion protein crystallization screens. Journal of Applied Crystallography 45, 1061 (Oct, 2012).		
17. N. Zilka et al., Who fans the flames of Alzheimer's disease brains? Misfolded tau on the crossroad of neurodegenerative and inflammatory pathways. Journal of Neuroinflammation 9, (Mar 7, 2012).		
18. N. Zilka, B. Kovacech, P. Barath, E. Kontsekova, M. Novak, The self-perpetuating tau truncation circle. Biochemical Society Transactions 40, 681 (Aug, 2012).		
19. N. Zilka et al., Immunomodulation of Memory-Impairing Protein Tau in Alzheimer's Disease. Neurodegenerative Diseases 10, 242 (2012, 2012).		
20. M. Zilkova et al., Hyperphosphorylated truncated protein tau induces caspase-3 independent apoptosis-like pathway in the Alzheimer's Disease cellular model. Journal of Alzheimers Disease 23, 161 (2011, 2011).		
Monografie a kapitoly dlhšie ako 3 autorské hárky za posledných 5 rokov	Počet	2
1. ČÍŽKOVÁ, Dáša - ŽILKA, Norbert - KÁŽMÉROVÁ, Zuzana - SLOVINSKÁ, Lucia - VANICKÝ, Ivo - NOVOTNÁ-GRUŠOVÁ, Ivana - CIGÁNKOVÁ, V. - ČÍŽEK, Milan - NOVÁK, Michal. Mesenchymal stromal cells and neural stem cells potential for neural repair in spinal cord injury and human neurodegenerative disorders. In Neural stem cells and therapy. First published February, 2012. - Janeza Trdine 9, Rijeka, Croatia		
2. ŽILKA, Norbert - PILIPČINEC, E. - NOVÁK, Michal. Imunologická pavučina mozgu. Bratislava : VEDA, 2013. ISBN 978-80-224-1265-0.		
Prehľad citácií k uvedeným publikáciám za posledných 5 rokov (max. 20 citácií k danej publikácii)	Počet	32
O. Cehlar, R. Skrabana, A. Kovac, B. Kovacech, M. Novak, Crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of tau protein microtubule-binding motifs in complex with Tau5 and DC25 antibody Fab fragments. Acta Crystallographica Section F-Structural Biology and Crystallization Communications 68, 1181 (Oct, 2012).		

1. D. J. Koss et al., Polymeric alkylpyridinium salts permit intracellular delivery of human Tau in rat hippocampal neurons: requirement of Tau phosphorylation for functional deficits. *Cellular and Molecular Life Sciences* 72, 4613 (Dec, 2015)

P. Filipcik et al., Tau Protein Phosphorylation in Diverse Brain Areas of Normal and CRH Deficient Mice: Up-Regulation by Stress. *Cellular and Molecular Neurobiology* 32, 837 (Jul, 2012)

1. J. Attems, K. A. Jellinger, Amyloid and tau: neither chicken nor egg but two partners in crime! *Acta Neuropathologica* 126, 619 (Oct, 2013).
2. J. Attems, D. R. Thal, K. A. Jellinger, The relationship between subcortical tau pathology and Alzheimer's disease. *Biochemical Society Transactions* 40, 711 (Aug, 2012).
3. D. Baglietto-Vargas et al., Short-term modern life-like stress exacerbates A-pathology and synapse loss in 3xTg-AD mice. *Journal of Neurochemistry* 134, 915 (Sep, 2015).
4. C. Gonzales et al., Alternative method of oral administration by peanut butter pellet formulation results in target engagement of BACE1 and attenuation of gavage-induced stress responses in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 126, 28 (Nov, 2014).
5. K. Lejavova et al., Stress-Induced Activation of the Sympathoadrenal System is Determined by Genetic Background in Rat Models of Tauopathy. *Journal of Alzheimers Disease* 43, 1157 (2015, 2015).
6. A. Machado et al., Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease. *Reviews in the Neurosciences* 25, 785 (Dec, 2014).
7. R. Pamphlett, S. K. Jew, Different Populations of Human Locus Ceruleus Neurons Contain Heavy Metals or Hyperphosphorylated Tau: Implications for Amyloid-beta and Tau Pathology in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers Disease* 45, 437 (2015, 2015).
8. R. A. Rissman et al., Corticotropin-releasing factor receptor-dependent effects of repeated stress on tau phosphorylation, solubility, and aggregation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 109, 6277 (Apr 17, 2012).
9. D. Van Dam, A. Van Dijck, L. Janssen, P. P. De Deyn, Neuropeptides in Alzheimer's Disease: From Pathophysiological Mechanisms to Therapeutic Opportunities. *Current Alzheimer Research* 10, 449 (Jun, 2013).
10. Y. Wei, J.-Y. Miao, Y. Liu, Endogenous and Exogenous Factors in Hyperphosphorylation of Tau in Alzheimer's Disease. *Progress in Biochemistry*

and Biophysics 39, 778 (Aug, 2012).

