

**ZMLUVA O POSKYTNUTÍ DOTÁCIE Z ROZPOČTOVEJ KAPITOLY  
MINISTERSTVA ZDRAVOTNÍCTVA SLOVENSKEJ REPUBLIKY  
č. 306/2018**

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

**Článok I**

**Zmluvné strany**

**Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky**

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

**Štatutárny orgán:**  
ministerka zdravotníctva

**IČO:** 00165565

**IBAN:**  
(ďalej len „poskytovateľ“)

**a**

**Názov:** Univerzita Komenského, Jesseniova lekárska fakulta

**Sídlo:** Malá Hora 10701/4A, 036 01 Martin

**Štatutárny orgán:**  
dekan

**IČO:** 00397865

**IBAN:**

**Osoba zodpovedná za riešenie projektu v mene hlavného riešiteľa:**

zodpovedný riešiteľ

(ďalej len „hlavný riešiteľ“)

**a**

**Názov:** Univerzitná nemocnica Martin

**Sídlo:** Kollárová 2, 036 59 Martin

**Štatutárny orgán:** generálny riaditeľ

**IČO:** 00365327

**IBAN:**

(ďalej len „spoluriešiteľ“)

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

## **Článok II Predmet zmluvy**

1. Poskytovateľ poskytuje účelovo určené finančné prostriedky na riešenie nižšie uvedeného projektu ako účelovú dotáciu (ďalej len „dotácia“) na podporu výskumu a vývoja podľa § 2 ods. 1 písm. a) zákona č. 525/2010 Z. z. o poskytovaní dotácií v pôsobnosti Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky (ďalej len „zákon č. 525/2010 Z. z.“). Na základe vyhlásenej verejnej výzvy poskytovateľom uverejnenej na webovom sídle Ministerstva zdravotníctva SR na predkladanie žiadostí o poskytnutie dotácie na účely výskumu a vývoja v oblasti zdravotníctva bol predložený projekt s názvom: **Kvantitatívna analýza 2-hydroxyglutarátu kvapalinovou chromatografiou s hmotnostnou spektrometriou pri malígnych gliómoch**, v prioritnom okruhu a v podporovanej oblasti vedecko-výskumnej problematiky slovenského zdravotníctva v roku 2018 – produktové línie domény č. 4 Zdravie obyvateľstva a zdravotnícke technológie.

2. Projekt má pridelené registračné číslo poskytovateľa **2018/13-UKMT-9** 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 102 858,47 eur, z toho výška finančných prostriedkov poskytnutých prijímateľom na riešenie projektu je 30 858,47 eur. Poskytovateľ sa zaväzuje na účely projektu poskytnúť prijímateľovi dotáciu v celkovej výške 72 000,00 eur na obdobie realizácie projektu. Celkový rozpočet projektu je nemenný, s výnimkou zmien podľa čl. IV bodu 4 a čl. VII tejto zmluvy.
5. Dotácia je poskytnutá zo strany poskytovateľa na obdobie od nadobudnutia platnosti a účinnosti tejto zmluvy do dátumu uvedeného v projekte, najneskôr však do 31. marca 2021, vrátane finančných prostriedkov poskytnutých po 1. auguste príslušného rozpočtového roka, na ktorých použitie sa vzťahuje ustanovenie § 8 ods. 4 a 5 zákona č. 523/2004 Z. z. o rozpočtových pravidlách verejnej správy a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon č. 523/2004 Z. z.“).
6. Podľa § 8 ods. 4 zákona č. 523/2004 Z. z., v prípade použitia kapitálových výdavkov na určený účel v nasledujúcich 2 rozpočtových rokoch po rozpočtovom roku na ktorý boli rozpočtované sa platnosť zmluvy predlžuje na obdobie do použitia týchto finančných prostriedkov a ich následného zúčtovania so štátnym rozpočtom.
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 III**

#### **Práva a povinnosti prijímateľa dotácie**

1. Prijímateľ je zodpovedný za odborné riadenie, finančné riadenie a realizáciu celého projektu.
2. Všetka komunikácia s poskytovateľom, týkajúca sa projektu, je realizovaná prostredníctvom hlavného riešiteľa písomnou formou. Povinnosť komunikácie písomnou formou má aj spoluriešiteľ vo vzťahu k hlavnému riešiteľovi.
3. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom na realizáciu projektu prijíma výlučne hlavný riešiteľ, ktorý si sám procesne zabezpečuje transfer finančných prostriedkov alokovaných pre spoluriešiteľa v súlade s prílohou č. 2 tejto zmluvy.

4. Výlučne hlavný riešiteľ bezodkladne informuje poskytovateľa o všetkých skutočnostiach, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu, vrátane všetkých skutočností, ktoré by mohli ovplyvniť realizáciu projektu súvisiacich so spoluriešiteľom. Ak hlavný riešiteľ zistí, že povinnosti vyplývajúce zo zmluvy nie je možné z rôznych príčin splniť, je povinný o tom bezodkladne písomne informovať poskytovateľa. Túto povinnosť má hlavný riešiteľ aj v prípade, že ide o skutočnosti súvisiace so spoluriešiteľom.
5. Prijímateľ je povinný archivovať všetky dokumenty, korešpondenciu a iné písomnosti týkajúce sa celého projektu najmenej po dobu 5 rokov od dátumu ukončenia realizácie projektu.
6. Prijímateľ je povinný poskytnúť poskytovateľovi na jeho vyžiadanie súčinnosť, požadované informácie a dokumenty týkajúce sa projektu.
7. Prijímateľ je povinný pri použití dotácie dodržať maximálnu hospodárnosť, efektívnosť a účinnosť jej použitia v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. ako aj ustanovenia zákona 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov.
8. Hlavný riešiteľ je povinný byť držiteľom osvedčenia o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj alebo dokladu o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj v oblasti zdravotníctva najmenej po dobu troch rokov.
9. Prijímateľ sa zaväzuje financovať projekt aj z iných zdrojov a to vo výške najmenej 30% z celkových nákladov na projekt uvedených v čl. II bode 4 tejto zmluvy.
10. Všetky výskumné činnosti zahŕňajúce ľudských účastníkov, ľudské embryá, tkanivá ako aj výskumné činnosti používajúce zvieratá, musia byť schválené príslušnými etickými komisiami v súlade s príslušnými zákonmi a všeobecne záväznými predpismi.

#### **Článok IV**

##### **Podmienky poskytnutia dotácie**

1. Dotácia sa poskytuje v súlade so zákonom č. 291/2002 Z. z. o Štátnej pokladnici a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov. Dotácia sa podľa čl. II bodu 4 poskytuje hlavnému riešiteľovi po častiach. Na každý kalendárny rok realizácie projektu poskytovateľ poskytne príslúchajúcu časť dotácie hlavnému riešiteľovi. Hlavný riešiteľ sa zaväzuje poskytnúť finančné prostriedky pre spoluriešiteľa po častiach, pričom v každom kalendárom roku realizácie projektu bude poskytnutá príslúchajúca časť podľa rozpočtu projektu.
2. Prvú časť dotácie poskytne poskytovateľ najneskôr do 60 kalendárnych dní odo dňa podpísania tejto zmluvy zmluvnými stranami. Druhú a tretiu časť dotácie poskytne poskytovateľ do 60 kalendárnych dní od začiatku príslušného rozpočtového

roka. Poskytovateľ poskytne prijímateľovi dotáciu prevodom na účet prijímateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy. Prostriedky sa považujú za poskytnuté dňom odpísania stanovenej sumy z účtu poskytovateľa. Hlavný riešiteľ sa zaväzuje, že poskytnuté finančné prostriedky zo strany Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky poskytne spoluriešiteľovi na účet uvedený v čl. I tejto zmluvy v príslušnom rozpočtovom roku. Postup vrátane lehoty poskytnutia finančných prostriedkov budú ustanovené v zmluve o účasti na riešení projektu medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom. Zmluva je vypracovaná prostredníctvom hlavného riešiteľa a spoluriešiteľa a medzi nimi.

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

8. Správy, ktoré predkladá hlavný riešiteľ podľa bodu 6, 7 tohto článku, zasiela hlavný riešiteľ poskytovateľovi. Poskytovateľ má 120 pracovných dní odo dňa prijatia správ na:

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

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

9. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. b), c) má hlavný riešiteľ 30 pracovných dní na predloženie požadovaných podkladov, informácií, resp. nových správ. Lehota 30 pracovných dní môže byť v odôvodniteľných prípadoch predĺžená na základe písomnej žiadosti hlavného riešiteľa a jej následného schválenia poskytovateľom pred uplynutím platnej lehoty.

10. V prípade situácie podľa bodu 8 písm. d) alebo vnútorného auditu / finančnej kontroly sa doba hodnotenia predlžuje o čas, ktorý je nutný na realizáciu týchto aktivít.

11. V prípade vyžiadania si nových správ podľa bodu 8 písm. c) tohto článku sa pri ich hodnotení postupuje v súlade s bodom 8 tohto článku. Ak nastane opätovné zamietnutie správ, poskytovateľ má právo odstúpiť od zmluvy o poskytnutí dotácie a požadovať od prijímateľa vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov v plnej výške alebo len alikvotnú časť, ktorú stanoví poskytovateľ.

12. Finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom je hlavný riešiteľ povinný viesť na bežnom účte, osobitne zriadenom pre poskytnutú dotáciu v banke uvedenom v čl. I tejto zmluvy a to v inštitúcii, v ktorej si hlavný riešiteľ bežne vedie svoje účty. Právo disponovať s účtom a s prostriedkami vedenými na tomto účte má po celú dobu účinnosti tejto zmluvy hlavný riešiteľ. Hlavný riešiteľ je povinný bezodkladne písomne oznámiť poskytovateľovi všetky zmeny týkajúce sa jeho účtu s výnimkou účtovných obrátov na svojom účte, o ktorých bude hlavný riešiteľ informovať poskytovateľa v rámci pravidelných finančných správ.

13. Po ukončení projektu (z dôvodu riadneho ukončenia projektu alebo z rozhodnutia poskytovateľa na základe odporúčania vedeckej rady) je hlavný riešiteľ povinný nevyčerpanú dotáciu vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy najneskôr do 30 kalendárnych dní od termínu riadneho ukončenia projektu alebo odo dňa odoslania písomného rozhodnutia poskytovateľa o ukončení projektu, vrátane vrátenie nevyčerpanej dotácie spoluriešiteľa na účet poskytovateľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom je zadefinovaný v zmluve o účasti na riešení projektu.

14. Všetky príjmy a výnosy z poskytnutých finančných prostriedkov poskytovateľa sú považované za príjem štátneho rozpočtu a hlavný riešiteľ je povinný ich vrátiť na účet poskytovateľa uvedený v čl. I tejto zmluvy, vrátane finančných prostriedkov zo strany spoluriešiteľa, spolu s nevyčerpanými finančnými prostriedkami do termínu pravidelného ročného zúčtovania finančných prostriedkov. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom je zadaný v zmluve o účasti na riešení projektu.

## Článok V

### Podmienky použitia dotácie

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

## Článok VI

### Kontrola plnenia zmluvy a realizácie projektu

1. Poskytovateľ je oprávnený kontrolovať dodržiavanie podmienok, za ktorých sa finančné prostriedky poskytli, ako aj ostatné skutočnosti, ktoré by mohli mať vplyv na správnosť a účelovosť poskytnutej dotácie. Za týmto účelom je poskytovateľ oprávnený vykonať administratívnu finančnú kontrolu, finančnú kontrolu na mieste hospodárenia s poskytnutou dotáciou a vnútorný audit podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len „zákon č. 357/2015 Z. z.“) u prijímateľa. Prijímateľ je povinný vytvoriť poskytovateľovi alebo ním určeným osobám vykonávajúcim kontrolu / vnútorný audit primerané podmienky na riadne a včasné vykonanie kontroly / vnútorného auditu, poskytnúť im potrebnú súčinnosť a všetky vyžiadané informácie a listiny týkajúce sa najmä riešenia projektu, stavu jeho rozpracovanosti, špecifikácie použitia dotácie, predpokladaného ďalšieho použitia finančných prostriedkov a pod..
2. Poskytovateľ je oprávnený požadovať realizáciu oponentského konania s cieľom odborného preskúmania realizácie projektu. Prijímateľ je povinný kompletne zabezpečiť realizáciu oponentského konania, poskytnúť všetky požadované dokumenty a informácie najneskôr 30 kalendárnych dní pred termínom realizácie oponentského konania. Ďalej je povinný poskytnúť svoju súčinnosť pri oponentskom konaní.
3. Prijímateľ sa zaväzuje, že písomné upozornenia a pokyny poskytovateľa, ako výsledok oponentského konania, zohľadní pri ďalšom vykonávaní projektu a vzniknuté nezrovnalosti alebo prípadný nesúlad s touto zmluvou odstráni bez zbytočného odkladu po doručení predmetného upozornenia.
4. Priebežná odborná a finančná správa je doručená poskytovateľovi v súlade s čl. IV bodom 6, na základe ktorej poskytovateľ vykoná priebežné hodnotenie projektu dvomi členmi vedeckej rady a navrhne ďalšie financovanie projektu v zmysle nasledujúcej schémy:
  - a) splnil očakávané ciele vynikajúco, t. j. plnenie cieľov projektu je v rozsahu viac ako 80% a čerpanie pridelenej dotácie je v súlade so zmluvou,
  - b) splnil očakávané ciele, t. j. aspoň jeden z hodnotiteľov hodnotí iba čiastočné plnenie cieľov projektu v rozsahu 50 – 80%,
  - c) nespĺnil očakávané ciele, t. j. prijímateľ plní ciele projektu v rozsahu menej ako 50%.
5. V prípade bodu 4 písm. b) tohto článku môže vedecká rada navrhnúť vykonanie finančnej kontroly u prijímateľa podľa zákona č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 357/2015 Z. z.). V prípade neúčelného použitia finančných prostriedkov bude poskytovateľ postupovať v súlade so závermi kontroly.
6. V prípade bodu 4 písm. c) je poskytovateľ oprávnený požiadať prijímateľa o vrátenie poskytnutých finančných prostriedkov, ak hodnotiteľ zistí čerpanie dotácie na iné účely, prípadne ak sa v priebehu príslušného rozpočtového roka nerealizuje žiadna aktivita v projekte. Prijímateľ môže v prípade ukončenia projektu požiadať o oponentské konanie.



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

## **Článok VII**

### **Zmeny podmienok zmluvy**

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

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

3. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov zo štátneho rozpočtu medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určených na kapitálové výdavky (príloha č. 2 tejto zmluvy, *Celkový a podrobný rozpočet projektu*). O všetkých zmenách súvisiacich so zmenou výšky finančných prostriedkov určených na kapitálové výdavky je prijímateľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. O týchto zmenách rozhoduje poskytovateľ a musia byť vykonané po prijatí písomného súhlasu zo strany poskytovateľa.
4. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu projektu presunom finančných prostriedkov z vlastných zdrojov medzi jednotlivými položkami ekonomickej klasifikácie určenými na bežné a kapitálové výdavky pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa doručením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy.

V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ bezodkladne informuje hlavného riešiteľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.

