

ZMLUVA O RIEŠENÍ PROJEKTU APVV-21-0478

Túto zmluvu uzatvárajú:

AXON Neuroscience R&D Services SE, so sídlom Dvořákovo nábrežie 10, Bratislava 811 02, IČO 50 180 461, zaregistrovaná v obchodnom registri Okresného súdu Bratislava I, oddiel Po, vložka číslo 3320/B (ďalej len „**riešiteľ**“)

a

Neuroimunologický ústav SAV, Dúbravská cesta 9, 845 10 Bratislava, IČO 31 748 333, DIČ: 2020921320 (ďalej len „**spoluriešiteľ**“)

Agentúra na podporu výskumu a vývoja (ďalej len „**APVV**“) rozhodnutím zo dňa 11.05.2022 rozhodla o poskytnutí finančných prostriedkov riešiteľovi na riešenie projektu pod názvom „*Longitudinálne monitorovanie adaptívnej imunity po infekcii SARS-CoV-2 a očkovaní: markery imunity*“ s prideleným identifikačným číslom APVV-21-0478 (ďalej len „**projekt**“) za podmienok uvedených v zmluve o poskytnutí prostriedkov č. APVV-21-0478 uzavretej medzi APVV a riešiteľom (táto zmluva, ďalej len „**Hlavná zmluva**“).

Podľa článku III odsek 6 Hlavnej zmluvy, ak riešiteľ „*spolupracuje pri riešení Projektu s inými právnickými alebo fyzickými osobami uvedenými v Projekte v pozícii spoluprijemcu, finančné prostriedky im môže prijemca poskytnúť iba na základe osobitnej zmluvy o riešení Projektu, prostredníctvom ktorej zabezpečí z ich strany dodržanie podmienok tejto Zmluvy a všeobecne záväzných právnych predpisov*“.

Za účelom splnenia uvedenej povinnosti podľa článku III odsek 6 Hlavnej zmluvy sa riešiteľ a spoluriešiteľ dohodli nasledovne:

1. RIEŠENIE PROJEKTU

- 1.1 Riešiteľ a spoluriešiteľ sa zaväzujú realizovať projekt tak, ako bol schválený APVV, a v súlade s:
 - a) všeobecne záväznými právnymi predpismi;
 - b) Hlavnou zmluvou;
 - c) záväznými podmienkami hospodárenia s finančnými prostriedkami počas riešenia projektu VV 2021;
 - d) usmernením k čerpaniu finančných prostriedkov poskytnutých po 01.08.2022 v rámci verejnej výzvy VV 2021;
 - e) s inými dokumentami, na ktoré odkazuje Hlavná zmluva;
 - f) touto zmluvou;
 - g) usmerneniami APVV;
 - h) usmerneniami riešiteľa.
- 1.2 Spoluriešiteľ sa zaväzuje podieľať sa na riešení čiastkových úloh a etáp projektu špecifikovaných vo vecnom zámere projektu (príloha Annex 2) v súlade s ustanoveniami tejto zmluvy.

- 1.3 V prípade potreby zmien v projekte bude spoluriešiteľ kontaktovať riešiteľa, ktorý zodpovedá za ďalšie konanie voči APVV. Projekt je možné meniť len s písomným súhlasom riešiteľa a po schválení APVV alebo v súlade so Záväznými podmienkami, resp. usmerneniami APVV.
- 1.4 Riešiteľ môže znížiť výšku pridelených finančných prostriedkov spoluriešiteľovi na nasledujúci rok oproti schválenému rozpočtu vo výške podľa návrhu rady v prípade, ak poskytovateľ postupuje voči riešiteľovi podľa Článku VI odsek 4 písmeno b) Hlavnej zmluvy, alebo ak poskytovateľ postupuje podľa odseku II odsek 13 Hlavnej zmluvy.