P. Filipcik et al., First transgenic rat model developing progressive cortical neurofibrillary tangles. *Neurobiology of Aging* 33, 1448 (Jul, 2012).

1. R. Caillierez et al., Lentiviral Delivery of the Human Wild-type Tau Protein Mediates a Slow and Progressive Neurodegenerative Tau Pathology in the Rat Brain. *Molecular Therapy* 21, 1358 (Jul, 2013).
2. R. M. Cohen et al., A Transgenic Alzheimer Rat with Plaques, Tau Pathology, Behavioral Impairment, Oligomeric A beta, and Frank Neuronal Loss. *Journal of Neuroscience* 33, 6245 (Apr 10, 2013).
3. S. Do Carmo, A. C. Cuellar, Modeling Alzheimer's disease in transgenic rats. *Molecular Neurodegeneration* 8, (Oct 25, 2013).
4. S. Dujardin, M. Colin, L. Buee, Animal models of tauopathies and their implications for research/translation into the clinic. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 41, 59 (Feb, 2015).
5. L. Forny-Germano et al., Alzheimer's Disease-Like Pathology Induced by Amyloid-beta Oligomers in Nonhuman Primates. *Journal of Neuroscience* 34, 13629 (Oct 8, 2014).
6. K. Iqbal et al., Animal Models of the Sporadic Form of Alzheimer's Disease: Focus on the Disease and Not Just the Lesions. *Journal of Alzheimers Disease* 37, 469 (2013, 2013).
7. K. Iqbal, C.-X. Gong, F. Liu, Microtubule-associated protein tau as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 18, 307 (Mar, 2014).
8. P. J. McMillan et al., Truncation of tau at E391 Promotes Early Pathologic Changes in Transgenic Mice. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 70, 1006 (Nov, 2011).
9. F. P. Perez et al., Late-Onset Alzheimer's Disease, Heating up and Foxed by Several Proteins: Pathomolecular Effects of the Aging Process. *Journal of Alzheimers Disease* 40, 1 (2014, 2014).
10. E. Rockenstein et al., A Novel Triple Repeat Mutant Tau Transgenic Model That Mimics Aspects of Pick's Disease and Frontotemporal Tauopathies. *Plos One* 10, (Mar 24, 2015).

S. Jadhav, N. Zilka, M. Novak, Protein Truncation as a Common Denominator of Human Neurodegenerative Foldopathies. *Molecular Neurobiology* 48, 516 (Dec, 2013).

1. V. Dwivedi, B. K. Tripathi, M. Mutsuddi, S. C. Lakhotia, Ayurvedic Amalaki

Rasayana and Rasa-Sindoor suppress neurodegeneration in fly models of Huntington's and Alzheimer's diseases. *Current Science* 105, 1711 (Dec 25, 2013).

2. A. Kumar et al., Decreased O-Linked GlcNAcylation Protects from Cytotoxicity Mediated by Huntingtin Exon1 Protein Fragment. *Journal of Biological Chemistry* 289, 13543 (May 9, 2014).

Z. Kazmerova et al., Can We Teach Old Dogs New Tricks? Neuroprotective Cell Therapy in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Journal of Alzheimers Disease* 37, 251 (2013, 2013).

1. W. Froestl, A. Pfeifer, A. Muhs, Cognitive Enhancers (Nootropics). Part 3: Drugs Interacting with Targets other than Receptors or Enzymes. *Disease-Modifying Drugs. Update 2014. Journal of Alzheimers Disease* 42, 1079 (2014, 2014).
2. K. M. Kanninen et al., Applications of the Keap1-Nrf2 system for gene and cell therapy. *Free Radical Biology and Medicine* 88, 350 (Nov, 2015).

E. Kontsekova, N. Zilka, B. Kovacech, P. Novak, M. Novak, First-in-man tau vaccine targeting structural determinants essential for pathological tau-tau interaction reduces tau oligomerisation and neurofibrillary degeneration in an Alzheimer's disease model. *Alzheimers Research & Therapy* 6, (2014, 2014).

1. M. G. Agadjanyan, N. Petrovsky, A. Ghochikyan, A fresh perspective from immunologists and vaccine researchers: Active vaccination strategies to prevent and reverse Alzheimer's disease. *Alzheimers & Dementia* 11, 1246 (Oct, 2015).
2. K. Anand, M. Sabbagh, Early investigational drugs targeting tau protein for the treatment of Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 24, 1355 (2015, 2015).
3. C. M. Cowan et al., Rescue from tau-induced neuronal dysfunction produces insoluble tau oligomers. *Scientific Reports* 5, (Nov 26, 2015).
4. K. Hoglund et al., Alzheimer's disease - Recent biomarker developments in relation to updated diagnostic criteria. *Clinica Chimica Acta* 449, 3 (Sep 20, 2015).
5. K. Iqbal, F. Liu, C.-X. Gong, Tau and neurodegenerative disease: the story so far. *Nature Reviews Neurology* 12, (Jan, 2016).
6. J. J. Kudrna, K. E. Ugen, Gene-based vaccines and immunotherapeutic strategies against neurodegenerative diseases: Potential utility and limitations. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 11, 1921 (Aug 3, 2015).
7. A. J. Mably et al., Tau immunization: a cautionary tale? *Neurobiology of Aging* 36, 1316 (Mar, 2015).
8. I. Olsen, S. K. Singhrao, Can oral infection be a risk factor for Alzheimer's disease? *Journal of Oral Microbiology* 7, (2015, 2015).