5. Prijímateľ má právny nárok na vykonanie zmien rozpočtu navýšením, prípadne znížením, finančných prostriedkov z vlastných zdrojov pri dodržaní podmienky zabezpečenia najmenej 30% financovania projektu z iných zdrojov. O týchto zmenách je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien s uvedením dátumu vykonanej zmeny do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky upravené časti projektu sa stávajú súčasťou zmluvy. V prípade, že uvedené zmeny plánuje vykonať spoluriešiteľ bezodkladne informuje hlavného riešiteľa. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
6. O zmenách uvedených v bode 2 písm. a) až d) je hlavný riešiteľ povinný písomne informovať poskytovateľa dorúčením aktuálne platnej upravenej časti projektu a samostatného popisu vykonaných zmien. V prípade situácie podľa bodu 2 písm. a) tohto článku je prijímateľ povinný uviesť taktiež dátum vykonanej zmeny a doručiť aktuálne platnú upravenú časť projektu vrátane samostatného popisu zmien do 30 kalendárnych dní odo dňa vykonania zmeny. Všetky zmeny sa prikladajú k zmluve.
7. Akékoľvek iné zmeny v projekte nad rámec zmien uvedených v bode 2 tohto článku, ktoré nenarušajú ustanovenie v bode 1 tohto článku musia byť vopred schválené poskytovateľom. Na akúkoľvek zmenu podľa predchádzajúcej vety nemá prijímateľ právny nárok.
8. Hlavný riešiteľ je povinný zaslať písomnú žiadosť o schválenie zmien podľa bodu 7 tohto článku minimálne 30 kalendárnych dní pred plánovanou zmenou. Žiadosť o schválenie zmien obsahuje identifikáciu zmeny, jej zdôvodnenie a novú aktualizovanú časť, ktorej sa zmena týka. V prípade, že žiadosť nebude obsahovať uvedené náležitosti, bude zamietnutá.
9. Výlučne hlavný riešiteľ komunikuje s Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky.
10. Zmeny, ktoré menia znenie zmluvy musia byť vykonané formou písomného dodatku k tejto zmluve, podpísaným tromi zmluvnými stranami najmenej 5 pracovných dní pred vykonaním požadovanej zmeny, ak poskytovateľ nerozhodne inak. V súvislosti s akceptáciou žiadosti o schválenie zmien môže byť v špecifických prípadoch o stanovisko požiadaná vedecká rada. O týchto špecifických prípadoch rozhoduje výlučne poskytovateľ.
11. Zmeny, ktoré sa týkajú príloh tejto zmluvy, s výnimkou zmien podľa bodu 2 písm. a) tohto článku, musia byť vykonané na základe písomného súhlasu poskytovateľa.
12. V prípade zmien podľa bodu 10 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po nadobudnutí platnosti a účinnosti dodatku k zmluve.

V prípade zmien podľa bodu 11 tohto článku je prijímateľ oprávnený uskutočniť požadované zmeny až po prijatí písomného súhlasu poskytovateľa.

## **Článok VIII**

### **Správy, publicita**

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

- popis všetkých výsledkov získaných pri riešení úlohy, potvrdenie o prijatí patentu, resp. hodnoverného dokladu o zavedení novej liečebnej alebo diagnostickej metódy alebo podané patentové prihlášky,
- kópie prvej strany knižnej publikácie spolu s tirážou, kópie abstraktov z kongresov a úplné citácie všetkých publikovaných prác, súvisiacich s projektom popisujúcich získané výsledky, ohlasy na publikácie a najmä pre úlohy aplikovaného charakteru i spôsob využitia získaných výsledkov,
- potvrdenie o uzatvorení medzinárodnej spolupráce a medzinárodnom grante v nadväznosti na riešenie problematiku, program organizovaného sympózia,
- potvrdenie o prijatí študenta doktorandského štúdia, resp. úspešné ukončenie štúdia obhajobou,
- odovzdanie riešenia projektu,
- odborné zhodnotenie projektu.

4. Finančné správy (ako súčasť priebežných správ a záverečnej správy) musia obsahovať najmä:

- tabuľkové porovnanie schváleného celkového a podrobného rozpočtu na základe zmluvy o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva a najaktuálnejšej schválenej verzie celkového a podrobného rozpočtu v monitorovanom období,
- čestné vyhlásenie štatutárneho orgánu, že poskytnuté finančné prostriedky boli čerpané v súlade so zmluvou o poskytnutí dotácie z rozpočtovej kapitoly Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky, avízo o vrátení výnosov z poskytnutej dotácie, avízo o vrátení nevyčerpanej dotácie na účet Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky uvedený v čl. I.

5. Pri zverejňovaní akýchkoľvek výsledkov alebo čiastkových výsledkov projektu, na ktorý prijímateľ získal finančnú podporu poskytovateľa, musí prijímateľ na viditeľnom mieste zverejniť poznámku: „*Táto práca bola podporovaná Ministerstvom zdravotníctva Slovenskej republiky v rámci projektu s registračným číslom 2018/13-UKMT-9.*“ V prípade zverejnenia v anglickom jazyku bude znenie nasledovné: „*This work was supported by Ministry of Health of the Slovak Republic under the project registration number 2018/13-UKMT-9*“, v prípade medzinárodnej spolupráce je možné použiť medzinárodne dohodnutú formu oznamu.

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

## **Článok IX**

### **Zúčtovanie a vyúčtovanie dotácie**

1. Podľa § 8a ods. 7 zákona č. 523/2004 Z. z. podlieha použitie dotácií povinnému zúčtovaniu so štátnym rozpočtom, ktorého spôsob určuje ministerstvo financií; pri zúčtovaní finančných vzťahov so štátnym rozpočtom sa nevyčerpané prostriedky nevracajú, ak ich suma nepresiahne 5 eur (slovom päť eur). Termín

na odvod výnosov z prostriedkov štátneho rozpočtu je najneskôr k termínu povinného zúčtovania so štátnym rozpočtom.

2. Finančné vyúčtovanie dotácie je základnou podmienkou pre poskytnutie dotácie v nasledujúcom rozpočtovom roku. Hlavný riešiteľ je povinný pripraviť finančné vyúčtovanie tak, aby obsahovalo všetky dôležité listinné dôkazy preukazujúce účel použitia dotácie a dokazujúce skutočnosti vzťahujúce sa na použitie dotácie a prostriedkov spolufinancovania. Výdavky musia byť zdôvodnené, identifikovateľné, kontrolovateľné a dokladované faktúrami alebo inými účtovnými dokladmi, ktoré sú v súlade s platnými právnymi predpismi Slovenskej republiky. Výdavky musia byť náležite zaznamenané v účtovnej evidencii prijímateľa dotácie. Hlavný riešiteľ je povinný zaslať vyúčtovanie projektu v jednom vyhotovení. Termín vyúčtovania určuje poskytovateľ, pričom hlavný riešiteľ je informovaný o termíne vyúčtovania prostredníctvom oficiálneho oznámenia listom. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
3. Originály finančných účtovných dokladov je prijímateľ povinný archivovať po dobu najmenej 5 rokov od ukončenia projektu, t.j. od uplynutia dátumu podľa čl. II, bodu 5 tejto zmluvy.
4. V prípade, že hlavný riešiteľ dotácie nie je schopný dodržať stanovený termín vyúčtovania dotácie, je povinný požiadať Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky o predĺženie termínu. Žiadosť musí byť Ministerstvu zdravotníctva Slovenskej republiky zaslaná najneskôr do 15 kalendárnych dní pred stanoveným termínom vyúčtovania. Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky nie je povinné žiadosti vyhovieť, je však povinné o nej rozhodnúť a rozhodnutie zaslať hlavnému riešiteľovi dotácie. Postup medzi hlavným riešiteľom a spoluriešiteľom upravuje zmluva o účasti na riešení projektu.
5. Finančné vyúčtovanie poskytnutej dotácie a prostriedkov spolufinancovania, vypracované v súlade so zákonom č. 431/2002 Z. z. o účtovníctve v znení neskorších predpisov, obsahuje písomný prehľad a predloženie čitateľných fotokópií dokladov (vrátane fotokópií účtovných dokladov) preukazujúcich použitie dotácie a prostriedkov spolufinancovania. Za správnosť údajov uvedených vo finančnom vyúčtovaní zodpovedá osoba, ktorá podpisuje vyúčtovanie poskytnutej dotácie a štatutárny orgán hlavného riešiteľa.
6. V prípade zistenia nedostatkov v súvislosti s dodržaním maximálnej hospodárnosti, efektívnosti alebo účinnosti použitia dotácie v súlade s § 19 ods. 3 zákona č. 523/2004 Z. z. poskytovateľ zastaví poskytovanie ďalších finančných prostriedkov prijímateľovi, až do ich odstránenia.
7. V prípade, že hlavný riešiteľ dotácie nepredloží v termíne stanovenom poskytovateľom finančné vyúčtovanie, alebo neodstráni nedostatky v stanovenom termíne, je povinný poskytnutú dotáciu v plnom rozsahu vrátiť na účet uvedený v zmluve, v čl. I.
8. Pre potreby vyúčtovania je komunikácia v súvislosti s použitím finančných prostriedkov zo strany spoluriešiteľa zabezpečená hlavným riešiteľom. V tomto prípade je hlavný riešiteľ oprávnený vyžadovať všetky potrebné doklady preukazujúce účel použitia

poskytnutých finančných prostriedkov, pričom spôsob komunikácie je určený písomnou formou a lehota zaslania dokladov a postup zo strany spoluriešiteľa voči hlavnému riešiteľovi určuje hlavný riešiteľ. Výhradne hlavný riešiteľ komunikuje s poskytovateľom.

## **Článok X**

### **Sankcie**

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

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

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

4. V prípade neúčelného, nehospodárneho, neefektívneho alebo neúčinného čerpania a použitia finančných prostriedkov, resp. čerpania a použitia finančných prostriedkov v rozpore s podmienkami stanovenými v zmluve je prijímateľ povinný na základe

oznámenia poskytovateľa vrátiť tieto finančné prostriedky na účet poskytovateľa uvedeného v čl. I v lehote stanovenej oznámením.

## **Článok XI**

### **Ukončenie zmluvného vzťahu**

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

## **Článok XII**

### **Vlastníctvo výsledkov projektu**

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



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

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

### **Článok XIII**

#### **Záverečné ustanovenia**

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

5. Zmeny k tejto zmluve je možné vykonať len na základe súhlasu zmluvných strán formou písomných dodatkov k zmluve, s výnimkou zmien uvedených v čl. VII bode 2, 3, 4 a v bode 5.

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

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

V Bratislave dňa ...

.....

ministerka zdravotníctva

**poskytovateľ**

V Martine dňa ...

.....

dekan

**hlavný riešiteľ**

V Martine dňa ...

.....

generálny riaditeľ

**spoluriešiteľ**

**Vyplnený projekt**

*(Projektový formulár a Opisný formulár projektu)*

**Rozpočet projektu**

*(Celkový a podrobný rozpočet projektu)*

PROJEKTOVÝ FORMULÁR  
PROJECT REQUEST FORM

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

VV-2018-P1		Základné informácie o projekte
		Basic information about the project
01	Identifikačné číslo projektu	2018/13-UKMT-9
	Project ID	
02	Názov projektu	Kvantitatívna analýza 2-hydroxyglutarátu kvapalinovou chromatografiou s hmotnostnou spektrometriou pri malígnych gliómoch.
	Project Title	Quantitative analysis of 2-hydroxyglutarate by liquid chromatography with mass spectrometry in malignant gliomas.
03	Akronym projektu	GMGNOSTIC
	Acronym of the Project	
04	Podporovaná oblasť zo schváleného zoznamu na daný rok	<p>Inovatívne diagnostické postupy</p> <p>1. Včasná, rýchla a validná diagnostika</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkty používané na diagnostiku alebo monitoring stavu choroby pre laboratória, najmä molekulovú diagnostiku vrátane nových laboratórnych prístrojov.</li> <li>• Produkty používané na diagnostiku alebo monitorovanie choroby s využitím zobrazovacích technológií, vrátane zobrazovacích prístrojov.</li> <li>• Produkty pre identifikáciu nových biomarkerov chorôb.</li> <li>• Štandardy (metodologické postupy).</li> </ul> <p>2. Personalizovaná diagnostika a liečba</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkty a služby personalizovanej diagnostiky vrátane testov využívaných v "omics" medicíne.</li> <li>• Štandardy pre diagnostiku.</li> </ul> <p>3. Inovatívne prostriedky zdravotníckej techniky</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkty používané na / pri diagnostike chorôb vrátane nových prístrojov a technológií pre laboratória.</li> </ul>
	Supported priority areas chosen from the approved list for a current year	<p>Innovative diagnostic procedures</p> <p>1. Timely, fast and valid diagnostics</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Products used to diagnose or monitor disease status for laboratories, especially molecular diagnostics, including new laboratory instruments.</li> <li>• Products used to diagnose or monitor disease using imaging technologies, including imaging devices.</li> <li>• Products to identify new biomarkers of diseases.</li> <li>• Standards (methodological procedures).</li> </ul> <p>2. Personalized diagnostics and treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Products and services of personalized diagnostics, including tests used in "omics" medicine.</li> <li>• Standards for diagnostics.</li> </ul> <p>3. Innovative means of medical technology</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Products used for / diagnosis of diseases, including new devices and technologies for laboratories.</li> </ul>
05	Súhrnná informácia o projekte	Tento projekt je zameraný na výskum možného využitia 2-hydroxyglutarátu (2-HG) ako jedného z onkometabolitov pri malígnych gliómoch. Pričom na kvantitatívnu analýzu 2-HG sa využijú technologicky najvyspelejšie a najmodernejšie dostupné metódy. Prvá riešená hypotéza bude či budú koncentrácie 2-HG stanovené <i>in vitro</i> korelovať s <i>in vivo</i> koncentraciami. Ďalšia hypotéza bude vzájomná korelácia koncentrácií 2-HG priamo v nádorovou tkanive, plazme a moči. Vzorky nádorového tkaniva novodiagnostikovaných pacientov s gliómom mozgu sa budú odoberať operačne priamo z

		nádorového tkaniva a spracovávať. Odber vzoriek moču a krvi bude pred samotnou operáciou. <i>In vitro</i> metóda na stanovenie koncentrácií 2-HG bude využívať spojenie vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie (HPLC) s vysokorozlišovacou hmotnostnou spektrometriou (HRMS). <i>In vivo</i> metóda bude využívať techniku lokalizovanej spektroskopie magnetickej rezonancie (MRS). Pacienti budú taktiež meraní metódou zobrazovania pomocou magnetickej rezonancie (MRI) <i>in vivo</i> a z týchto dát sa vypočíta celkový objem nádoru.
	Lay Summary	This project is the exploration of the 2-hydroxyglutarate (2-HG) potential as the oncometabolite in malignant gliomas. The first hypothesis will be if <i>in vitro</i> concentrations of 2-HG correlate with <i>in vivo</i> . Another hypothesis will be the correlation of 2-HG concentrations directly in tumor tissue and in plasma and urine. Tumor tissue samples of newly diagnosed patients with brain glioma will be surgically removed from the tumor tissue and processed. The collection of urine and blood samples will be prior to surgery. The <i>in vitro</i> 2-HG quantitative analysis of 2-HG concentrations will use the most technologically advanced and state-of-the-art methods available - the combination of high performance liquid chromatography (HPLC) and high resolution mass spectrometry (HRMS). The <i>in vivo</i> method will utilize localized magnetic resonance spectroscopy (MRS). Patients will also be measured by magnetic resonance imaging (MRI) and the total tumor volume will be calculated from these data.
06	Ciele navrhovaného projektu	Hlavnými cieľmi predkladaného projektu sú - stanoviť koncentráciu 2-HG <i>in vitro</i> metódou kombinácie vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie s vysokorozlišovacou hmotnostnou spektrometriou (HPLC-HRMS) u gliómových pacientov s geneticky potvrdenou mutáciou na izocitrát dehydrogenáze 1 alebo 2 (IDH 1/2) vo vzorkách tkaniva nádoru (gliómu), v plazme a v moči na potvrdenie hypotézy korelácie koncentrácií 2-HG priamo v nádorovom tkanive a v plazme a v moči - stanoviť koncentráciu 2-HG priamo v nádore <i>in vivo</i> pomocou MRS u tých istých pacientov na potvrdenie hypotézy korelácie <i>in vitro</i> HPLC-HRMS koncentrácie s <i>in vivo</i> MRS koncentraciami 2-HG, s chemicko-histologickým nálezom, objemom nádoru z MRI.
	Objectives of the Proposed Project	The main objectives of the project are: - to determine the <i>in vitro</i> concentration of 2-HG by HPLC-HRMS of glioma patients with genetically confirmed mutation to isocitrate dehydrogenase 1 or 2 in tumor tissue samples (glioma), in plasma and urine to confirm the hypothesis of correlation of 2-HG concentrations directly in tumor tissue and in plasma and urine - to determine the concentration of 2-HG directly in the tumor <i>in vivo</i> by MRS in the same patients to confirm the correlation hypothesis <i>in vitro</i> of HPLC-HRMS concentration with <i>in vivo</i> MRS 2-HG concentrations, chemically-histological findings, tumor volume from MRI.
07	Začiatok riešenia projektu	November 2018
	Start of the Project	
08	Koniec riešenia projektu	December 2020
	End of the Project	
09	Žiadateľ	Univerzity Komenského v Bratislave Jesseniova lekárska fakulta v Martine
	Applicant	Comenius University in Bratislava Jessenius Faculty of Medicine in Martin
10	Zodpovedný riešiteľ	