2. ČERPANIE A POUŽITIE FINANČNÝCH PROSTRIEDKOV

- 2.1 Riešiteľ sa zaväzuje poskytnúť spoluriešiteľovi finančné prostriedky na riešenie projektu za podmienok podľa tejto zmluvy a v súlade a v rozsahu podľa rozpočtu projektu.
- 2.2 Finančné prostriedky poskytnuté na riešenie projektu môžu byť použité len v lehote určenej v projekte alebo v Hlavnej zmluve a len spôsobom a na účel stanovený v projekte alebo v Hlavnej zmluve. Spoluriešiteľ je povinný zohľadniť určenie účelu použitia finančných prostriedkov poskytnutých na riešenie projektu podľa pokynov zodpovedného riešiteľa. Zodpovedný riešiteľ je osoba zodpovedná za riešenie projektu a za určenie účelu použitia finančných prostriedkov poskytnutých na riešenie projektu.
- 2.3 Riešiteľ poskytne spoluriešiteľovi finančné prostriedky na účet spoluriešiteľa SK55 8180 0000 0070 0068 1151 (ďalej len „účet spoluriešiteľa“). Právo disponovať s účtom spoluriešiteľa a s finančnými prostriedkami poskytovanými riešiteľom môže mať len spoluriešiteľ.
- 2.4 Práva a povinnosti uvedené v článku III Hlavnej zmluvy sa primerane aplikujú na spoluriešiteľa, resp. na vzťah spoluriešiteľa a riešiteľa podľa tejto zmluvy.

3. PRÁVA A POVINNOSTI ZMLUVNÝCH STRÁN

- 3.1 Práva a povinnosti uvedené v článku V Hlavnej zmluvy sa primerane aplikujú na spoluriešiteľa, resp. na vzťah spoluriešiteľa a riešiteľa v rozsahu práv a povinností spoluriešiteľa podľa tejto zmluvy, ibaže je v odseku 3.2 uvedené inak.
- 3.2 Bez ohľadu na odsek 3.1:
- a) Pre vylúčenie pochybností, povinnosť spoluriešiteľa podľa odseku 3.1 tejto zmluvy sa neaplikuje v súvislosti s článkom V odsek 5 Hlavnej zmluvy.
 - b) APVV je oprávnený vykonať finančnú kontrolu na mieste aj priamo u spoluriešiteľa v súlade so zákonom č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov počas trvania Hlavnej zmluvy ako aj po jej ukončení a spoluriešiteľ je povinný strpieť výkon tejto kontroly.
 - c) Spoluriešiteľ môže zverejňovať výsledky projektu iba so súhlasom riešiteľa.
- 3.3 Spoluriešiteľ sa zaväzuje vrátiť finančné prostriedky poskytnuté vo forme nepriamej štátnej pomoci riešiteľovi v lehote do 15 dní odo dňa doručenia oznámenia o zistení poskytnutia finančných prostriedkov vo forme nepriamej štátnej pomoci a výzvy na ich vrátenie zaslanej riešiteľom.

4. UKONČENIE ZMLUVNÉHO VZŤAHU A SANKCIE

- 4.1 Riešiteľ je oprávnený vypovedať túto zmluvu bez udania dôvodu s okamžitou účinnosťou, ak Hlavná zmluva zanikne z akéhokoľvek dôvodu.
- 4.2 Ak spoluriešiteľ poruší ustanovenia tejto zmluvy, riešiteľ má právo odstúpiť od tejto zmluvy. Odstúpenie od tejto zmluvy je účinné dňom jeho doručenia spoluriešiteľovi.

- 4.3 Riešiteľ môže odstúpiť od tejto zmluvy najmä v prípade porušenia povinností podľa článku VI odsek 6 Hlavnej zmluvy, ktorý sa použije primerane na povinnosti spoluriešiteľa podľa tejto zmluvy, resp. vzťah riešiteľa a spoluriešiteľa podľa tejto zmluvy.
- 4.4 Riešiteľ je oprávnený po odstúpení od tejto zmluvy požadovať od spoluriešiteľa vrátenie finančných prostriedkov poskytnutých na riešenie projektu.
- 4.5 Bez ohľadu na odsek 4.2, ak spoluriešiteľ poruší ustanovenia tejto zmluvy, riešiteľ má právo uplatniť si zmluvnú pokutu vo výške 500,00 EUR za každé porušenie jednotlivo.
- 4.6 Ak spoluriešiteľ v stanovenom rozsahu a lehote nesplní upozornenie (výzvu) riešiteľa na odstránenie zistených nezrovnalostí alebo neposkytne vysvetlenie k predmetu výzvy alebo neposkytne toto vysvetlenie v stanovený čas a riadne podľa inštrukcií vo výzve, je povinný riešiteľovi zaplatiť zmluvnú pokutu vo výške 1 000,00 EUR (slovom: tisíc eur) za každé jednotlivé porušenie.
- 4.7 Zaplatením zmluvnej pokuty nie je dotknutá zodpovednosť spoluriešiteľa za škodu, ktorú tým riešiteľovi spôsobí.

5. ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

- 5.1 Táto zmluva sa riadi slovenským právom a ustanoveniami Obchodného zákonníka v znení neskorších predpisov.
- 5.2 Každá zo zmluvných strán sa zaväzuje písomne a bez zbytočného odkladu, najneskôr do 3 pracovných dní od zmeny, oznámiť druhej zmluvnej strane všetky zmeny identifikačných údajov, uvedených v úvodnej časti tejto zmluvy, resp. akúkoľvek inú zmenu skutočností a právnych pomerov, ktoré majú alebo by mohli mať vplyv na práva alebo záväzky vyplývajúce z tejto zmluvy.
- 5.3 Spoluriešiteľ sa zaväzuje v lehote do 3 pracovných dní od zmeny v osobe štatutárneho zástupcu oznámiť písomne túto skutočnosť riešiteľovi a predložiť mu relevantný doklad preukazujúci túto skutočnosť.
- 5.4 Riešiteľ sa zaväzuje bezodkladne informovať spoluriešiteľa o všetkých zmenách Hlavnej zmluvy.
- 5.5 Spoluriešiteľ čestne vyhlasuje, že všetky údaje uvedené v projekte, ako aj všetky údaje uvedené v tejto zmluve a čestnom vyhlásení sú pravdivé a úplné.
- 5.6 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. Zmluvné strany berú na vedomie, že zverejnenie tejto zmluvy a všetkých jej prípadných dodatkov v súlade a v rozsahu podľa zákona č. 211/2000 Z. z. o slobodnom prístupe k informáciám v znení neskorších predpisov, nie je porušením alebo ohrozením obchodného tajomstva.
- 5.7 Táto zmluva nadobúda platnosť dňom podpisu jej písomného vyhotovenia obidvomi zmluvnými stranami. Táto zmluva nadobúda účinnosť v zmysle § 47a Zákona č. 40/1964 Zb. Občianskeho zákonníka v znení neskorších predpisov dňom nasledujúcim po dni jej zverejnenia.
- 5.8 Túto zmluvu je možné meniť a dopĺňať len formou písomných dodatkov podpísaných obidvomi zmluvnými stranami.
- 5.9 Táto zmluva je vyhotovená v dvoch rovnocenných exemplároch, z ktorých každá zo zmluvných strán obdrží po jednom.
- 5.10 Spoluriešiteľ podpisom tejto zmluvy vyhlasuje a potvrdzuje, že sa oboznámil s dokumentami podľa odseku 1.11.1a) až 1.1e) a zaväzuje sa nimi riadiť.

- 5.11 Písomná forma komunikácie sa bude uskutočňovať najmä prostredníctvom e-mailu alebo doporučeného doručovania poštou. Písomnosť sa považuje za doručenú, ak dôjde do dispozície druhej zmluvnej strany na adrese uvedenej v záhlaví tejto zmluvy, a to aj prípade, ak adresát písomnosť neprevzal, pričom za deň doručenia písomnosti sa považuje deň, v ktorý došlo k vráteniu nedoručenej písomnosti odosielateľovi (bez ohľadu na prípadnú poznámku „adresát neznámy“), alebo k odopretiu prijatia písomnosti. V prípade doručovania elektronickými prostriedkami sa vyžaduje zaslanie odpovedného e-mailu potvrdzujúceho prijatie písomnosti zmluvnou stranou. Ak nie je objektívne z technických dôvodov možné nastaviť automatické potvrdenie o úspešnom doručení zásielky, zmluvné strany výslovne súhlasia s tým, že zásielka doručovaná elektronicky bude považovaná za doručенú momentom odoslania elektronickej správy zmluvnou stranou, ak druhá zmluvná strana nedostala automatickú informáciu o nedoručení elektronickej správy.
- 5.12 Doručovanie elektronickými prostriedkami medzi zmluvnými stranami sa bude uskutočňovať prostredníctvom nasledujúcich e-mailových adries:
- a) E-mailová adresa riešiteľa: fresser@axon-neuroscience.eu
 - b) E-mailová adresa spoluriešiteľa: zilka@savba.sk