E. Kontsekkova, N. Zilka, B. Kovacech, R. Skrabana, M. Novak, Identification of structural determinants on tau protein essential for its pathological function: novel therapeutic target for tau immunotherapy in Alzheimer's disease. *Alzheimers Research & Therapy* 6, (2014, 2014).

1. A. J. Mably et al., Tau immunization: a cautionary tale? *Neurobiology of Aging* 36, 1316 (Mar, 2015).
2. D. J. Marciani, Alzheimer's disease vaccine development: A new strategy focusing on immune modulation. *Journal of Neuroimmunology* 287, 54 (Oct 15, 2015).

A. Kovac, Z. Somikova, N. Zilka, M. Novak, Liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for determination of panel of neurotransmitters in cerebrospinal fluid from the rat model for tauopathy. *Talanta* 119, 284 (Feb 15, 2014).

1. J. H. An, D.-K. Choi, K.-J. Lee, J.-W. Choi, Surface-enhanced Raman spectroscopy detection of dopamine by DNA Targeting amplification assay in Parkinson's model. *Biosensors & Bioelectronics* 67, 739 (May 15, 2015).
2. M. Babic et al., Update on the core and developing cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer disease. *Croatian Medical Journal* 55, 347 (Aug, 2014).
3. J. M. Cox et al., A validated LC-MS/MS method for neurotransmitter metabolite analysis in human cerebrospinal fluid using benzoyl chloride derivatization. *Bioanalysis* 7, 2461 (2015, 2015).
4. C. A. dos Santos Haemmerle, M. I. Nogueira, I.-s. Watanabe, The neural elements in the lining of the ventricular-subventricular zone: making an old story new by high-resolution scanning electron microscopy. *Frontiers in Neuroanatomy* 9, (Oct 28, 2015).
5. M. He, C. Wang, Y. Wei, Selective enrichment and determination of monoamine neurotransmitters by CU(II) immobilized magnetic solid phase extraction coupled with high-performance liquid chromatography-fluorescence detection. *Talanta* 147, 437 (Jan 15, 2016).
6. L. Jiang et al., Determination of monoamine neurotransmitters in human urine by carrier-mediated liquid-phase microextraction based on solidification of stripping phase. *Talanta* 144, 356 (Nov 1, 2015).
7. C. Lete, S. Lupu, B. Lakard, J.-Y. Hihn, F. Javier del Campo, Multi-analyte determination of dopamine and catechol at single-walled carbon nanotubes - Conducting polymer - Tyrosinase based electrochemical biosensors. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 744, 53 (May 1, 2015).
8. C. M. Miyazaki, T. P. Pereira, D. B. Tavares Mascagni, M. L. de Moraes, M. Ferreira, Monoamine oxidase B layer-by-layer film fabrication and characterization toward dopamine detection. *Materials Science & Engineering C-Materials for*

Biological Applications 58, 310 (Jan 1, 2016).

9. L. Si, Y. Wang, G. Wuyun, L. Bao, B. Agula, The effect of Mongolian medical acupuncture on cytokines and neurotransmitters in the brain tissue of insomniac rats. *European Journal of Integrative Medicine* 7, 492 (Oct, 2015).
10. D. S. Strac, D. Muck-Seler, N. Pivac, NEUROTRANSMITTER MEASURES IN THE CEREBROSPINAL FLUID OF PATIENTS WITH ALZHEIMER'S DISEASE: A REVIEW. *Psychiatria Danubina* 27, 14 (2015, 2015).
11. X.-E. Zhao et al., Simultaneous determination of amino acid and monoamine neurotransmitters in PC12 cells and rats models of Parkinson's disease using a sensitizing derivatization reagent by UHPLC-MS/MS. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 995, 15 (Jul 15, 2015).

L. Levarska, N. Zilka, S. Jadhav, P. Neradil, M. Novak, Of Rodents and Men: The Mysterious Interneuronal Pilgrimage of Misfolded Protein Tau in Alzheimer's Disease Dedicated to the memory of Prof. Inge-Grundke Iqbal: A leader in AD research. *Journal of Alzheimers Disease* 37, 569 (2013, 2013).

1. S. Dujardin, M. Colin, L. Buee, Animal models of tauopathies and their implications for research/translation into the clinic. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 41, 59 (Feb, 2015).

P. Majerova et al., Microglia display modest phagocytic capacity for extracellular tau oligomers. *Journal of Neuroinflammation* 11, (Sep 13, 2014).