	Principal Investigator	
11	Požadované finančné prostriedky z MZ SR (v EUR)	72 000,00
	Required Budget from the Ministry of Health (in EUR)	
12	Spolufinancovanie projektu (v EUR)	30 858,47
	Co-financing from other Resources (in EUR)	
13	Celkové náklady na projekt (v EUR)	102 858,47
	Total Project Budget (in EUR)	

VV-2018-P2.1		<b>Základné informácie o riešiteľských organizáciách</b>
		<b>Basic information about participating organization</b>
<b>Žiadateľ</b>		
<b>Applicant</b>		
01	Názov organizácie	Univerzita Komenského v Bratislave Jesseniova lekárska fakulta v Martine
	Name of the organization	Comenius University in Bratislava Jessenius Faculty of Medicine in Martin
02	Skrátený názov	JLF UK
	Abbreviation	JFMED CU
03	Adresa organizácie / Address of the Organization	Malá Hora 10701/4A 036 01 Martin
04	IČO / Organization Identification Number	00397865
05	Právna forma organizácie	Verejnoprávna inštitúcia – Verejná vysoká škola
	Legal form of the Organization	Public institution – Public university
06	Sektor	Sektor vysokých škôl
	Sector	University
07	Platca DPH	áno/yes
	VAT Payer	
08	Finančný manažér projektu / Financial Project Manager	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
09	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa / Authorized Person	



	to sign the Contract on behalf of the Applicant	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
10	Štatutárny zástupca I / Statutory Representative I	
	Telefón / Phone	
	Email	
11	Štatutárny zástupca II / Statutory Representative II	
	Telefón / Phone	
	Email	

VV-2018-P2.2		Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi
		Basic information about the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	vedecko-výskumný pracovník
	Funkcion; Position	research scientist
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Univerzita Komenského v Bratislave Jesseniova lekárska fakulta v Martine / Comenius University in Bratislava Jessenius Faculty of Medicine in Martin
	Address	Malá Hora 10701/4A 036 01 Martin
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	PhD.
	The highest achieved education	PhD.
06	Odborná špecializácia	biochémia, biofyzika, fyzikálna chémia
	Professional Specialisation	biochemistry, biophysics, physical chemistry
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	Researcher ID: N-5902-2014 ORC ID: 0000-0003-1279-0946 Thomson Scientific Databases Institute of Scientific Information (ISI ) NMR comparison of hyphal and yeast <i>Candida albicans</i> serotype B mannans. Bystricky, P.; Machova, E.; Bystricky, S., European biophysics journal 2018, DOI: 10.1007/s00249-018-1298-y NMR characteristics of alpha-D-Man-(1 -> 2)-D-Man and alpha-D-Man-(1 -> 3)-D-Man mannobioses related to <i>Candida albicans</i> yeast mannan structures, Bystricky, P.; Dobrota, D.; Racay, P.; Bystricky, S., Chemical Papers 2017, 71(12):2485-2493. Fagus sylvatica glucuronoxylan sulfate-chemical profile and pharmacological view, Sivova, V.; Nosal'ova, G.; Jurecek, L.; Turjan, J.; Vlckova, S.; Bystricky, P.; Kantarova, D.; Capek, P. Starch-Starke 2016, 68(7-8):621-628. Comparative ESI FT-MS and MALDI-TOF structural analyses of representative human N-linked glycans, Pakanova, Z.; Nemcovic, M.; Bystricky, P.; et al., Chemical Papers 2015, 69(12):1633-1638.
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	
08	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva	V roku 2009 zodpovedný riešiteľ získal prestížny európsky grant spolufinancovaný EU Marie-Curie Actions Co-fund a Jihomoravského Centra pro Mezinárodní Mobilitu, Brno - SoMoPro (SIGA 382, 2010-2013, €176 000).
	List of projects of the principal	In 2009 the principal investigator received prestigious European

	investigator in R&D in the domain of health	grant co-funded by EU Marie-Curie Actions Co-fund and Jihomoravské Centrum pro Mezinárodní Mobilitu, Brno - SoMoPro (SIGA 382, 2010- 2013, €176 000).
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov	1
	Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	
10	Celková citovanosť v SCI / ISI	144 v / in ISI (bez autocitácií / without self-citations)
	Total number of citations in SCI / ISI database	

VV-2018-P2.3		Základné informácie o zástupcovi zodpovedného riešiteľa
		Basic information about the representative of the principal investigator
01	Meno a priezvisko, Titul	
	Name and Surname, Title	
02	Funkcia; pozícia	profesor
	Funkcion; Position	professor
03	Telefón / Phone	
	E-mail	
04	Zamestnávateľ / Employer	Univerzita Komenského v Bratislave Jesseniova lekárska fakulta v Martine / Comenius University in Bratislava Jessenius Faculty of Medicine in Martin
	Address	Malá Hora 10701/4A 03601 Martin
	Telefón / Phone	
	E-mail	
05	Dosiahnuté vzdelanie	PhD.
	The highest achieved education	
06	Odborná špecializácia	biochémia, neurobiochémia, neurobiológia, molekulová biológia, onkológia
	Professional Specialisation	biochemistry, neurobiochemistry, neurobiology, molecular biology, oncology
07	Najvýznamnejšie publikácie za posledných 5 rokov alebo ID výskumníka	Thomson Scientific Databases Institute of Scientific Information (ISI )  Vazanova A., Jurecekova J., Balharek T., Marcinek J., Stasko J., Dzian A., Plank L., Zubor P., Racay P., Hatok J. Differential mRNA expression of the main apoptotic proteins in normal and malignant cells and its relation to in vitro resistance. Cancer Cell International 2018; 18:33.  Sponder G., Abdulhanan N., Fröhlich N., Mastrototaro L., Aschenbach J.R., Röntgen M., Pilchova I., Cibulka M., Racay P., Kolisek M. Overexpression of Na(+)/Mg(2+) exchanger SLC41A1 attenuates pro-survival signaling. Oncotarget 2017 ;9(4):5084-5104.
		Štefaniková A., Klačanová K., Pilchová I., Hatok J., Račay P. Cyclin-dependent kinase 2 inhibitor SU9516 increases sensitivity of colorectal carcinoma cells Caco-2 but not HT29 to BH3 mimetic ABT-737. General Physiology and Biophysics 2017; 36(5):539-547.
	The most significant publications during last 5 years, or ID of researcher	Pilchova I., Klačanova K., Dibdiakova K., Saksonova S., Stefanikova A., Vidomanova E., Lichardusova L., Hatok J., Racay P. Proteasome Stress Triggers Death of SH-SY5Y and T98G Cells via Different Cellular Mechanisms. Neurochemistry Research 2017; 42(11):3170-3185.  Short Chemical Ischemia Triggers Phosphorylation of eIF2 alpha and

		<p>Death of SH-SY5Y Cells but not Proteasome Stress and Heat Shock Protein Response in both SH-SY5Y and T98G Cells, Klacanova, K.; Pilchova, I.; Klikova, K.; et al. Journal of molecular neuroscience 2016, 8(4), 497-506.</p> <p>Effects of mild hyperhomocysteinemia on electron transport chain complexes, oxidative stress, and protein expression in rat cardiac mitochondria, Timkova, V.; Tatarkova, Z.; Lehotsky, J.; et al., Molecular and Cellular Biochemistry 2015, 411(1-2), 261-270.</p> <p>Apoptosis-related gene expression in tumor tissue samples obtained from patients diagnosed with glioblastoma multiforme, Blahovcova, E.; Richterova, R.; Kolarovszki, B.; et al., International Journal of Molecular Medicine 2014, 36(6), 1677-1684.</p> <p>Gene expression abnormalities in histologically normal breast epithelium from patients with luminal type of breast cancer, Zubor, P.; Hatok, J.; Moricova, P.; et al., Molecular Biology Reports 2014, 42(5), 977-988.</p> <p>Most frequent molecular and immunohistochemical markers present in selected types of brain tumors, Richterova, R.; Jurecekova, J.; Evinova, A.; et al., General Physiology and Biophysics 2013, 33(3), 259-279.</p>
08	<p>Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa v oblasti výskumu a vývoja v doméne zdravotníctva</p>	<p>EU-projekty Zodpovedný riešiteľ: Vytvorenie nového diagnostického algoritmu pri vybraných nádorových ochoreniach. (EDRF ITMS: 26220220022. 498 tis. EUR. 09/2009 – 02/2012). Výsledky: Vytvoril sa nový diagnostický algoritmus pre nádory CNS založený na kombinácii NMRI, imunofluorescenčných metód a profilovania expresie génov.</p> <p>APVV Zodpovedný riešiteľ: Syntéza a spracovanie bielkovín vo vzťahu k ischémiou indukovanej oneskorenej smrti neurónov. (APVV-0245-11. 200 tis. EUR. 07/2012 – 12/2015). Výsledky: Ukázali sme, že proces kontroly kvality bielkovín je po globálnej ischémi mozgu prechodne blokovaný, čo pravdepodobne vedie k aktivácii pro-apoptotických bielkovín a následnému odumieraniu neurónov.</p>
	<p>List of projects of the principal investigator in R&amp;D in the domain of health</p>	<p>Zodpovedný riešiteľ: Úloha vnútrobunkových organel a ich interakcií v procese syntézy, modifikácii a degradácii bielkovín vo vzťahu k ischémiou indukovanej oneskorenej smrti neurónov. (APVV-16-0033. 210 tis. EUR. 07/2017-06/2021). Výsledky: prebiehajúci projekt.</p> <p>VEGA Zodpovedný riešiteľ: Štúdium mechanizmu poškodenia mitochondrií nervových buniek indukovaného ischémiou centrálného nervového systému. (VEGA 1/1192/04. 31 tis. EUR. 01/2004 – 12/2006). Výsledky: Ukázali sme, že globálna ischémi mozgu je spojená s prechodne blokovanou syntézou mitochondriálnych bielkovín čo však nemá pravdepodobne súvis s odumieraním neurónov. Avšak naše výsledky poukázali na možný kauzálny dopad translokácie tumor supresorovej bielkoviny p53 do mitochondrií.</p>

Proteomová analýza vplyvu ischémie-reperfúzie CNS na mitochondriálne respiračné komplexy. (VEGA 1/4255/07. 21 tis. EUR. 01/2007 – 12/2009).

Výsledky: Ukázali sme, že globálna ischémia mozgu je spojená s inhibíciou hlavných mitochondriálnych respiračných komplexov, komplexu I a IV, bez výraznejších funkčných a štrukturálnych zmien.

Zodpovedný riešiteľ:

Vplyv zmien expresie génov pre horčíkové transportéry na mechanizmy bunkovej odpovede v rôznych modeloch stresu endoplazmatického retikula. (VEGA 1/0277/18. 18 tis. na rok 2018. 01/2018-12/2021).

Výsledky: prebiehajúci projekt.

EU-projects

Principal investigator:

Creating a New Diagnostic Algorithm for Selected Cancer Diseases. (EDRF ITMS: 26220220022. 498 000 EUR. 09/2009 – 02/2012).

Results: We have created new diagnostic algorithm of brain tumours combining NMRI, immunofluorescence methods and gene expression profiling.

APVV

Principal investigator:

Protein synthesis and processing in relation to ischemia induced neuronal cell death. (APVV-0245-11. 200 000 EUR. 07/2012 – 12/2015).

Results: We have shown that global brain ischemia is associated with temporal inhibition of the protein quality control system that probably leads to the activation of pro-apoptotic proteins and consequent neuronal death.

Principal investigator:

The role of intracellular organelles and their interactions in the process of protein synthesis, modifications and degradation related to ischemia induced delayed neuronal death. (APVV-16-0033. 210 000 EUR. 07/2017-06/2021).

Results: Ongoing project.

VEGA

Principal investigator:

Study of mechanism of damage to the mitochondria of neuronal cells induced by ischemia of central nervous system. (VEGA 1/1192/04. 31 000. EUR. 01/2004 – 12/2006).

Results: We have shown that global brain ischemia is associated with temporal inhibition of mitochondrial protein synthesis that is not associated with neuronal cells death. However, our results pointed to the possible causal impact of translocation of tumour suppressor protein p53 to mitochondria.

Principal investigator:

Proteomic analysis of impact of brain ischemia-reperfusion on mitochondrial respiratory complexes. (VEGA 1/4255/07. 21 000 EUR. 01/2007 – 12/2009).

Results: We have shown that global brain ischemia is associated with inhibition of main mitochondrial respiratory complexes, complex I and IV, without significant functional and structural changes.