[ÚMYSELNE PONECHANÉ PRÁZDNE]

[NASLEDUJÚ PRÍLOHY]

ANNEX 1 HLAVNÁ ZMLUVA

ZMLUVA O POSKYTNUTÍ PROSTRIEDKOV č. APVV-21-0478

uzavretá v zmysle zákona č. 172/2005 Z. z. o organizácii štátnej podpory výskumu a vývoja a o doplnení zákona č. 575/2001 Z. z. o organizácii činnosti vlády a organizácii ústrednej štátnej správy v znení neskorších predpisov v spojení s ustanovením § 269 ods. 2 zákona č. 513/1991 Zb. Obchodný zákonník v znení neskorších predpisov, (ďalej len „Zmluva“), medzi

Názov: **Agentúra na podporu výskumu a vývoja**

Sídlo: **Mýtna 23, 811 07 Bratislava**

IČO: **30 797 764**

DIČ: **2022132563**

Štatutárny zástupca: **JUDr. Stanislav Mydlo, riaditeľ**

(ďalej len „poskytovateľ“ alebo „zmluvná strana“)

a

Názov: **AXON Neuroscience R&D Services SE**

Sídlo: **Dvořákovo nábrežie 10, 811 02 Bratislava**

IČO: **50180461**

DIČ: **2120252871**

Štatutárny zástupca: **Mgr. Michal Fresser, Predseda predstavenstva**

Osoba zodpovedná
za riešenie Projektu: **prof. RNDr. Eva Kontseková, DrSc.**

(ďalej len „príjemca“ alebo „zmluvná strana“)

PREAMBULA

Agentúra na podporu výskumu a vývoja (ďalej len „poskytovateľ“) bola zriadená zákonom č. 172/2005 Z. z. o organizácii štátnej podpory výskumu a vývoja a o doplnení zákona č. 575/2001 Z. z. o organizácii činnosti vlády a organizácii ústrednej štátnej správy v znení neskorších predpisov (ďalej len „zákon č. 172/2005 Z. z.“) za účelom podpory výskumu a vývoja poskytovaním finančných prostriedkov na riešenie projektov.

I.

VŠEOBECNÉ USTANOVENIA

V súlade so zákonom č. 172/2005 Z. z. poskytovateľ rozhodnutím zo dňa **11.05.2022** rozhodol o poskytnutí finančných prostriedkov na riešenie projektu formulovaného príjemcom v žiadosti o poskytnutie finančných prostriedkov na riešenie projektu pod názvom

**Longitudinálne monitorovanie adaptívnej imunity po infekcii SARS-CoV-2 a
očkovaní: markery imunity,**

ktorý má u poskytovateľa pridelené identifikačné číslo APVV-21-0478 (ďalej len „Projekt“) za podmienok uvedených v tejto Zmluve.

Zmluvné strany sa v zmysle ustanovenia § 262 ods. 1 zákona č. 513/1991 Zb. Obchodný zákonník v znení neskorších predpisov (ďalej len „Obchodný zákonník“) dohodli, že táto Zmluva sa bude spravovať ustanoveniami Obchodného zákonníka a všeobecne záväzných právnych predpisov.

II.