1. M. Fiala, N. Terrando, J. Dalli, Specialized Pro-Resolving Mediators from Omega-3 Fatty Acids Improve Amyloid-beta Phagocytosis and Regulate Inflammation in Patients with Minor Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimers Disease* 48, 293 (2015, 2015).
2. K. E. Funk, H. Mirbaha, H. Jiang, D. M. Holtzman, M. I. Diamond, Distinct Therapeutic Mechanisms of Tau Antibodies PROMOTING MICROGLIAL CLEARANCE VERSUS BLOCKING NEURONAL UPTAKE. *Journal of Biological Chemistry* 290, 21652 (Aug 28, 2015).
3. L. A. Hohsfield, C. Humpel, Intravenous Infusion of Monocytes Isolated from 2-Week-Old Mice Enhances Clearance of Beta-Amyloid Plaques in an Alzheimer Mouse Model. *Plos One* 10, (Apr 1, 2015).

A. Opattova, P. Filipcik, M. Cente, M. Novak, Intracellular Degradation of Misfolded Tau Protein Induced by Geldanamycin is Associated with Activation of the Proteasome. *Journal of Alzheimers Disease* 33, 339 (2013, 2013)

1. A. Agis-Torres, M. Soellhuber, M. Fernandez, J. M. Sanchez-Montero, Multi-Target-Directed Ligands and other Therapeutic Strategies in the Search of a Real

Solution for Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology* 12, 2 (Jan, 2014).

2. L. J. Blair, B. Zhang, C. A. Dickey, Potential synergy between tau aggregation inhibitors and tau chaperone modulators. *Alzheimers Research & Therapy* 5, (2013, 2013).
3. N. Chondrogianni et al., Proteasome activation: An innovative promising approach for delaying aging and retarding age-related diseases. *Ageing Research Reviews* 23, 37 (Sep, 2015).
4. T.-T. Chu et al., Clearance of the intracellular high level of the Tau protein directed by an artificial synthetic hydrolase. *Molecular Biosystems* 10, 3081 (2014, 2014).
5. J. E. Gerson, D. L. Castillo-Carranza, R. Kaye, Advances in Therapeutics for Neurodegenerative Tauopathies: Moving toward the Specific Targeting of the Most Toxic Tau Species. *Acs Chemical Neuroscience* 5, 752 (Sep, 2014).
6. V. Kakkar, M. Meister-Broekema, M. Minoia, S. Carra, H. H. Kampinga, Barcoding heat shock proteins to human diseases: looking beyond the heat shock response. *Disease Models & Mechanisms* 7, 421 (Apr, 2014).
7. C. J. Kirk, S. R. Powell, E. J. Miller, in *Cytokine Bioassays: Methods and Protocols*, I. Vancurova, Ed. (2014), vol. 1172, pp. 147-162.
8. P. Maiti, J. Manna, S. Veleri, S. Frautschy, Molecular Chaperone Dysfunction in Neurodegenerative Diseases and Effects of Curcumin. *Biomed Research International*, (2014, 2014).
9. N. Zare, F. Motamedi, H. Digaleh, F. Khodaghali, N. Maghsoudi, Collaboration of geldanamycin-activated P70S6K and Hsp70 against beta-amyloid-induced hippocampal apoptosis: an approach to long-term memory and learning. *Cell Stress & Chaperones* 20, 309 (Mar, 2015).

K. Paholikova et al., N-terminal Truncation of Microtubule Associated Protein Tau Dysregulates its Cellular Localization. *Journal of Alzheimers Disease* 43, 915 (2015, 2015).

1. M. Derisbourg et al., Role of the Tau N-terminal region in microtubule stabilization revealed by new endogenous truncated forms. *Scientific Reports* 5, (May 14, 2015).
2. R. M. Nisbet, J.-C. Polanco, L. M. Ittner, J. Goetz, Tau aggregation and its interplay with amyloid-beta. *Acta Neuropathologica* 129, 207 (Feb, 2015).

L. Pulzova et al., OspA-CD40 dyad: ligand-receptor interaction in the translocation of neuroinvasive *Borrelia* across the blood-brain barrier. *Scientific Reports* 1, (Sep 8, 2011).

1. B. Kaplan-Tuerkoez, L. Terradot, Structure and mode of injection of the oncoprotein CagA of *Helicobacter pylori*. *M S-Medecine Sciences* 29, 33 (Jan,

2013).

N. Zilka et al., Who fans the flames of Alzheimer's disease brains? Misfolded tau on the crossroad of neurodegenerative and inflammatory pathways. *Journal of Neuroinflammation* 9, (Mar 7, 2012).