Principal investigator:

		Effect of alterations of expression of magnesium transporters on mechanisms of cell response in different models of endoplasmic reticulum stress. (VEGA 1/0277/18. 18 000, year 2018. 01/2018-12/2021). Results: Ongoing project.
09	Počet – Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov Number – Projects of the principal investigator executed during the last 5 years	3
10	Celková citovanosť v SCI / ISI Total number of citations in SCI / ISI database	1074 v / in ISI (bez autocitácií / without self-citations)

VV-2018-P2.4		<b>Základné informácie o spoluriešiteľských organizáciách</b> <i>(Je potrebné vyplniť za každú organizáciu zvlášť)</i>
		<b>Basic information about co-operative organizations</b> <i>(To be filled in for each organization separately)</i>
<b>Spoluriešiteľská organizácia</b>		
<b>Cooperating organization</b>		
01	Názov organizácie	Univerzitná nemocnica Martin
	Name of the Organization	Univerzity Hospital Martin
02	Skrátený názov	UNM
	Abbreviation	UHM
03	Adresa organizácie / Adress of the Organization	Kollárova 2 036 59 Martin
04	IČO / Organization Identification Number	00365327
05	Právna forma organizácie	príspevková organizácia
	Legal form of the Organization	contributing organization
06	Sektor	zdravotníctvo
	Sector	healthcare
07	Platca DPH	áno/yes
	VAT Payer	
08	Oprávnená osoba na podpis zmluvy v mene žiadateľa / Authorized person to sign the Contract on behalf of the Applicant for reserach	

	grant	
	Telefón / Phone	
	E-mail	
09	Štatutárny zástupca I / Statutory Representative I	
	Telefón / Phone	
	Email	
10	Štatutárny zástupca II / Statutory Representative II	
	Telefón / Phone	
	Email	



VV-2018-P2.5		Zoznam riešiteľov				
		List of Participants				
01	Zoznam zamestnancov priamo sa podieľajúcich na riešení projektu					
	List of staff directly involved in the Project					
Meno a priezvisko	Tituly	Pracovné zaradenie	Dátum narodenia	IČO organizácie	Počet hodín	Počet hodín v rokoch
Name and Surname	Titles	Job / Position	Date of Birth	Organization Identification Number	Hours	Hours in years
				00397865	2 170	rok 2018 – 170 hodín rok 2019 – 1000 hodín rok 2020 – 1000 hodín
				00397865	1 085	rok 2018 – 85 hodín rok 2019 – 500 hodín rok 2020 – 500 hodín
				00397865 00365327	325	rok 2018 – 25 hodín rok 2019 – 150 hodín rok 2020 – 150 hodín
				00397865	325	rok 2018 – 25 hodín rok 2019 – 150 hodín rok 2020 – 150 hodín
				00397865	1085	rok 2018 – 85 hodín rok 2019 – 500 hodín rok 2020 – 500 hodín
				00397865	1085	rok 2018 – 85 hodín rok 2019 – 500 hodín rok 2020 – 500 hodín
				00397865	542,50	rok 2018 – 42,50 hodín rok 2019 – 250 hodín rok 2020 – 250 hodín

				00397865	325	rok 2018 – 25 hodín rok 2019 – 150 hodín rok 2020 – 150 hodín
				00397865	1 085	rok 2018 – 85 hodín rok 2019 – 500 hodín rok 2020 – 500 hodín
				00397865	2 170	rok 2018 – 170 hodín rok 2019 – 1000 hodín rok 2020 – 1000 hodín
				00397865	325	rok 2018 – 25 hodín rok 2019 – 150 hodín rok 2020 – 150 hodín
				00397865 00365327	110	rok 2018 – 10 hodín rok 2019 – 50 hodín rok 2020 – 50 hodín

<b>VV-2018-P2.5</b>		<b>Zoznam riešiteľov</b>	
		<b>List of Participants</b>	
<b>02</b>	Ostatní zamestnanci / Other staff	Celkový počet ostatných osôb Total number of other staff	1
		Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách Total capacity of other staff in hours	1300
<b>03</b>	Spolu / In total	Celkový počet zamestnancov Total number of the employed staff	13
		Súhrnná kapacita zamestnancov v hodinách Total capacity of the employed staff in hours	11 932,50

<b>VV-2018-P2.6</b>		<b>Projektový manažér / Vedúci projektu</b> <i>(Kontaktná osoba, ak iná ako zodpovedný riešiteľ, poverená štatutárnym zástupcom žiadateľa vykonávať administratívne vedenie projektu.)</i>	
		<b>Project Manager / Project Leader</b> <i>(Contact person, other than the principal investigator, authorized by the statutory representative to conduct the administrative management of the project on behalf of the applicant.)</i>	
<b>01</b>	Meno a priezvisko, Tituly / Name and Surname, Titles		
	Telefón / Phone		
	Email		

<b>VV-2018-P2.7</b>		<b>Existujúca infraštruktúra</b> <i>(Opíšte existujúcu infraštruktúru, v členení podľa jednotlivých zapojených organizácií, ktorá sa bude využívať pre prácu na projekte.)</i>	
		<b>Existing Infrastructure</b> <i>(Please, describe the existing infrastructure, in details, by listing all the organizations involved in the project work.)</i>	

Slovenská verzia / Slovak version:

Na riešenie projektu sa využije vysokorozlišovací hmotnostný spektrometer v súčasnosti špičkovej technologickej úrovne a to Bruker Impact II QqTOF, ktorý je na Slovensku jediný svojho druhu. Nachádza sa v Biomedicínskom centre Jesseniovej lekárskej fakulty v Martine. Tento spektrometer je schopný merať hmotnostné spektrá pri ultra vysokom rozlíšení a takisto vyselektovať parentálny ión s vysokou presnosťou, čo mu umožňuje presnú kvalitatívnu aj kvantitatívnu analýzu a stanovenie koncentrácie z MS-MS spektra iba určitej molekuly bez vplyvov matrice resp. nečistôt alebo iných molekúl. Dokáže dokonca rozlíšiť látky s rovnakou molekulovou hmotnosťou, ale rozdielnou štruktúrou. V podstate bol tento spektrometer vyvinutý na stanovenie takýchto malých molekúl v komplexných matriciach (napr. extrakty z tkanív, plazma, séra, moč, atď. ). V dostupných publikáciách používali podobné prístroje avšak schopné iba nízkeho rozlíšenia (na rozdiel od nášho prístroja s ultra vysokým rozlíšením). Toto by malo umožniť presnejšie stanovenie 2-HG v komplexných matriciach vymenovaných vyššie. Presnosť stanovenia by sa mala dať overiť opakovanými meraniami a predpokladáme, že rozptyl opakovaných meraní bude nízky.

Pacienti sa budú takisto vyšetrovať aj na 1,5-Teslovom systéme magnetickej rezonancie Siemens Symphony, ktorý sa nachádza na spoločnom pracovisku Rádiologickej kliniky JLF UK a Univerzitetnej nemocnice Martin. Na skeneri disponujeme modulom pre MR spektroskopiu a silným gradientovým systémom, ako aj pokročilým systémom pre nastavenie homogenity magnetického poľa. Pre vyšetrenia gliómu (mozgu) sa použije 12-kanálová hlavová cievka.

Anglická verzia / English version:

A high-resolution mass spectrometer will be used to carry out the project which is at the current-state-of-the-art, Bruker Impact II QqTOF and it is the only one of its kind in Slovakia. It is located at the Biomedical Center of the Jessenius Faculty of Medicine in Martin. This spectrometer is capable of measuring ultra-high resolution mass spectra and can also select parenteral ion with a high precision, enabling accurate qualitative and quantitative analysis, and determination of the concentration from the MS-MS spectrum of only a particular molecule without the effects of the matrix, impurities or other molecules. It can even distinguish substances with the same molecular weight but with a different structure. Essentially, this spectrometer has been developed to determine such small molecules in complex matrices (e.g., extracts from tissues, plasma, serum, urine, etc.). In available publications, they used similar but low resolution spectrometers (as opposed to our ultra-high resolution instrument). This should allow more accurate determination of 2-HG in the complex matrices listed above. The accuracy of the assay should be verified by repeated measurements and we assume that the variance of repeated measurements will be low.

Patients will be also investigated on Siemens 1.5-Tesla Symphony magnetic resonance system located at a joint Radiology Clinic of the JFM CU and the University Hospital Martin. The scanner has a MR spectroscopy module and a strong gradient system, as well as an advanced magnetic field homogeneity adjustment system. For examination of the glioma (brain) a 12-channel head coil will be used.

OPISNÝ FORMULÁR PROJEKTU  
DESCRIPTIVE PROJECT FORM

Príloha č. 3. 1. B.  
Annex Nr. 3. 1. B.

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project charter
Identifikačné číslo projektu / Project ID	2018/13-UKMT-9
Názov projektu	Kvantitatívna analýza 2-hydroxyglutarátu kvapalinovou chromatografiou s hmotnostnou spektrometriou pri malígnych gliómoch.
Project Title	Quantitative analysis of 2-hydroxyglutarate by liquid chromatography by mass spectrometry in malignant gliomas.
Akronym projektu	GMGNOSTIC
Acronym of the Project	

VV-2018-R	Vecný zámer projektu
	The project Charter
A	<p>Východisková situácia</p> <p>Nedávno boli objavené mutácie v cytosolovej izocitrát dehydrogenáze 1 a mitochondriálnej izocitrát dehydrogenáze 2 (IDH 1/2). Tieto mutácie boli objavené v skorších štádiách gliómoch. Následná identifikácia onkometabolitu 2-hydroxyglutarátu (2-HG) ako priamy dôsledok týchto mutácií poskytujú nové poznatky o vzniku tohto ochorenia. Tieto mutácie sa vyskytujú v oboch enzýmoch IDH 1/2 v jedinej aminokyseline, ktorá je v aktívnom mieste, čo vedie k strate schopnosti týchto enzýmov katalyzovať konverziu izocitrátu na 2-oxoglutarát. Okrem tohto, nedávne rozsiahle molekulárne štúdie gliómov nižšej triedy u dospelých (gliómy stupňa 2 až 3 WHO klasifikácie: astrocytomy, oligodendrogliomy a sekundárne glioblastomy) jasne definovali mutáciu IDH ako veľmi dôležitú pri určovaní prognózy. Ukazuje sa, že mutácie IDH 1/2 súvisiace s rakovinou majú za následok novú schopnosť enzýmu katalyzovať redukciu 2-oxoglutarátu na D-2-hydroxyglutarát (D-2-HG) v cykle trikarboxykyselín (Krebsov cyklus), ktorá je závislá na NADPH. Akumulácia vysokých koncentrácií 2-HG v bunkách s mutáciou na IDH 1/2 dáva príležitosť pre vývoj 2-HG ako klinického biomarkeru. Štrukturálne štúdie dokazujú, že keď je arginín 132 zmutovaný na histidín, aminokyseliny v aktívnom mieste sú posunuté a produkujú 2-HG namiesto 2-oxoglutarátu. A teda u ľudských malígnych gliónoch, ktoré obsahujú mutácie IDH 1/2, nájdeme dramaticky zvýšené hladiny 2-HG <i>in vivo</i>, čo prispieva k malígnemu charakteru postupu ochorenia. Je dobre známe, že 2-HG možno detegovať pomocou vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie - hmotnostnej spektrometrie (HPLC-MS) <i>in vitro</i> a magnetickej rezonančnej spektroskopie (MRS) <i>in vivo</i>. 2-HG sa zatiaľ však nevyužíva v klinickej praxi iba v rámci výskumných štúdií. (1) Jedným z dôvodov je fakt, že na stanovenie 2-HG sú potrebné pomerne zložité, drahé a technologicky veľmi náročné</p>

prístroje. V prípade *in vitro* stanovenia ide o vysokoúčinný kvapalinový chromatograf (HPLC) spojený s hmotnostným spektrometrom umožňujúcim akvizíciu MS-MS dát aspoň pri nízkom rozlíšení. Takéto *in vitro* stanovenie je všeobecne považované za akýsi zlatý štandard. Čo sa týka prístrojového vybavenia, tak nemocnice na Slovensku (a ani Národný onkologický ústav) túto kombináciu prístrojov nevlastnia a preto je zatiaľ táto metóda stanovenia nielen malígnych gliómov ale aj iných onkologických ochorení zatiaľ na Slovensku neprístupná (2, 3). V zahraničí sú prirodzene na tom ďalej, ale je to stále iba vo fáze výskumu. Keďže Martinské centrum pre biomedicínu (BioMed) takúto kombináciu prístrojov vo svojom prístrojovom vybavení má, táto metóda stanovenia 2-HG (a prípadne aj diagnostiky spomenutých ochorení) je tu možná, či po prístrojovej alebo personálnej stránke. Navyše, v BioMede disponujeme hmotnostným spektrometrom schopným vysokého rozlíšenia (HRMS). Metódu stanovenia 2-HG však treba zaviesť na hore zmienených prístrojoch na základe dostupnej literatúry a vyvinúť (napr. do protokolu treba doplniť meranie a parametre pri vysokom rozlíšení, keďže zatiaľ boli publikované postupy len pri nízkom rozlíšení). Koncentrácie 2-HG odmerané touto optimalizovanou a vyvinutou metódou bude možné korelovať s inými ukazovateľmi závažnosti ochorenia, teda genetickou analýzou mutácií na IDH 1 a 2, histológiou, veľkosťou nádora zistenou z predoperačného MRI a pri samotnej operácii. Ďalšia časť projektu sa zameriava na stanovenie koncentrácie 2-HG *in vivo* pomocou lokalizovanej magnetickej rezonancie vo forme spektroskopie (MRS) (4). Následne budeme môcť porovnať obe metódy, teda HPLC-HRMS *in vitro* a MRS *in vivo* priamo v nádore. Aj keď v literatúre boli publikované prehľadné články, ktoré porovnávali výsledky rôznych štúdií stanovenia 2-HG väčšinou pomocou LC-MS metódy (5), zatiaľ nebola publikovaná takáto komplexná štúdia porovnávania týchto dvoch fyzikálne diametrálne odlišných metód (hmotnostná spektrometria a magnetická rezonancia) na jednom type onkologického ochorenia.

1. Isocitrate Dehydrogenase 1/2 Mutational Analyses and 2-Hydroxyglutarate Measurements in Wilms Tumors, Rakheja D., Mitui M., Boriack R.L., DeBerardinis R.J., PEDIATRIC BLOOD & CANCER 56(3), 379-383.
2. Measurement of urinary D- and L-2-hydroxyglutarate enantiomers by stable-isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry after derivatization with diacetyl-L-tartaric anhydride, Struys E.A., Jansen E.E.W., Verhoeven N.M., Jakobs C. CLINICAL CHEMISTRY, 50(8), 1391-1395.
3. Chiral liquid chromatography tandem mass spectrometry in the determination of the configuration of 2-hydroxyglutaric acid in urine, Rashed M.S., AlAmoudi M., Aboul-Enein H.Y., BIOMEDICAL CHROMATOGRAPHY, 14(5), 317-320.
4. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in subjects with IDH-mutated gliomas Choi C., Ganji S.K., DeBerardinis R.J., Hatanpaa K.J., Rakheja D., Kovacs Z., Yang X.L., Mashimo T., Raisanen J.M., Marin-Valencia I., et al., NATURE MEDICINE, 18(4), 624-629.
5. Comparative Analysis of Methods for Detecting Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Mutations and Their Metabolic Consequence, 2-Hydroxyglutarate, in Different Neoplasms, Babakoohi S., Lapidus R.G., Faramand R., Sausville E.A., Emadi A., APPLIED IMMUNOHISTOCHEMISTRY & MOLECULAR MORPHOLOGY, 25(5), 334-337.

<p>Background Situation</p>	<p>Recently, mutations in cytosolic isocitrate dehydrogenase 1 and mitochondrial isocitrate dehydrogenase 2 (IDH 1/2) have been discovered. These mutations have been discovered in earlier stages of gliomas. Subsequent identification of oncometabolite of 2-hydroxyglutarate (2-HG) as a direct consequence of these mutations has provided new insights into the onset of this disease. These mutations occur in both IDH 1/2 enzymes in a single amino acid that is in the active site, resulting in the loss of the ability of these enzymes to catalyze the conversion of isocitrate to 2-oxoglutarate. In addition, the recent extensive molecular studies of lower grade gliomas in adults (grade 2 to 3 WHO gliomas: astrocytoma, oligodendroglioma and secondary glioblastoma) clearly defined the IDH mutation as very important in determining the prognosis. Cancer-associated IDH 1/2 mutations have been shown to catalyze the novel enzyme's ability to catalyze the reduction of 2-oxoglutarate to D-2-hydroxyglutarate (D-2-HG) in the NADPH dependent cycle of the tricarboxylic acid cycle (Krebs cycle). Accumulation of high concentrations of 2-HG in cells with mutation in IDH 1/2 has given rise to the development of 2-HG as a clinical biomarker. Structural studies show that when arginine 132 is mutated to histidine, amino acids at the active site are shifted and produce 2-HG instead of 2-oxoglutarate. Thus, in human malignant gliomas that contain IDH 1/2 mutations, we find dramatically elevated levels of 2-HG <i>in vivo</i> which contributes to the malignant nature of the disease progression. It is well known that 2-HG can be detected by high performance liquid chromatography (HPLC-MS) <i>in vitro</i> and MRS <i>in vivo</i>. 2-HG has not yet been used in clinical practice only in research studies (1). One reason for this is the fact that expensive and technologically demanding instruments are required to determine 2-HG. In the case of an <i>in vitro</i> assay, a high performance liquid chromatograph (HPLC) coupled to a mass spectrometer enabling the acquisition of MS-MS at least at low resolution has to be used. <i>Such in vitro</i> quantification is generally considered a gold standard. As regards the equipment, neither hospitals in Slovakia (nor the National Institute of Cancer) do not have this combination of instruments so this method of diagnosis of not only malignant gliomas but also other oncological diseases is still inaccessible in Slovakia (2,3). Abroad, naturally, this is further developed but it is still only in the research phase. Since the BioMed Center in Martin has such a combination of instruments this method of determining 2-HG (and possibly the diagnosis of the mentioned diseases) is readily available both on the instrument or on the personal side. In addition, BioMed owns a high resolution mass spectrometer (HRMS). However, the 2-HG determination method has to be applied to the above-mentioned instruments on the basis of available literature and still developed (e.g. high resolution measurements and parameters need to be added to the protocol as only low resolution procedures have just been published). The 2-HG concentrations measured by this optimized and developed method will be correlated with other disease severity indicators, i.e. genetic analysis of IDH 1 and 2 mutations, histology, tumor size detected from pre-operative MRI and surgery alone. Another part of the project focuses on the determination of 2-HG concentration <i>in vivo</i> by localized magnetic resonance spectroscopy (MRS) (4). Consequently, we will be able to compare both methods, namely HPLC-HRMS <i>in vitro</i> and MRS <i>in vivo</i> directly in the tumor. Although a comprehensive review of the two physically diametrically different methods (mass spectrometry and magnetic resonance imaging) has been published in the literature for comparison of the results of the various 2-HG assays using the LC-MS method (5) type of oncological disease.</p> <p>1. Isocitrate Dehydrogenase 1/2 Mutational Analyses and 2-</p>
-----------------------------	---

		<p>Hydroxyglutarate Measurements in Wilms Tumors, Rakheja D., Mitui M., Boriack R.L., DeBerardinis R.J., PEDIATRIC BLOOD &amp; CANCER 56(3), 379-383.</p> <p>2. Measurement of urinary D- and L-2-hydroxyglutarate enantiomers by stable-isotope-dilution liquid chromatography-tandem mass spectrometry after derivatization with diacetyl-L-tartaric anhydride, Struys E.A., Jansen E.E.W., Verhoeven N.M., Jakobs C. CLINICAL CHEMISTRY, 50(8), 1391-1395.</p> <p>3. Chiral liquid chromatography tandem mass spectrometry in the determination of the configuration of 2-hydroxyglutaric acid in urine, Rashed M.S., AlAmoudi M., Aboul-Enein H.Y., BIOMEDICAL CHROMATOGRAPHY, 14(5), 317-320.</p> <p>4. 2-hydroxyglutarate detection by magnetic resonance spectroscopy in subjects with IDH-mutated gliomas Choi C., Ganji S.K., DeBerardinis R.J., Hatanpaa K.J., Rakheja D., Kovacs Z., Yang X.L., Mashimo T., Raisanen J.M., Marin-Valencia I., et al., NATURE MEDICINE, 18(4), 624-629.</p> <p>5. Comparative Analysis of Methods for Detecting Isocitrate Dehydrogenase 1 and 2 Mutations and Their Metabolic Consequence, 2-Hydroxyglutarate, in Different Neoplasms, Babakoochi S., Lapidus R.G., Faramand R., Sausville E.A., Emadi A., APPLIED IMMUNOHISTOCHEMISTRY &amp; MOLECULAR MORPHOLOGY, 25(5), 334-337.</p>
<p><b>B</b></p>	<p>Ciele projektu</p>	<p>Hlavnými cieľmi predkladaného projektu sú</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- vyvinúť a implementovať metódu kombinácie vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie s vysokorozlišovacou hmotnostnou spektrometriou (HPLC-HRMS) na stanovenie koncentrácie 2-hydroxyglutarátu (2-HG) <i>in vitro</i></li> <li>- kvantitatívne stanoviť koncentráciu 2-HG <i>in vitro</i> pomocou HPLC-HRMS u pacientov s mutáciou na izocitrát dehydrogenáze 1 alebo 2 (IDH 1/2) vo vzorkách tkaniva nádoru (gliómu), v plazme a v moči</li> <li>- kvantitatívne stanoviť koncentráciu 2-HG priamo v nádore <i>in vivo</i> pomocou MRS u tých istých pacientov</li> <li>- potvrdiť alebo vyvrátiť hypotézu korelácie <i>in vitro</i> HPLC-HRMS koncentrácie s <i>in vivo</i> MRS koncentráciami 2-HG, s histologickým nálezom, objemom nádoru z MRI, veľkosťou nádoru z operácie a progresiou ochorenia</li> <li>- potvrdiť alebo vyvrátiť hypotézu korelácie koncentrácií 2-HG odmeraných pomocou HPLC-HRMS priamo v nádorovom tkanive, v plazme a v moči</li> </ul> <p>Úspešná realizácia predkladaného projektu bude závisieť na splnení týchto troch etáp:</p> <p>1.etapa: Vývoj a implementácia metódy kombinácie vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie s vysokorozlišovacou hmotnostnou spektrometriou na stanovenie koncentrácie 2-HG využitím kolóny C18 pre kvapalinovú chromatografiu. V prvom kroku to bude pozitívna detekcia 2-HG pomocou tzv. tandemovej metódy MS-MS s oboma 2-HG štandardmi po ich chemickej modifikácii (derivatizácii). Bude nasledovať dostatočné oddelenie, optimalizácia delenia a následná detekcia oboch L- a D- izomérov 2-HG štandardu.</p> <p>2.etapa: Kvantifikácia izomérov 2-HG pomocou HPLC-HRMS vo vzorkách gliomových pacientov s geneticky potvrdenou mutáciou izocitrát dehydrogenázy 1 alebo 2 (mutáciu IDH 1/2). Ich kvantifikácia v štandardoch sa prevedie pomocou kalibračnej krivky neznačených štandardov (L- a D- štandardov 1:1) alebo pomocou interného zmesného izotopicky značeného štandardu a kalibračnej krivky.</p> <p>3.etapa: Korelácia nameraných koncentrácií 2-HG zo spracovaných dát <i>in vitro</i> a <i>in vivo</i> s mutáciou na IDH 1/2, histologickým nálezom, veľkosťou nádoru, objemom nádoru z MRI a s celkovým štádiom</p>



		ochorenia.
	Objectives of the Project	<p>The main objectives of the project are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- develop and implement a combination of high performance liquid chromatography (HPLC-HRMS) method to determine the concentration of 2-hydroxyglutarate (2-HG) <i>in vitro</i></li> <li>- determine 2-HG concentration <i>in vitro</i> by HPLC-HRMS in patients with isocitrate dehydrogenase 1 or 2 mutation (IDH 1/2) in tumor tissue (glioma) and in plasma and urine samples</li> <li>- determine 2-HG concentration directly in the tumor <i>in vivo</i> by MRS in the same patients</li> <li>- confirm or disprove the correlation hypothesis of <i>in vitro</i> HPLC-HRMS 2-HG concentration with <i>in vivo</i> MRS concentration, histological findings and MRI tumor volume,</li> <li>- confirm or disprove the hypothesis of correlation of 2-HG concentrations measured by HPLC-HRMS directly in tumor tissue and plasma and urine</li> </ul> <p>Successful implementation of the presented project will depend on the fulfillment of these three stages:</p> <p>Stage 1: Development and implementation of combination of HPLC combined with HRMS to determine the concentration of 2-HG using the C18 column for liquid chromatography. In the first step, it will be a positive detection of 2-HG using the MS-MS tandem method with both 2-HG standards following their chemical modification (derivatization). Separate optimization of separation, separation and subsequent detection of both L- and D-isomers of the 2-HG standard will be followed.</p> <p>Stage 2: Quantification of 2-HG isomers by HPLC-HRMS in samples of glioma patients with genetically confirmed mutation of 1 or 2 isocitrate dehydrogenase (IDH 1/2 mutation). Their quantification in the standards will be carried out using a calibration curve of unlabeled standards (L- and D- standards 1: 1) or by using an internal isotope-labeled standard and a calibration curve.</p> <p>Stage 3: Correlation of measured 2-HG concentrations from processed data <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i> with mutation in IDH 1/2, histological findings, tumor size, MRI tumor volume and overall disease status.</p>
C	Relevantnosť k oblastiam podporovaným v danom roku	<p>V súčasnej výzve sú podporované tieto relevantné oblasti:</p> <p>Inovatívne diagnostické postupy</p> <p>1. Včasná, rýchla a validná diagnostika</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkty používané na diagnostiku alebo monitoring stavu choroby pre laboratóriá, najmä molekulovú diagnostiku vrátane nových laboratórnych prístrojov. Na <i>in vitro</i> stanovenie 2-HG sa využije vysokorozlišovací hmotnostný spektrometer Bruker Impact II QqTOF, čo je v súčasnosti najmodernejší najvýkonnejší hmotnostný spektrometer na trhu v cene okolo milióna €.</li> <li>• Produkty používané na diagnostiku alebo monitorovanie choroby s využitím zobrazovacích technológií, vrátane zobrazovacích prístrojov. Na <i>in vivo</i> stanovenie 2-HG sa využije 1,5 T MRI/MRS skener Siemens Symphony. Tento skener disponuje modulom pre MR spektroskopiu a silným gradientovým systémom, ako aj pokročilým systémom pre nastavenie homogenity magnetického poľa</li> <li>• Produkty pre identifikáciu nových biomarkerov chorôb. Oba vyššie zmienené prístroje je možné použiť aj na identifikáciu nových biomarkerov u gliómov.</li> <li>• Štandardy (metodologické postupy). Na obe stanovenia 2-HG (<i>in vitro</i> aj <i>in vivo</i>) sa použijú štandardné metodické postupy s možnými menšími modifikáciami.</li> </ul> <p>2. Personalizovaná diagnostika a liečba</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkty a služby personalizovanej diagnostiky vrátane testov využívaných v "omics" medicíne. Tento projekt rozhodne zapadá do oblasti metabolomiky (angl. metabolomics) v medicíne a personalizovanej diagnostike.</li> <li>• Štandardy pre diagnostiku.</li> </ul> <p>Pri <i>in vitro</i> stanovení sa použijú neznačené alebo izotopicky značené štandardy 2-HG. Kvantifikácia izomérov 2-HG pomocou HPLC-HRMS sa prevedie pomocou neznačených štandardov (L- a D- štandardov 1:1) alebo pomocou interného zmesného izotopicky značeného štandardu.</p> <p>3. Inovatívne prostriedky zdravotníckej techniky</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Produkty používané na / pri diagnostike chorôb vrátane nových prístrojov a technológií pre laboratóriá. Vid' bod 1.</li> </ul>
	<p>Relevance to the supported priority area(s) for the current year</p>	<p>The following key areas are supported in this call: Innovative diagnostic procedures</p> <p>1. Timely, fast and valid diagnostics</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Products used to diagnose or monitor disease status for laboratories, especially molecular diagnostics, including new laboratory instruments. The <i>in-vitro</i> determination of 2-HG will be carried out on the Bruker Impact II QTOF, which is currently the most advanced, most powerful mass spectrometer on the market at around € 1 million.</li> <li>• Products used to diagnose or monitor disease using imaging technologies, including imaging instruments. For the <i>in vivo</i> quantification of 2-HG, a 1.5 T MRI / MRS Siemens Symphony scanner will be used. This scanner has a MR spectroscopy module and a strong gradient system as well as an advanced magnetic field homogeneity adjustment system.</li> <li>• Products to identify new biomarkers of diseases. Both of the above mentioned instruments can also be used to identify new biomarkers in gliomas.</li> <li>• Standards (methodological procedures). Both standard 2-HG quantifications (both <i>in vitro</i> and <i>in vivo</i>) use standardized methodologies with possible minor modifications.</li> </ul> <p>2. Personalized diagnostics and treatment</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Products and services of personalized diagnostics, including tests used in "omics" medicine. This project definitely fits into the field of metabolomics in medicine and personalized diagnostics.</li> <li>• Standards for diagnostics.</li> </ul> <p>In the <i>in vitro</i> assay, unlabelled or isotopically labeled 2-HG standards will be used. Quantification of 2-HG isomers by HPLC-HRMS is performed using unlabeled standards (L- and D- standards 1: 1) or by an internal mixed isotopically labeled standard.</p> <p>3. Innovative means of medical technology</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Products used for / diagnosis of diseases, including new devices and technologies for laboratories. See part 1.</li> </ul>
<p>D</p>	<p>Potenciálny dopad Vami dosiahnutých výsledkov na medicínsku prax</p>	<p>Hlavným potenciálny dopadom tohto projektu bude vývoj a implementácia metódy kombinácie vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie s vysokorozlišovacou hmotnostnou spektrometriou na stanovenie koncentrácie 2-HG na našich prístrojoch. Pritom sa využije kolóna C18 (bežne prístupný typ) pre kvapalinovú chromatografiu a vysokorozlišovací hmotnostný spektrometer umožňujúci MS-MS akvizíciu dát. Budú sa merať komplexné vzorky a to hlavne extrakty priamo z nádorového tkaniva, ďalej plazmy a moču. Potom sa budú korelovať namerané <i>in vitro</i> koncentrácie 2-HG zo spracovaných dát metodikou HPLC-HRMS s <i>in vivo</i> stanovením koncentrácie 2-HG priamo v nádore pomocou MRS. Takéto porovnanie v literatúre je veľmi zriedkavé a týmto cieľom v tomto projekte prispejeme k ozrejmieniu tohto vedeckého konceptu. Ďalej chceme korelovať tieto hodnoty s histologickým nálezom, veľkosťou nádoru zistenou pri</p>