1. A. D. Bachstetter et al., Early Stage Drug Treatment That Normalizes Proinflammatory Cytokine Production Attenuates Synaptic Dysfunction in a Mouse Model That Exhibits Age-Dependent Progression of Alzheimer's Disease-Related Pathology. *Journal of Neuroscience* 32, 10201 (Jul 25, 2012).
2. S. Batool, M. S. Nawaz, N. H. Greig, M. Rehan, M. A. Kamal, Molecular Interaction Study of N-1-p-fluorobenzyl-cymserine with TNF-alpha, p38 Kinase and JNK Kinase. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* 12, 129 (Aug, 2013).
3. A. Borjabad, D. J. Volsky, Common Transcriptional Signatures in Brain Tissue from Patients with HIV-Associated Neurocognitive Disorders, Alzheimer's Disease, and Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 7, 914 (Dec, 2012).
4. L. G. Costa et al., Neurotoxicants Are in the Air: Convergence of Human, Animal, and In Vitro Studies on the Effects of Air Pollution on the Brain. *Biomed Research International*, (2014, 2014).
5. N. Dzamko, C. L. Geczy, G. M. Halliday, INFLAMMATION IS GENETICALLY IMPLICATED IN PARKINSON'S DISEASE. *Neuroscience* 302, 89 (Aug 27, 2015).
6. P. Eikelenboom et al., Whether, when and how chronic inflammation increases the risk of developing late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Research & Therapy* 4, (2012, 2012).
7. P. L. Fernandez, G. B. Britton, K. S. Rao, Potential Immunotargets for Alzheimer's Disease Treatment Strategies. *Journal of Alzheimers Disease* 33, 297 (2013, 2013).
8. L.-T. Huang, Finding Simple Rules for Discriminating Folding Rate Change upon Single Mutation by Statistical and Learning Methods. *Protein and Peptide Letters* 21, 743 (2014, 2014).
9. Y. B. Joshi, D. Pratico, Neuroinflammation and Alzheimer's disease: lessons learned from 5-lipoxygenase. *Translational Neuroscience* 5, 197 (Sep, 2014).
10. Y. B. Joshi, D. Pratico, The 5-lipoxygenase pathway: oxidative and inflammatory contributions to the Alzheimer's disease phenotype. *Frontiers in Cellular Neuroscience* 8, (Jan 14, 2015).
11. C. M. Lill et al., The role of TREM2 R47H as a risk factor for Alzheimer's disease,

frontotemporal lobar degeneration, amyotrophic lateral sclerosis, and Parkinson's disease. *Alzheimers & Dementia* 11, 1407 (Dec, 2015).

12. J. M. Madeira, E. Bajwa, M. J. Stuart, S. Hashioka, A. Klegeris, Gold drug auranofin could reduce neuroinflammation by inhibiting microglia cytotoxic secretions and primed respiratory burst. *Journal of Neuroimmunology* 276, 71 (Nov 15, 2014).
13. J. M. Madeira et al., Novel protective properties of auranofin: Inhibition of human astrocyte cytotoxic secretions and direct neuroprotection. *Life Sciences* 92, 1072 (Jun 13, 2013).
14. A. Maher, N. S.-E. El-Sayed, H.-G. Breitingner, M. Z. Gad, Overexpression of NMDAR2B in an inflammatory model of Alzheimer's disease: Modulation by NOS inhibitors. *Brain Research Bulletin* 109, 109 (Oct, 2014).
15. N. Maphis et al., Loss of tau rescues inflammation-mediated neurodegeneration. *Frontiers in Neuroscience* 9, (Jun 3, 2015).
16. N. Maphis et al., Reactive microglia drive tau pathology and contribute to the spreading of pathological tau in the brain. *Brain* 138, 1738 (Jun 1, 2015).
17. W. Zhou, W. Hu, Anti-neuroinflammatory agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Future Medicinal Chemistry* 5, 1559 (Sep, 2013).

N. Zilka, B. Kovacech, P. Barath, E. Kontsekova, M. Novak, The self-perpetuating tau truncation circle. *Biochemical Society Transactions* 40, 681 (Aug, 2012).

1. M. Derisbourg et al., Role of the Tau N-terminal region in microtubule stabilization revealed by new endogenous truncated forms. *Scientific Reports* 5, (May 14, 2015).
2. J. Giustiniani et al., The FK506-binding protein FKBP52 in vitro induces aggregation of truncated Tau forms with prion-like behavior. *Faseb Journal* 29, 3171 (Aug, 2015).
3. F. Grueninger, Drug development for tauopathies. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 41, 81 (Feb, 2015).
4. K. Iqbal, C.-X. Gong, F. Liu, Microtubule-associated protein tau as a therapeutic target in Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Therapeutic Targets* 18, 307 (Mar, 2014).
5. B. Kim, C. Backus, S. Oh, E. L. Feldman, Hyperglycemia-Induced Tau Cleavage in vitro and in vivo: A Possible Link Between Diabetes and Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers Disease* 34, 727 (2013, 2013).
6. C. Laurent et al., A(2A) adenosine receptor deletion is protective in a mouse model

of Tauopathy. *Molecular Psychiatry* 21, 97 (Jan, 2016).

7. C. Laurent et al., Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology. *Neurobiology of Aging* 35, 2079 (Sep, 2014).
8. E. M. C. Skoulakis, A. Mudher, Twice is better: highlights of the second meeting focused on tau biology and pathology. *Biochemical Society Transactions* 40, 641 (Aug, 2012).
9. X.-F. Zhang et al., CXCL1 Triggers Caspase-3 Dependent Tau Cleavage in Long-Term Neuronal Cultures and in the Hippocampus of Aged Mice: Implications in Alzheimer's Disease. *Journal of Alzheimers Disease* 48, 89 (2015, 2015).

N. Zilka et al., Immunomodulation of Memory-Impairing Protein Tau in Alzheimer's Disease. *Neurodegenerative Diseases* 10, 242 (2012, 2012)

1. G. B. Bubols et al., Nitric oxide and reactive species are modulated in the polyphenol-induced ductus arteriosus constriction in pregnant sheep. *Prenatal Diagnosis* 34, 1268 (Dec, 2014).

M. Zilkova et al., Hyperphosphorylated truncated protein tau induces caspase-3 independent apoptosis-like pathway in the Alzheimer's Disease cellular model. *Journal of Alzheimers Disease* 23, 161 (2011, 2011).

1. T. S. Anekonda, J. F. Quinn, Calcium channel blocking as a therapeutic strategy for Alzheimer's disease: The case for isradipine. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Basis of Disease* 1812, 1584 (Dec, 2011).
2. Z. Cai, Y. Zhao, B. Zhao, Roles of Glycogen Synthase Kinase 3 in Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research* 9, 864 (Sep, 2012).
3. A. De Anda-Hernandez Martha, F.-C. Pilar, A. Meraz-Rios Marco, Possible role of (PXXP236)-P-233 motif in Tau protein during aggregation of Tau truncated forms in a cellular model. *27th International Conference of Alzheimer's Disease International*, 133 (2012, 2012).
4. I. Ferrer, Defining Alzheimer as a common age-related neurodegenerative process not inevitably leading to dementia. *Progress in Neurobiology* 97, 38 (Apr, 2012).
5. P. Flores-Rodriguez et al., The relationship between truncation and phosphorylation at the C-terminus of tau protein in the paired helical filaments of Alzheimer's disease. *Frontiers in Neuroscience* 9, (Feb 11, 2015).
6. M. Kim, K. H. Kim, S. R. Park, B. H. Choi, Mesenchymal Stem Cells for Treatment of Neurological Disorders: a Paracrine Effect. *Tissue Engineering and Regenerative Medicine* 10, 234 (Oct, 2013).
7. L. Li et al., Expression of 1N3R-Tau Isoform Inhibits Cell Proliferation by

Inducing S Phase Arrest in N2a Cells. Plos One 10, (Mar 30, 2015).

8. I. Lopez-Gonzalez et al., Characterization of Thorn-Shaped Astrocytes in White Matter of Temporal Lobe in Alzheimer's Disease Brains. Brain Pathology 23, 144 (Mar, 2013).
9. K. Narasimhan et al., Diabetes of the Brain: Computational Approaches and Interventional Strategies. Cns & Neurological Disorders-Drug Targets 13, 408 (2014, 2014).
10. A. Spilisbury, S. Miwa, J. Attems, G. Saretzki, The Role of Telomerase Protein TERT in Alzheimer's Disease and in Tau-Related Pathology In Vitro. Journal of Neuroscience 35, 1659 (Jan 28, 2015).
11. J.-Z. Wang, Y.-Y. Xia, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, in Alzheimer's Disease: Advances for a New Century, G. Perry, X. Zhu, M. A. Smith, A. Sorensen, J. Avila, Eds. (2013), vol. 3, pp. 123-139.
12. J.-Z. Wang, Y.-Y. Xia, I. Grundke-Iqbal, K. Iqbal, Abnormal Hyperphosphorylation of Tau: Sites, Regulation, and Molecular Mechanism of Neurofibrillary Degeneration. Journal of Alzheimers Disease 33, S123 (2013, 2013).

Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa	Počet	5
1.	BIOMARKERS FOR ALZHEIMER'S DISEASE AND PARKINSON'S DISEASE – BIOMARKAPD/JPND	
2.	COORDINATION ACTION IN SUPPORT OF THE SUSTAINABILITY AND GLOBALISATION OF THE JOINT PROGRAMMING INITIATIVE ON NEURODEGENERATIVE DISEASES - JPND	
3.	ALZHEIMER COOPERATIVE VALUATION IN EUROPE – ALCOVE PROJECT EU	
4.	COORDINATION ACTION IN SUPPORT OF THE IMPLEMENTATION OF A JOINT PROGRAMMING INITIATIVE FOR COMBATING NEURODEGENERATIVE DISEASES, IN PARTICULAR ALZHEIMER'S DISEASE – EC/FP7/SP1/HEALTH	
5.	THE ROLE OF PHOSPHORYLATED TAU PROTEIN IN BEHAVIORAL DECLINE DURING NEURODEGENERATION	