		<p>samotnej operácii, výsledkom z MRI zobrazenia nádoru a výpočtom jeho objemu a celkovou progresiou ochorenia vyplývajúcou zo zdravotnej dokumentácie. Tabuľky s takýmito informáciami na jednom mieste sme v literatúre vôbec nenašli. Toto môže byť ďalšie smerovanie publikovaných informácií. Ďalší z cieľov je porovnanie koncentrácie 2-HG v samotnom nádore, v plazme a v moči. V literatúre takéto porovnanie boli publikované avšak sú si navzájom v rozpore. Takáto komplexná štúdia by vyriešila tieto rozporuplné a čiastkové informácie. Predpokladáme, že by to bol ďalší vedecký prínos pre onkologický výskum. Naviac navrhovaný projekt patrí do nasledovných oblastí výskumu onkologických ochorení:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• identifikácia relevantných parametrov nádorového ochorenia</li> <li>• možné sledovanie priebehu a dynamiky nádorového ochorenia s implementáciou nových metódik a technológií využívaných pre sledovanie priebehu nádorového ochorenia.</li> </ul> <p>Ďalším potenciálnym dopadom na medicínsku prax by bolo potvrdenie diagnózy gliómu stupňa 2 až 3 WHO klasifikácie u vzorkách pacientov, kde by sme zistili mutáciu na IDH 1/2 a namerali signifikantne zvýšenú koncentráciu 2-HG, či už <i>in vitro</i> alebo <i>in vivo</i>.</p>
	<p>Potential impact of your results for the clinical practice</p>	<p>The main potential impact of this project will be the development and implementation of a combination of high performance liquid chromatography and high resolution mass spectrometry to determine the concentration of 2-HG on our instruments. In this case, a C18 column (a commonly available type) for liquid chromatography and a high resolution mass spectrometer enabling MS-MS to acquire data will be used. Complex samples will be measured, especially extracts directly from the tumor tissue, plasma and urine. Then, the determined <i>in vitro</i> 2-HG concentrations from the processed data by HPLC-HRMS will be correlated to <i>in vivo</i> by determining the concentration of 2-HG directly in the tumor by MRS. Such comparisons in the literature are very rare and this goal in this project will help to clarify this scientific concept. Furthermore, we want to correlate these values with the histological finding, the size of the tumor found in the surgery itself, the result of the MRI imaging of the tumor and the calculation of its volume and the overall progression of the disease resulting from the medical documentation. The tables with such complete and comprehensive information in one place are not found in the literature at all. This may be the further direction of the published information. Another goal is to compare the concentration of 2-HG in the tumor itself, in plasma and in the urine. In the literature, such comparisons have been published but are inconsistent with each other. Such a comprehensive study would solve these contradictory and partial information. We suppose it would be another scientific benefit for oncology research. In addition, the proposed project belongs to the following areas of cancer research:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• identification of relevant cancer tumor parameters</li> <li>• possible monitoring of the course and dynamics of cancer with the implementation of new methodologies and technologies used to monitor the course of the disease.</li> </ul> <p>Another potential impact on medical practice would be to confirm the diagnosis of grade 2 to 3 WHO glioma in patient samples, where we would detect mutation in IDH 1/2 and measure a significantly elevated 2-HG concentration either <i>in vitro</i> or <i>in vivo</i>.</p>
<p>E</p>	<p>Vedecko-technologická excelentnosť</p>	<p>Technologická excelentnosť tohto projektu tkvie v tom, že na riešenie projektu sa využije vysokorozlišovací hmotnostný spektrometer na v súčasnosti špičkovej technologickej úrovni - Bruker Impact II QqTOF, ktorý je na Slovensku jediný svojho druhu. Tento spektrometer je schopný merať hmotnostné spektrá pri vysokom rozlíšení a takisto vyselektovať parentálny ión s vysokou presnosťou, čo mu umožňuje presnejšiu kvantifikáciu (stanovenie koncentrácie)</p>

		<p>z MS-MS spektra. Toto dokáže iba na určitej molekule bez vplyvov matrice resp. nečistôt alebo iných molekúl, aj tých s rovnakou molekulovou hmotnosťou ale rozdielnou štruktúrou. V podstate tento spektrometer je designovaný na stanovenie takýchto malých molekúl v komplexných matriciach ako sú napr. séra, extrakty z tkanív, moč, plazma atď. (okrem iného aj na metabolomiku). V dostupných publikáciách používali podobné prístroje avšak schopné iba nízkeho rozlíšenia (na rozdiel od nášho prístroja s vysokým rozlíšením). Toto by malo umožniť presnejšie stanovenie 2-HG v komplexných matriciach vymenovaných vyššie. Táto presnosť stanovenia by sa mala dať overiť opakovanými meraniami s tým, že očakávame malý rozptyl opakovaných meraní.</p>
	<p>Scientific and Technological Excellence</p>	<p>The technological excellence of this project is that the high-resolution mass spectrometer is being used to solve the project at the current state-of-the-art technological level - Bruker Impact II QqTOF, which is the only one of its kind in Slovakia. This spectrometer is capable of measuring high resolution mass spectra and also selects the parent ion with high precision, allowing the analyzed species to be more accurately quantified (concentration determined) from the MS-MS spectrum. This can only be done on a certain molecule without the effects of the matrix, impurities or other molecules, even those with the same molecular weight but different structure. Basically, this spectrometer is designed to determine such small molecules in complex matrices for example serum, tissue extracts, urine, plasma, etc. (including, but not limited to metabolomics). In available publications, they used similar instruments but only at low resolution (as opposed to our high resolution instrument). This should allow more accurate determination of 2-HG in the complex matrices listed above. This accuracy of determination should be verified by repeated measurements with expected little scatter of the repeated measurements.</p>
<p>F</p>	<p>Inovatívnosť projektu</p>	<p>Projekt je inovatívny z už vyššie uvedených dôvodov: 2-HG sa bude analyzovať - kvantifikovať na vysokorozlišovacom hmotnostnom spektrometri, čo v dostupnej súčasnej literatúre zatiaľ nie je pravidlom. Takisto takáto komplexná štúdia porovnávania koncentrácie 2-HG priamo v nádore a v telesných tekutinách (v plasme a v moči) ešte nebola publikovaná pre malígne gliómy s mutáciou na IDH 1/2.</p>
	<p>The Project Innovation</p>	<p>The project is innovative for the above reasons: 2-HG will be analyzed - quantified on a high resolution mass spectrometer, which is not yet the standard in the available literature. Also, such a comprehensive study of the comparison of 2-HG concentration directly in the tumor and body fluids (plasma and urine) has not yet been published for malignant gliomas with mutation in IDH 1/2.</p>
<p>G</p>	<p>Pracovné činnosti (aktivity a časový harmonogram)</p>	<p>1/2019 – 6/2020 Vývoj a implementácia metódy kombinácie kvapalinovej chromatografie s hmotnostnou spektrometriou na stanovenie koncentrácie 2-HG využitím C18 kolóny pre kvapalinovú chromatografiu. Ďalší krok bude pozitívna detekcia 2-HG v MS-MS spektre v 2-HG štandarde po chemickej modifikácii (derivatizácii). Oddelenie, optimalizácia delenia a následná detekcia L- a D-izomérov. Ich kvantifikácia v štandardoch pomocou kalibračnej krivky neznačených štandardov alebo kvantifikácia pomocou interného značeného štandardu a kalibračnej krivky. 1/2019 – 10/2022 Počas tohto obdobia začneme aj s odbermi vzoriek od pacientov. Tieto vzorky sa budú odoberať v spolupráci s Neurochirurgickou klinikou Univerzitnej nemocnice Martin. Vzorka krvi (z ktorej získame plazmu)</p>

a vzorka moču sa odoberie pacientovi pred opráciou, vzorka tkaniva počas operácie. Táto vzorka sa bude po homegenizácii extrahovať do kvapalnej zmesi. Spolu so vzorkami moču a plazmy tieto vzorky prejdú ešte deproteináciou, delipidáciou a odsolením pred samotným stanovením na HPLC-HRMS. Časť tkaniva (prípadne plazmy) sa použije na izolovanie DNA pacienta a následnú genetickú analýzu mutácií na IDH 1 a 2 metódami modernej genetiky. Zároveň sa pred samotným operačnými zákrokmi vždy budú vykonávať merania *in vivo* MRI a MRS.

6/2019 – 12/2022

Kvantifikácia 2-HG izomérov vo vzorkách zdravých dobrovoľníkov (plazma a moč), vo vzorkách zdravých dobrovoľníkov spikovaných štandardmi a vo vzorkách gliomových pacientov (extrakty z nádorov, plazma, moč) s potvrdenou IDH 1 alebo 2 mutáciou (hlavne u pacientov s astrocytómom, oligodendrogliómom, sekundárnym glioblastómom). Stanovenia 2-HG budú zopakované viac krát, aby sa potvrdila presnosť nameraných hodnôt.

1/2020 – 12/2022

Korelácia nameraných *in vitro* HPLC-HRMS koncentrácií s *in vivo* MRS koncentráciami 2-HG zo spracovaných dát u gliomových pacientov s potvrdenou IDH 1 alebo 2 mutáciou s histologickým nálezom, objemom nádoru z MRI, veľkosťou nádoru z operácie a celkovou progresiou ochorenia.

Jednotlivé etapy boli navrhnuté tak, aby ciele projektu boli splnené.

Na realizáciu predkladaného projektu sme pre každú oblasť vybrali metódy, ktoré sú najefektívnejšie z hľadiska prístrojového vybavenia a metodického zázemia nášho pracoviska ako aj spolupracujúcich partnerských pracovísk. Mnohé z plánovaných metód budú musieť byť priebežne optimalizované, aby boli deklarované ciele projektu čo najlepšie splnené. Na stanovenie koncentrácie 2-HG sa využijú prístroje Agilent HPLC 1260 vysokoúčinný chromatograf (vybavený vysokokapacitným autosamplerom) napojený na Bruker Impact II QqTOF vysokorozlišovací hmotnostný spektrometer. Na retenciu a separáciu L-2-HG od D-2-HG sa použije HPLC vybavený kolónou YMC Triart C18, ktorá má všestranné využitie a je vhodná aj pre 100% pufor na začiatku gradientu. Tento systém by mal umožniť pozitívnu a bezproblémovú detekciu 2-HG v MS-MS spektrách 2-HG štandardu po chemickej modifikácii (derivatizácii). Bude nasledovať optimalizácia delenia a detekcie L- a D- izomérov. Ďalej sa prevedie kvantifikácia v štandardoch pomocou kalibračnej krivky (neznačených štandardov). Nakoniec sa prevedie validácia metódy, teda kvantifikácia pomocou interného izotopovo značeného štandardu a kalibračnej krivky. V spolupráci s Neurochirurgickou klinikou JLF UK a Univerzitnej nemocnice Martin sa budú odoberať vzorky. Keďže ide o biologické vzorky pacientov (a zdravých dobrovoľníkov), tento projekt bude predmetom schválenia etickou komisiou na Jesseniovej lekárskej fakulte UK. Vzorky budú odobrané z nádorového tkaniva (o objeme 100-150 µl) po biopsii a odbere tkaniva na imunohistologické vyšetrenie. Takisto ešte pred samotným operačným zákrokom bude týmto pacientom odobraný ranný moč (100 ml) a krv (20 ml), ktorá sa hneď po odbere spracuje za účelom získania maximálneho množstva plazmy. Všetky vzorky bude možné dlhodobu skladovať pri -80 °C až do ich predprípravy na stanovenie. (Počas skladovania v tomto zmrazenom stave sa v nich koncentrácia 2-HG nemení.) Predpríprava vzoriek tkanív bude spočívať v homogenizácii tkaniva a niekoľkonásobnej extrakcii 2-HG do zmesi metanol:voda. Ďalej sa tieto extrakty, ako aj vzorky plazmy a moču budú deproteinovať, delipidovať a odsolovať (na tzv. SPE kolónkach). Po tejto príprave budú vzorky pripravené na stanovenie na HPLC-MS/MS. Časť nádorového tkaniva

	<p>bude použitá na mutačnú analýzu IDH 1/2. Po homogenizácii tkaniva sa bude extrahovať DNA pomocou komerčného kitu. Nasledne sa relevantné regióny kodónov 132 a 172 budú amplifikovať primermi pre IDH 1 a 2 pomocou digitálnej PCR. Produkty budú separované na agaróze a vypurifikované taktiež použitím komerčného kitu. Sekvenačné reakcie budú prevedené na sekvenátore a vyhodnotené. Určité predbežné výsledky už boli namerané. Zatiaľ sa použila kolóna firmy Triart C18, 100x2,1 mm (veľkosť častíc 1,9 µm), hmotnostný spektrometer bol nastavený na akvizíciu dát v negatívnom móde a striedavo v MS móde a MS-MS móde (parentálny ión 363 m/z). Zatiaľ sa predbežne merala plazma zdravého dobrovoľníka spikovaného zmesným štandardom (DATAN derivátmi L- a D- 2-HG). Výsledkom je MS chromatogram pri 363 m/z (tzv. extracted ion chromatogram), MS-MS chromatogram (parentálny ión 363 m/z) a MS spektrum pri 8,12 min. Na oboch chromatogramoch je evidentné rozdelenie L- a D-izomérov až na základnú čiaru (6,52 a 8,12 min). Z tohto vyplýva, že zvolená metodika je vhodná na rozdelenie a stanovenie oboch izomérov zvlášť. Po stanovení 2-HG v štandardoch bude nasledovať kvantifikácia 2-HG izomérov vo vzorkách plazmy a moču od zdravých dobrovoľníkov, vo vzorkách zdravých dobrovoľníkov „spikovaných“ štandardmi (s prídavkom štandardov) na zistenie možných interferencií pri stanovení 2-HG. A to najdôležitejšie, kvantifikácia 2-HG v reálnych vzorkách gliómových pacientov s mutáciou IDH 1 a 2 v nádorovom tkanive, ich plazme a moči. 1-2 dni pred samotnou operáciou prebehnú vyšetrenia magnetickou rezonanciou. Pacienti sa budú vyšetřovať na 1,5-Teslovom MR systéme Siemens Symphony, ktorý sa nachádza na Rádiologickej klinike JLF UK a Univerzitnej nemocnice Martin. Na skeneri disponujeme modulom pre MR spektroskopiu a silným gradientovým systémom, ako aj pokročilým systémom pre nastavenie homogenity magnetického poľa. Pre vyšetřenia gliómu (hlavy) sa použije 12-kanálová hlavová cievka. Pre meranie použijeme štandardnú sekvenciu MR spektroskopického zobrazovania na meranie 2-HG (sekvencia PRESS, TE 97 ms, TR 1500ms, 3D priestorové kódovanie). Z MRI dát budeme určovať druh a objem nádoru. Absolútne koncentrácie 2-HG budú vypočítané z MRS dát softwarom LCModel.</p> <p>Následne sa budú namerané koncentrácie 2-HG zo spracovaných HPLC-HRMS dát ako aj MRS dát korelovať s výsledkom mutačnej analýzy IDH 1 a 2, histologickým a imunohistologickým nálezom, MRI obrázkami atď.</p>
<p>Work Activities (activities and time schedule)</p>	<p>1/2019 - 6/2020</p> <p>Development and implementation of liquid chromatography combined with mass spectrometry method to determine 2-HG concentration using a C18 column for liquid chromatography. The next step will be the positive detection of 2-HG in the MS-MS spectrum in the 2-HG standard after chemical modification (derivatization). Optimization of separation, separation and subsequent detection of L- and D-isomers. Their quantification in standards using a calibration curve of unlabeled standards or quantification by an internal labeled standard and a calibration curve.</p> <p>1/2019 - 10/2022</p> <p>During this time, we will also start taking patient samples. These samples will be taken in cooperation with the Clinic of Neurosurgery of the University Hospital Martin. A blood sample (from which we will obtain plasma) and a urine sample will be taken from the patient before surgery, a sample of the tissue during the surgery. This sample will be extracted into the solvent mixture after it has been homogenized. Together with urine and plasma samples, these samples will undergo deproteinization, delipidation and desalination</p>

prior to HPLC-HRMS. A portion of the tissue (or plasma) will be used to isolate the DNA of the patient and subsequently genetically analyze mutations on IDH 1 and 2 by modern genetics. At the same time, *in vivo* MRI and MRS measurements will be performed before the surgery itself.