A. 4 Zoznam riešiteľov

Zoznam riešiteľov priamo sa podieľajúcich na riešení projektu

Meno a priezvisko	Tituly	Pracovné zaradenie	Dátum narodenia	IČO organizácie	Počet hodín	Podpis*
Michal Novák	Prof., MVDr., DrSc., Dr.h.c.	Vedúci vedecký pracovník	29.09.1947	31748333	3000	
Martin Čente	RNDr., PhD.	Vedecký pracovník	27.04.1980	31748333	3000	
Branislav Kovačech	RNDr., PhD.	Samostatný vedecký pracovník	27.09.1968	31748333	3000	
Andrej Kováč	PharmDr., PhD.	Samostatný vedecký pracovník	05.04.1979	31748333	3000	
Norbert Žilka	Doc., MVDr., PhD.	Samostatný vedecký pracovník	07.04.1973	31748333	3000	
Eva Kontseková	Prof., RNDr., DrSc.,	Vedúci vedecký pracovník	17.08.1959	31748333	3000	
Mangesh Bhide	Doc., MVDr., PhD.	Vedecký pracovník	19.02.1975	31748333	3000	
Anuj Ahuja	PhD.	Vedecký pracovník	14.04.1983	31748333	3000	

- Ja vyššie podpísaný v zmysle zákona č. 428/2002 Z. z. o ochrane osobných údajov, súhlasím so spracovaním osobných údajov Ministerstvom školstva, vedy výskumu a športu SR za účelom podpory projektu VaV REfrAME riešeného v rámci ERA-NET cofund a počas doby archivácie údajov a to v rozsahu uvedenom v projekte. Zároveň sa zaväzujem, že pri akejkoľvek zmene údajov uvedených v projekte budem informovať Ministerstvo školstva, vedy, výskumu športu SR o týchto zmenách a to v lehote do 30 kalendárnych dní. Osobné údaje môžu byť spracovávané a archivované najviac po dobu 10 rokov po skončení poskytovania finančnej podpory.

A. 4 Zoznam riešiteľov		
Ostatní riešitelia	Celkový počet ostatných osôb	7
	Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách	7000
Spolu	Celkový počet zamestnancov	15
	Súhrnná kapacita zamestnancov v hodinách	31000

B. Ciele, harmonogram a výstupy projektu

Anotácia projektu

Ukladanie patologických foriem bielkovín v centrálnej nervovej sústave je spoločným znakom najrozšírenejších neurodegeneračných ochorení, napr. Alzheimerovej choroby, Parkinsonovej choroby, fronto-temporálnej demencie a priónových ochorení. Tieto ochorenia postihujú približne 50 miliónov ľudí na celom svete. Charakteristickým znakom Alzheimerovej choroby, najčastejšieho neurodegeneračného ochorenia, je nahromadenie proteínu tau a amyloidu β v mozgu. Pre Parkinsonovu chorobu je charakteristická akumulácia proteínu α -synukleín a pri priónových ochoreniach sa v centrálnej nervovej sústave ukladajú patologické formy priónov. Zmena priestorovej štruktúry týchto bielkovín je kľúčovým krokom v patogenéze neurodegeneračných ochorení.

Cieľom projektu REfrAME je experimentálne ukázať molekulárne determinanty charakteristických štrukturálnych zmien proteínov u jednotlivých ochorení a vzťah týchto zmien ku klinickým príznakom. Na bunkových a zvieracích modeloch, ako aj vzorkách z ľudských mozgov, sa s pomocou malých značených molekúl objasnia rôzne štrukturálne zmeny proteínov tau, A β a α -syn a ich vzťah k sledovaným biochemickým a biofyzikálnym parametrom. S použitím vysoko výkonných skríningových techník pre siRNA a sekvenovanie RNA sa stanovia genetické/epigenetické rizikové alebo ochranné faktory dôležité v patogenéze neurodegeneračných ochorení. Získané poznatky budú zároveň využité na tvorbu nových experimentálnych modelov pre tieto ochorenia.

Navrhované ciele a experimentálne postupy umožnia konzorciu REfrAME priamo odhaliť genetické, epigenetické a environmentálne rizikové a ochranné faktory neurodegeneračných ochorení a následne vytvoriť nové pokročilé animálne modely. Poznatky získané v priebehu riešenia projektu umožnia nielen charakterizovať počiatočné zmeny štruktúry proteínov dôležité pre patogenézu, ale predovšetkým prispieť k návrhu cielených liečebných a diagnostických postupov najčastejších neurodegeneračných ochorení.

Kľúčové slová

Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba, priónové ochorenia, tauóny, amyloid, detekcia, animálne modely, bunkové modely, genetický skríning

Ciele projektu

Hlavným cieľom projektu **RefrAME** je objasnenie genetických/epigenetických rizikových alebo ochranných faktorov, ktoré prispievajú k štrukturálnym zmenám patologických proteínov pri neurodegenerácii. Navrhované postupy umožnia tvorbu lepších bunkových a animálnych modelov pre neurodegeneračné ochorenia a prispieť k vývoju diagnostiky a terapie Alzheimerovej choroby.

Pre dosiahnutie cieľa je potrebné:

Ukázať ako rôzne formy proteínov PrP, A β , α -syn a tau podporujú vytváranie oligomérnych a fibrilárnych štruktúr, šíria sa v CNS a interagujú s inými molekulami pri tvorbe patologických

štruktúr spôsobujúcich ochorenie.

Objasniť genetické/epigenetické rizikové alebo ochranné faktory pre neurodegeneračné ochorenia s použitím vysoko výkonných skriningových postupov.

Ukázať konkrétny prínos jednotlivých identifikovaných génov pre skúmané charakteristické znaky neurodegeneračných ochorení (napr. vytváranie a šírenie patologických foriem proteínov, ich vzájomná interakcia a pod.).

Harmonogram riešenia projektu

Názov etapy	Začiatok	Koniec
Kmene patologických tau proteínov: Imunologická analýza a analýza hmotnostnou spektrometriou	05/2016	10/2017
Proteomické a transkriptomické (RNA) analýzy pre identifikáciu signálnych dráh šírenia tau patológie v potkaních modeloch	04/2017	04/2019

Očakávané výstupy riešenia

Kategória	Výstupy	Rok 2016	Rok 2017	Rok 2018	Rok 2019 a neskôr
Nové poznatky	Publikácie v medzinárodných karentovaných časopisoch	0	2	3	2
Nové poznatky	Prednášky na svetových vedeckých konferenciách	0	1	2	2
Nové poznatky	Spoluorganizovanie mítingov a konferencií	1	2	2	1

D. Čestné vyhlásenie štatutárneho zástupcu	Koordinujúca organizácia
Ja, dole podpísaný/á, štatutárny zástupca organizácie koordinujúcej projekt záväzne vyhlasujem, že: • všetky údaje obsiahnuté v dokumentácii projektu sú pravdivé; • projekt bude realizovaný v zmysle predloženého návrhu; • koordinujúca organizácia súhlasí s pravidelným monitorovaním projektu a jeho výstupov zo strany MŠVVaŠ SR; • koordinujúca organizácia bude archivovať všetky účtovné dokumenty súvisiace s realizáciou projektu po dobu 10 rokov po skončení poskytovania finančnej podpory MŠVVaŠ SR ; • dávam súhlas na výkon kontroly príslušným kontrolným orgánom MŠVVaŠ SR; • koordinujúca organizácia bude dodržiavať ustanovenia platnej legislatívy SR. Som si vedomý možných následkov a sankcií, ktoré vyplývajú z uvedenia nepravdivých alebo neúplných údajov. Zaväzujem sa bezodkladne písomne informovať v termíne do 30 kalendárnych dní o všetkých zmenách, ktoré sa týkajú uvedených údajov a skutočností. Podpis štatutárneho zástupcu koordinujúcej organizácie projektu a pečiatka Miesto Dátum	

C. Rozpočet projektu				
Rozpočet projektu pre koordinujúcu organizáciu (v eurách)				
Rok	2016	2017	2018	Suma spolu
Bežné priame náklady	196.735,-	177.060,-	108.204,-	481.999,-
Mzdové náklady	70.170,-	63.152,-	38.594,-	171.916,-
Zdravotné a sociálne poistenie	24.524,-	22.072,-	13.488,-	60.084,-
Cestovné výdavky	5.102,-	4.592,-	2.806,-	12.500,-
Materiál	76.735,-	69.061,-	42.204,-	188.000,-
Odpisy	-	-	-	-
Služby	7.347,-	6.612,-	4.040,-	17.999,-
Energie, vodné, stočné a komunikácie	12.857,-	11.571,-	7.072,-	31.500,-
Bežné nepriame náklady	3.265,-	2.940,-	1.796,-	8.001,-
Bežné náklady spolu	200.000,-	180.000,-	110.000,-	490.000,-
Kapitálové výdavky	-	-	-	-
Výška finančnej podpory z rozpočtu MŠ VVaŠ SR	200.000,-	180.000,-	110.000,-	490.000,-

Rozpis a zdôvodnenie požadovaných nákladov
V rozpočte plánujeme využiť finančné prostriedky na zabezpečenie plnenia úloh vyplývajúcich z projektu: Personálne: Zabezpečenie miezd a odvodov pre pracovníkov zapojených do riešenia projektu a pre pracovníkov zodpovedných za riadenie projektu. Cestovné: V rámci cestovných nákladov a služieb sú plánované úhrady služobných ciest do zahraničia za účelom aktívnych vystúpení pracovníkov na medzinárodných konferenciách a pracovných stretnutiach odborných tímov. Materiál: Chemikálie, reagenty a kity pre proteomickú a analýzu, kity na imunohistochemiu, primárne a sekundárne protilátky, kolóny, chromatografický materiál, reagenty pre tkanivové kultúry, spotrebný materiál a pod. ▯ Služby: Servis a kalibrácie prístrojov používaných na projekte, poistenie prístrojov na projekte, náklady na publikácie. Energie: Náklady nevyhnutné na zabezpečenie činnosti laboratórií, prístrojového vybavenia.