6/2019 - 12/2022

Quantification of 2-HG isomers in samples of healthy volunteers (plasma and urine), samples of healthy volunteers spiked with standards and samples of glioma patients (tumor, plasma, urine extracts) with confirmed IDH 1 or 2 mutation (mainly in patients with astrocytoma, oligodendroglioma, secondary glioblastoma). The 2-HG determinations will be repeated several times to confirm the accuracy of the measured values.

1/2020 - 12/2022

Correlation of *in vitro* measured HPLC-HRMS concentrations with *in vivo* MRS 2-HG concentrations from processed data in glioma patients with confirmed IDH 1 or 2 mutation with histological findings, MRI tumor volume, tumor size from surgery and overall progression of the disease.

The individual stages were designed to meet the project objectives.

To implement the present project, we have selected the most efficient methods for each area in terms of instrumentation and methodological background for our team as well as collaborating partner teams. Many of the planned methods will need to be continuously optimized to best achieve the declared objectives of the project. To determine the concentration of 2-HG, the Agilent HPLC 1260 instrument is used as the high performance chromatograph (equipped with a high capacity autosampler) connected to a Bruker Impact II QqTOF high resolution mass spectrometer. The HPLC equipped with YMC Triart C18 column is used for the retention and separation of L-2-HG from D-2-HG, which is a versatile column and is also suitable for a 100% aqueous buffer at the beginning of gradient. This system should allow for positive and seamless detection of 2-HG in MS-MS spectra of the 2-HG standard after chemical modification (derivatization). Optimization of L- and D-isomer separation and detection will be followed. Next, quantification in standards is carried out using a calibration curve (unlabelled standards). Finally, the validation of the method is carried out i.e. quantification by internal isotopically labeled standard and calibration curve. In collaboration with the Clinic of Neurosurgery of the JFM CU and the University Hospital Martin, samples will be taken. As this are biological samples of patients (and healthy volunteers), this project will be subject to ethics committee approval at the Jessenius Faculty Medicine CU. Samples will be taken from tumor tissue (100-150 µl) after biopsy and the tissue will be taken for immunohistological examination. Also prior to surgery alone, morning urine (100 ml) and blood (20 ml) will be taken from a patient, which will be processed immediately after collection to obtain the maximum amount of plasma. All samples can be stored for a long time at -80 ° C until they are ready for quantification. (During this frozen state, the concentration of 2-HG should not change.) Tissue samples will be prepared by tissue homogenization and multiple extraction of 2-HG in methanol:water. In addition, these extracts as well as plasma and urine samples, will be deproteinated, delipidated and desalted (on the so-called SPE columns). After this preparation, the samples will be ready for HPLC-MS-MS quantification. A portion of the tumor tissue will be used for IDH 1/2 mutation analysis. After homogenization of the tissue, DNA will be extracted using a commercial kit. Subsequent regions of codons 132 and 172 will then be amplified by IDH 1 and 2 primers by digital PCR. The products will be separated on agarose and will also

		<p>be purified using a commercial kit. Sequencing reactions will be transferred to the sequencer and evaluated.</p> <p>Certain preliminary results have already been measured. Triart C18 column, 100x2.1 mm (particle size 1.9 µm) was used, the mass spectrometer was set to data acquisition in negative mode and alternately in MS mode and MS-MS mode (parent ion 363 m/z). Meanwhile, the plasma of healthy volunteers spiked with mixed standard (DATAN derivatives L- and D-2-HG) was measured. The result is a MS chromatogram at 363 m/z (extracted ion chromatogram), MS-MS chromatogram (parent ion 363 m/z) and MS spectrum at 8.12 min. On both chromatograms, the separation of L- and D-isomers is obvious up to the baseline (6.52 and 8.12 min). As a result it seems that the chosen methodology is suitable for the separation and determination of the two isomers. After determination of 2-HG in standards, quantification of 2-HG isomers in plasma and urine samples from healthy volunteers will be followed by samples of healthy volunteers spiked by standards (with the addition of standards) to detect possible interference in 2-HG determination. Most importantly, the quantification of 2-HG in real samples of glioma patients with IDH 1 and 2 mutation in tumor tissue, plasma and urine will be followed. 1-2 days before surgery, magnetic resonance imaging will be performed. Patients will be measured in Siemens Symphony's 1.5 T MR system at the Clinic of Radiology of the JFM CU and the University Hospital Martin. The scanner has a MR spectroscopy module and a strong gradient system, as well as an advanced magnetic field homogeneity adjustment system. For examination of the glioma (head) a 12-channel head coil will be used. For measurement, we will use a standard MR spectroscopic imaging sequence to measure 2-HG (PRESS, TE 97 ms, TR 1500 ms, 3D spatial encoding). From the MRI 3D images we will determine the type and volume of the tumor. Absolute concentrations of 2-HG will be calculated from MRS data by the LCModel software.</p> <p>Consequently, the 2-HG concentrations of the processed HPLC-HRMS data as well as the MRS data will be correlated with the result of mutation IDH 1 and 2, histological and immunohistological findings, MRI images and so on.</p>
<p>H</p>	<p>Výsledky projektu</p>	<p>Výsledku týchto štúdií by mali byť číselné dáta v podobe absolútnych koncentrácií 2-HG s určitou chybou merania (vypočítanou štatisticky zopakovaných meraní) z <i>in-vitro</i> meraní z nádorového tkaniva a z plazmy. V prípade koncentrácií z moču to budú relatívne koncentrácie vzťahnuté na koncentráciu kreatinínu opäť s určitou chybou merania (vypočítanou štatisticky zopakovaných meraní). V prípade koncentrácií z <i>in vivo</i> MRS meraní nádorového tkaniva to budú taktiež číselné dáta v podobe absolútnych koncentrácií 2-HG s určitou chybou merania (vypočítanou štatisticky zopakovaných vyhodnotení). Výsledky zobrazenia nádorov budú MRI 2D obrázky rezu určitého smeru a vypočítané objemy nádorov budú číselné dáta s určitou chybou merania (vypočítanou štatisticky zopakovaných vyhodnotení). Tieto výsledky projektu (štúdií) budú priebežne prezentované na domácich a zahraničných lekárskech a vedeckých konferenciách a takisto publikované v prestížnych „karentovaných“ zahraničných medicínskych a vedeckých časopisoch s čo najvyšším impakt faktorom. V prípade dobrej korelácie dát s inými indikátormi závažnosti ochorenia sa môže uvažovať o rutínnej diagnostike pre malígne gliómy.</p>
	<p>Project Results</p>	<p>The results of these studies should be numerical data in the form of absolute concentrations of 2-HG with a certain measurement error (calculated from statistically repeated measurements) from <i>in vitro</i> measurements from tumor tissue and from plasma. In the case of</p>



		<p>urine concentrations, relative concentrations relative to creatinine concentration will again be with a certain measurement error (calculated by statistically repeated measurements). In the case of <i>in vivo</i> MRS concentrations in the tumor tissue, they will also be numerical data in the form of absolute concentrations of 2-HG with a certain measurement error (calculated from statistically repeated measurements). The tumor imaging results will be 2D MRI projections in a certain direction and the calculated tumor volumes will also be numerical data with a certain measurement error (calculated from statistically repeated measurements). These project results (studies) will be continuously presented at domestic and foreign medical and scientific conferences and also published in prestigious "currented" foreign medical and scientific journals with the highest impact factor. In the case of a good correlation of data with other disease severity indicators, routine diagnosis for malignant gliomas can be considered.</p>
I	Prínosy projektu	<p>Jedným z prínosov tohto projektu budú publikácie pre riešiteľov projektu a pre ich domovské organizácie. To prinesie zvýšenie expertízy a prestíže riešiteľov ako aj ich organizácií, ktorými sú zamestnanci (univerzita, nemocnica). Keďže to budú odborné konferencie prístupné odbornej verejnosti a verejne prístupné publikácie, je tu veľká pravdepodobnosť nadviazania domácich a medzinárodných spoluprác v klinickej praxi ako aj vo výskumnej oblasti. Ďalším prínosom tohto projektu bude vyvoj a implementácia metódy kombinácie vysokoúčinnnej kvapalinovej chromatografie s vysokorozlišovacou hmotnostnou spektrometriou na stanovenie koncentrácie 2-HG na našich prístrojoch. Pritom sa využije kolóna C18 (bežne prístupný typ) pre kvapalinovú chromatografiu a vysokorozlišovací hmotnostný spektrometer umožňujúci MS-MS akvizíciu dát. Budú sa merať komplexné vzorky a to hlavne extrakty priamo z nádorového tkaniva, ďalej plazmy a moču. Potom sa budú korelovať namerané <i>in vitro</i> koncentrácie 2-HG zo spracovaných dát metodikou HPLC-HRMS s <i>in vivo</i> stanovením koncentrácie 2-HG priamov nádore pomocou MRS. Takéto porovnanie v literatúre je veľmi zriedkavé a týmto cieľom v tomto projekte prispejeme k ozrejmeniu tohto vedeckého konceptu. Ďalej chceme korelovať tieto hodnoty s histologickým nálezom, veľkosťou nádoru zistenou pri samotnej operácii, výsledkom z MRI zobrazenia nádoru a výpočtom jeho objemu a celkovou progresiou ochorenia vyplývajúcou zo zdravotnej dokumentácie. Tabuľky s takýmito informáciami na jednom mieste sme v literatúre vôbec nenašli. Toto môže byť ďalšie smerovanie publikovaných informácií. Ďalší z cieľov je porovnanie koncentrácie 2-HG v samotnom nádore, v plazme a v moči. V literatúre takéto porovnania boli publikované avšak sú si navzájom v rozpore. Takáto komplexná štúdia by vyriešila tieto rozporuplné a čiastkové informácie. Predpokladáme, že by to bol ďalší vedecký prínos pre onkologický výskum.</p>
	Project Benefits	<p>One of the benefits of this project will be publications for project participants and their home organizations. This will increase the expertise and prestige of the researchers as well as their organizations that they are employees of (university, hospital). As the professional conferences are accessible to the public and publicly available publications, there is a great chance of establishing domestic and international collaboration in clinical practice as well as in this research area. Another benefit of this project will be the development and implementation of a combination of high performance liquid chromatography and high density mass spectrometry to determine the concentration of 2-HG on our instruments. In this case, a C18 column (commonly available type) for liquid chromatography and a high resolution mass spectrometer enabling MS-MS to acquire data.</p>

		<p>Comprehensive samples will be measured, especially extracts directly from the tumor tissue, plasma and urine. Then, the measured <i>in vitro</i> 2-HG concentrations from the processed data by HPLC-HRMS will be correlated to <i>in vivo</i> by determining the concentration of 2-HG tumor by MRS. Such comparisons in the literature are very rare and this goal in this project will help to clarify this scientific concept. Furthermore, we want to correlate these values with the histological finding, the size of the tumor found in the surgery itself, the result of the MRI imaging of the tumor and the calculation of its volume and the overall progression of the disease resulting from the medical documentation. The tables with such information in one place are not found in the literature at all. This may be the further direction of the published information. Another goal is to compare the concentrations of 2-HG in the tumor itself, in plasma and in the urine. In literature such comparisons have been published but are inconsistent with each other. Such a comprehensive study would solve these contradictory and partial information. We suppose it would be another scientific benefit for oncology research.</p>
J	<p>Iné realizované projekty v danej oblasti</p>	<p>Európsky grant spolufinancovaný EU Marie-Curie Actions Co-fund a Jihomoravského Centra pro Mezinárodní Mobilitu, Brno - SoMoPro, číslo projektu SIGA 382, názov projektu LECARB - Interakce protein-sacharid: Podstata rozpoznávání patogenem, termín realizácie 5/2010 – 6/2013, celkový rozpočet € 176 tis.</p> <p>Grant Európskeho fondu regionálneho rozvoja „Vytvorenie nového diagnostického algoritmu pri vybraných nádorových ochoreniach.“ (EDRF ITMS: 26220220022, celkový rozpočet € 498 tis., termín realizácie 09/2009 – 02/2012). APVV</p> <p>„Syntéza a spracovanie bielkovín vo vzťahu k ischemiou indukovanej oneskorenej smrti neurónov.“ (APVV-0245-11, celkový rozpočet € 498 tis., termín realizácie 07/2012 – 12/2015).</p> <p>„Štúdium mechanizmu poškodenia mitochondrií nervových buniek indukovaného ischemiou centrálného nervového systému.“ (VEGA 1/1192/04, celkový rozpočet € 31 tis., termín realizácie 01/2004 – 12/2006).</p> <p>„Proteomová analýza vplyvu ischemie-reperfúzie CNS na mitochondriálne respiračné komplexy.“ (VEGA 1/4255/07, celkový rozpočet € 21 tis., termín realizácie 01/2007 – 12/2009).</p>
	<p>Other Projects implemented in this area</p>	<p>European grant co-funded Marie Curie Actions Co-fund and South Moravian Center for International Mobility, Brno - SoMoPro, project number SIGA 382, project title LECARB - Protein-carbohydrate Interaction: Pathogen recognition, implementation deadline 5/2010 - 6/2013, total budget € 176 thousand.</p> <p>Grant of the European Regional Development Fund "Creating a New Diagnostic Algorithm for Selected Cancer Diseases." (EDRF ITMS: 26220220022, total budget € 498,000, implementation deadline 09/2009 - 02/2012). VEGA</p> <p>"Synthesis and processing of proteins in relation to ischemia-induced delayed neuronal death" (APVV-0245-11, total budget of € 498 thousand, implementation deadline 07/2012 - 12/2015).</p> <p>"Study of mechanism of mitochondrial damage of nerve cells induced by ischemia of the central nervous system" (VEGA 1/1192/04, total</p>

		budget € 31 thousand, implementation deadline 01/2004 - 12/2006).  "Proteomic Analysis of the Effect of CNS ischemia-reperfusion on mitochondrial respiratory complexes" (VEGA 1/4255/07, total budget € 21,000, implementation deadline 01/2007 - 12/2009).
K	Analýza rizík	Potenciálne problémy môžu nastať pri porovnávaní a štatistickom spracovaní nameraných hodnôt koncentrácií z rovnakých vzoriek ale rôznych meraní. Môže sa stať, že rozptyl týchto jednotlivých meraní môže byť pomerne veľký. To by indikovalo nepresnosť merania. V takom prípade asi bude potrebné zrevidovať metódu merania. Ďalší problém by mohol nastať pri porovnaní nameraných koncentrácií 2-HG z <i>in vitro</i> meraní z priamo nádorového tkaniva a <i>in vivo</i> MRS meraní. Tieto sa môžu potenciálne významne líšiť. V takomto prípade by sme považovali hodnoty z <i>in vitro</i> HPLC-MS meraní za smerodajné, keďže v literatúre je toto považovaná za metódu voľby a ďalší argument je tu možnosť validácie so značeným štandardom.
	Risk Analysis	Potential problems can arise in comparing and statistically processing the measured concentration values from the same samples but from different measurements. It may happen that the variance of these individual measurements can be quite high. This would indicate measurement inaccuracy. In this case, it may be necessary to revise the measurement method. Another problem could arise when comparing measured 2-HG concentrations from <i>in vitro</i> measurements directly from tumor tissue and <i>in vivo</i> MRS measurements. These may vary significantly. In this case, values from <i>in vitro</i> HPLC-MS measurements would be considered as trustworthy, as this is considered a method of choice in the literature. Another argument is the possibility of validation with a labeled standard.
L	Predpoklad vzniku patentov a stanovisko k otázke duševného vlastníctva	V tomto projekte zatiaľ nie je plánovaný vznik patentu. Je predpoklad, že získané dáta budú duševným vlastníctvom univerzity, fakulty, prípadne BioMed-u Martin a Univerzitetnej nemocnice.
	If patent protection foreseen? Your statement on the issue of intellectual property.	There is no patent in the project planned yet. It is assumed that the data obtained will be the intellectual property of the university, faculty or BioMed Martin and the University Hospital.
M	Informovanosť	Všetky výsledky získané počas riešenia tohto projektu (aj čiastkové) budú publikované v zahraničných „karentovaných“ a „impaktovaných“ časopisoch s vyšším impakt faktorom ako plnehodnotné články. Zároveň budú tieto výsledky prezentované na domácich a zahraničných vedeckých konferenciách.
	Awareness	All the results obtained during this project (including partial) will be published in foreign journals which are indexed by Current Contents service with a higher impact factor as a full-featured articles. At the same time, these results will be presented at domestic and foreign scientific conferences.

VV-2018-R-EK	<b>V prípade potreby efektívna spolupráca s Etickou komisiou</b>
	<b>When necessary the effective cooperation with Ethics Committee</b>
Slovenská verzia / Slovak version:	Projekt bude v prípade schválenia podpory a pred samotnou realizáciou predložený na schválenie Etickej komisii JLF UK v Martine. Relevantný doklad o schválení bude následne predložený ako súčasť 1. priebežnej správy projektu. Zo skúseností z minulosti a v súvislosti s podobnými projektmi má tento projekt dobré výhliadky na schválenie etickou komisiou.

Anglická verzia / English version:

The project will be submitted for approval to the JFM CU Ethical Commission in Martin in the case of approval of the financial support and prior to its actual implementation. The relevant approval document will be submitted as part of the 1st progress report of the project. From past experience and related projects, this project has a good prospects for approval by the ethics committee.

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

Príloha č. 3. 2.  
Annex Nr. 3. 2.

<b>Identifikačné číslo projektu / Project ID</b>	2018/13-UKMT-9	<b>Žiadateľ / Applicant</b>	Univerzita Komenského v Bratislave Jesseniova lekárska fakulta v Martine / Comenius University in Bratislava Jessenius Faculty of Medicine in Martin
<b>Názov projektu / Project title</b>	Kvantitatívna analýza 2-hydroxyglutarátu kvapalinovou chromatografiou s hmotnostnou spektrometriou pri maligných gliómoch. Quantitative analysis of 2-hydroxyglutarate by liquid chromatography with mass spectrometry in malignant gliomas.	<b>Zodpovedný riešiteľ / Principal investigator</b>	
<b>Akronym projektu / Acronym of the project</b>	GMGNOSTIC	<b>Sledované obdobie / The observation period</b>	2018 - 2020

**Pri vyplňaní rozpočtu prosím postupujte VÝHRADNE podľa Príručky pre žiadateľa !**

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

Ekonomická klasifikácia rozpočtovej klasifikácie / Economic classification of the budget classification	Položka / Item	2018			Špecifikácia položky / Item specification	2019			Špecifikácia položky / Item specification	2020			Špecifikácia položky / Item specification
		Výdavky celkom / Total costs	z toho / of this:			Výdavky celkom / Total costs	z toho / of this:			Výdavky celkom / Total costs	z toho / of this:		
			Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)			Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)			Výdavky zo štátneho rozpočtu / Expenditure for the state budget (up to 70%)	Vlastné zdroje / Own resources (at least 30%)	
600	<b>Bežné výdavky / Current expenditure</b>												
610 000	Mzdy / Payroll	5 000,00 €	0,00 €	5 000,00 €	Mzdy riešiteľov projektu, ktorí sú uvedení vo formulári 3-1A projektový formulár v časti Zoznam riešiteľov časť 01. Kalkulácia miezd bola vyčíslená na základe stanovenia počtu hodín, ktorými jednotliví riešitelia budú participovať na projekte. / Salaries of project participants listed in form 3-1A project form in the participants list section, part 01. The salary calculation was calculated based on the number of hours each individual will participate in.	8 911,66 €	0,00 €	8 911,66 €	Mzdy riešiteľov projektu, ktorí sú uvedení vo formulári 3-1A projektový formulár v časti Zoznam riešiteľov časť 01. Kalkulácia miezd bola vyčíslená na základe stanovenia počtu hodín, ktorými jednotliví riešitelia budú participovať na projekte. / Salaries of project participants listed in form 3-1A project form in the participants list section, part 01. The salary calculation was calculated based on the number of hours each individual will participate in.	8 913,00 €	0,00 €	8 913,00 €	Mzdy riešiteľov projektu, ktorí sú uvedení vo formulári 3-1A projektový formulár v časti Zoznam riešiteľov časť 01. Kalkulácia miezd bola vyčíslená na základe stanovenia počtu hodín, ktorými jednotliví riešitelia budú participovať na projekte. / Salaries of project participants listed in form 3-1A project form in the participants list section, part 01. The salary calculation was calculated based on the number of hours each individual will participate in.
620 000	Povinné odvody / Statutory deductions	1 760,00 €	0,00 €	1 760,00 €	Odvody za zamestnávateľa k položke mzdy. / Employer statutory deductions to the salary.	3 136,90 €	0,00 €	3 136,90 €	Odvody za zamestnávateľa k položke mzdy. / Employer statutory deductions to the salary.	3 136,91 €	0,00 €	3 136,91 €	Odvody za zamestnávateľa k položke mzdy. / Employer statutory deductions to the salary.
	<b>Osobné výdavky spolu / Personnel expenses</b>	<b>6 760,00 €</b>	<b>0,00 €</b>	<b>6 760,00 €</b>		<b>12 048,56 €</b>	<b>0,00 €</b>	<b>12 048,56 €</b>		<b>12 049,91 €</b>	<b>0,00 €</b>	<b>12 049,91 €</b>	
631	<b>Cestovné náhrady / Travel expenses</b>												
631 001	Cestovné náhrady tuzemské / Travel expenses domestic	0,00 €	0,00 €	0,00 €		1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	Účast' 2-3 riešiteľov na tuzemskej lekárskej príp. bioanalytickej konferencii. / Participation of 2-3 project participants to a domestic medical or bioanalytical conference.	1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	Účast' 2-3 riešiteľov na tuzemskej lekárskej príp. bioanalytickej konferencii. / Participation of 2-3 project participants to a domestic medical or bioanalytical conference.
631 002	Cestovné náhrady zahraničné / Travel expenses abroad	0,00 €	0,00 €	0,00 €		4 000,00 €	4 000,00 €	0,00 €	Účast' 2-3 riešiteľov na konferencii Metabolomics 2019. / Participation of 2-3 project participants at Metabolomics 2019 conference.	4 000,00 €	4 000,00 €	0,00 €	Účast' 2-3 riešiteľov na konferencii Metabolomics 2020. / Participation of 2-3 project participants at Metabolomics 2020 conference.
632	<b>Energie, voda a telekomunikácie / Energy, Water and Telecommunications</b>												
632 001	Energie / Energy	400,00 €	400,00 €	0,00 €	Náklady na energiu na pracoviskách, na ktorých sa bude priamo realizovať činnosť vyplývajúca z projektu. / The cost of energy in the workplaces where the activity resulting from the project will be directly implemented.	900,00 €	900,00 €	0,00 €	Náklady na energiu na pracoviskách, na ktorých sa bude priamo realizovať činnosť vyplývajúca z projektu. / The cost of energy in the workplaces where the activity resulting from the project will be directly implemented.	900,00 €	900,00 €	0,00 €	Náklady na energiu na pracoviskách, na ktorých sa bude priamo realizovať činnosť vyplývajúca z projektu. / The cost of energy in the workplaces where the activity resulting from the project will be directly implemented.
632 005	Telekomunikačné služby / Telecommunications services	100,00 €	100,00 €	0,00 €	Náklady na telefonovanie riešiteľmi, ktorí budú priamo participovať na činnostiach vyplývajúcich z projektu. / The costs of making calls by the researchers who will be directly involved in project activities.	100,00 €	100,00 €	0,00 €	Náklady na telefonovanie riešiteľmi, ktorí budú priamo participovať na činnostiach vyplývajúcich z projektu. / The costs of making calls by the researchers who will be directly involved in project activities.	100,00 €	100,00 €	0,00 €	Náklady na telefonovanie riešiteľmi, ktorí budú priamo participovať na činnostiach vyplývajúcich z projektu. / The costs of making calls by the researchers who will be directly involved in project activities.

633	Materiál / Material												
633 002	Výpočtová technika / Information technology	1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	Ide o bežný kancelársky prenosný počítač pričom minimálne technické parametre sú: procesor i3, 4 GB RAM, 500 GB HDD, LCD monitor, atď. / It will be a regular office portable computer with minimum technical parameters: i3 processor, 4 GB RAM, 500 GB HDD, LCD monitor, etc.	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
633 006	Všeobecný materiál / General material	13 000,00 €	13 000,00 €	0,00 €	Spotrebný materiál potrebný na vedeckovýskumnú činnosť a to spotrebný laboratórny materiál (sklo, ependorfky, centrifugačné kvety, nástavce na pipety), chemikálie podľa experimentálnych požiadaviek, rozpúšťadlá na priame použitie pre HPLC, rozpúšťadlá na prípravu mobilnej fázy pre HPLC, chromatografické kolóny, chromatografické predkolóny, držiaky na chromatografické predkolóny, kancelárske a písacie potreby, náplne do tlačiarne a iný nevyhnutný materiál. / Consumables required for scientific research, including laboratory consumables (glass, ependorfs, centrifugal cuvettes, pipettes), chemicals according to experimental requirements, direct use solvents for HPLC, solvents for the preparation of a mobile phase for HPLC, chromatographic columns, chromatographic pre-columns, chromatographic pre-column holders, office and stationery, printer cartridges and other necessary material.	10 000,00 €	10 000,00 €	0,00 €	Ide hlavne o spotrebný potrebný na vedecko výskumnú činnosť a to spotrebný laboratórny materiál (sklo, ependorfky, centrifugačné kvety, nástavce na pipety), chemikálie podľa experimentálnych požiadaviek, chromatografické kolóny, kancelárske a písacie potreby, náplne do tlačiarne a iný nevyhnutný materiál. / In particular, there is a need for scientific research activity, namely laboratory consumables (glass, ependorfs, centrifugal cuvettes, pipettes), chemicals according to experimental requirements, chromatographic columns, office and stationery, printer cartridges and other necessary material.	10 000,00 €	10 000,00 €	0,00 €	Ide hlavne o spotrebný potrebný na vedecko výskumnú činnosť a to spotrebný laboratórny materiál (sklo, ependorfky, centrifugačné kvety, nástavce na pipety), chemikálie podľa experimentálnych požiadaviek, chromatografické kolóny, kancelárske a písacie potreby, náplne do tlačiarne a iný nevyhnutný materiál. / In particular, there is a need for scientific research activity, namely laboratory consumables (glass, ependorfs, centrifugal cuvettes, pipettes), chemicals according to experimental requirements, chromatographic columns, office and stationery, printer cartridges and other necessary material.
633 013	Softvér / Software	2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	Nákup softwaru Metaboscope od firmy Bruker	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
635	Rutinná a štandardná údržba / Routine and standard maintenance												
635 004	Údržba prevádzkových strojov / Maintenance of operating machines	500,00 €	500,00 €	0,00 €	Prostriedky na servis prístrojov (kalibrácia a údržba HPLC prístroja, kalibrácia a údržba MS spektrometra), v prípade potreby nákup náhradných dielov do prístrojov. / Financies for servicing the instruments (calibration and maintenance of the HPLC instrument, calibration and maintenance of the MS spectrometer), purchase of spare parts for instruments if necessary.	1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	Prostriedky na servis prístrojov (kalibrácia a údržba HPLC prístroja, kalibrácia a údržba MS spektrometra), v prípade potreby nákup náhradných dielov do prístrojov. / Financies for servicing the instruments (calibration and maintenance of the HPLC instrument, calibration and maintenance of the MS spectrometer), purchase of spare parts for instruments if necessary.	1 000,00 €	1 000,00 €	0,00 €	Prostriedky na servis prístrojov (kalibrácia a údržba HPLC prístroja, kalibrácia a údržba MS spektrometra), v prípade potreby nákup náhradných dielov do prístrojov. / Financies for servicing the instruments (calibration and maintenance of the HPLC instrument, calibration and maintenance of the MS spectrometer), purchase of spare parts for instruments if necessary.
637	Služby / Services												
637 004	Všeobecné služby / Universal services	2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	Ide o štatistické služby, technická podpora resp. úprava programu jSIPRO (vizualizácia dát absolútnej kvantifikácie metabolitov z in vivo MRS spektrier) a iné nevyhnutné služby. / These are statistical services, technical support, modification of the jSIPRO program (visualization of absolute metabolite quantification data from in vivo MRS spectra) and other necessary services.	2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	Ide o štatistické služby, technická podpora resp. úprava programu jSIPRO (vizualizácia dát absolútnej kvantifikácie metabolitov z in vivo MRS spektrier) a iné nevyhnutné služby. / These are statistical services, technical support, modification of the jSIPRO program (visualization of absolute metabolite quantification data from in vivo MRS spectra) and other necessary services.	2 000,00 €	2 000,00 €	0,00 €	Ide o štatistické služby, technická podpora resp. úprava programu jSIPRO (vizualizácia dát absolútnej kvantifikácie metabolitov z in vivo MRS spektrier) a iné nevyhnutné služby. / These are statistical services, technical support, modification of the jSIPRO program (visualization of absolute metabolite quantification data from in vivo MRS spectra) and other necessary services.
700	Kapitálové výdavky / Capital expenditures												
713 004	Nákup prevádzkových strojov / Purchase of operating equipment	15 000,00 €	15 000,00 €	0,00 €	Nákup prístroja - veľkej chladenej centrifúgy na minimálne 20x 1,5 ml ependorfiek (s minimálnou rýchlosťou 14000 rpm). / Instrument purchase - large cooled centrifuge for at least 20x 1.5 ml ependorf test tubes (with a minimum speed of 14000 rpm).	0,00 €	0,00 €	0,00 €		0,00 €	0,00 €	0,00 €	
	<b>Tovary a služby spolu / Total of goods and services</b>	<b>34 000,00 €</b>	<b>34 000,00 €</b>	<b>0,00 €</b>		<b>19 000,00 €</b>	<b>19 000,00 €</b>	<b>0,00 €</b>		<b>19 000,00 €</b>	<b>19 000,00 €</b>	<b>0,00 €</b>	
	<b>Výdavky celkom / Total expenditure</b>	<b>40 760,00 €</b>	<b>34 000,00 €</b>	<b>6 760,00 €</b>		<b>31 048,96 €</b>	<b>19 000,00 €</b>	<b>12 048,96 €</b>		<b>31 049,91 €</b>	<b>19 000,00 €</b>	<b>12 049,91 €</b>	

**INFO:**

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

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

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