PREDMET ZMLUVY

1. Príjemca sa zaväzuje realizovať Projekt tak, ako bol poskytovateľom schválený, za podmienok uvedených v tejto Zmluve a v súlade so Záväznými podmienkami hospodárenia s finančnými prostriedkami počas riešenia projektu VV 2021 (ďalej len „Záväzné podmienky“) a usmerneniami poskytovateľa.
2. Poskytovateľ sa zaväzuje poskytnúť príjemcovi za účelom realizácie Projektu finančné prostriedky v rozsahu a za podmienok uvedených v tejto Zmluve a v súlade so Záväznými podmienkami.
3. Zodpovedný riešiteľ je osoba zodpovedná za riešenie Projektu a za určenie účelu použitia finančných prostriedkov poskytnutých na riešenie Projektu.
4. Zmluvné strany sa dohodli, že Projekt je možné meniť len s písomným súhlasom alebo v súlade so Záväznými podmienkami, resp. usmerneniami poskytovateľa.
5. Finančné prostriedky poskytnuté na riešenie Projektu môžu byť príjemcom použité len v lehote určenej na riešenie Projektu a len na stanovený účel.
6. Lehota na riešenie Projektu začína plynúť dňom 01.07.2022 a uplynie dňom 30.06.2025. Poskytovateľ je oprávnený vo výnimočných prípadoch schváliť predĺženie tejto lehoty, na základe odôvodnenej žiadosti, najviac však o šesť mesiacov tak, aby celková doba na riešenie projektu nepresiahla 48 mesiacov. Týmto nie je dotknuté ustanovenie § 12 ods. 7 zákona č. 172/2005 Z. z. Odôvodnenú žiadosť o predĺženie lehoty je príjemca povinný doručiť poskytovateľovi najneskôr do 30 dní pred uplynutím lehoty, o ktorej predĺženie žiada. Predĺženie lehoty nemá vplyv na výšku poskytnutých finančných prostriedkov. Lehota na riešenie Projektov môže byť predĺžená aj v súlade s § 27a zákon č. 172/2005

- Z. z., pričom podmienky a spôsob predlžovania tejto lehoty budú stanovené poskytovateľom a môžu byť odlišné od podmienok a spôsobu, ktoré sú uvedené vyššie.
7. Rozpočet Projektu bol určený na základe kalkulácie nákladov na riešenie Projektu podľa ustanovenia § 17 zákona č. 172/2005 Z. z. a predstavuje celkovú čiastku 249 360,- EUR (slovom „dvestoštyridsaťdeväťtisícristošesťdesiat eur“). Finančné prostriedky na riešenie Projektu budú poskytnuté poskytovateľom maximálne do výšky 249 360,- EUR (slovom „dvestoštyridsaťdeväťtisícristošesťdesiat eur“) na bežné výdavky.
8. Finančné prostriedky na riešenie Projektu môže poskytovateľ poskytnúť vždy maximálne na ho alebo o časti) podľa schváleného P ktu, v vy a sp bovať na určený účel za pod nok d č. Z. z. nej správy a o z a doplnení niektorých z nov v z (len „zákon č. 52 Z. z.“).
9. Finančné prostriedky poskytovateľ môže poskytnúť v jednej platbe na príslušný rozpočtový rok podľa schváleného Projektu.
10. Finančné prostriedky na riešenie Projektu môže poskytovateľ poskytnúť na nasledujúci rozpočtový rok za podmienok stanovených v ods. 11 až 13 tohto článku.
11. sle ods. 1 o článku je i súlade so nými podmie , pre vypracovanie ročnej správy.
12. V prípade, že príslušný odborný orgán poskytovateľa odporučí Projekt ďalej financovať na lade splne lo v P poskytovateľ poskytne finančné prostriedky v súlade s t Zmluvou. nie s uté ustanovenia zákona č. 523/2004 Z. z.
13. V prípade, že príslušný odborný orgán poskytovateľa neodporučí Projekt ďalej financovať z dôvodu nesplnenia cieľov Projektu, bude poskytovateľ postupovať v súlade s článkom VI. ods. 4 a) tejto Zmluvy. Týmto nie sú dotknuté ustanovenia zákona č. 523/2004 Z. z.

III.

SPÔSOB ČERPANIA FINANČNÝCH PROSTRIEDKOV

1. Poskytovateľ poskytne príjemcovi finančné prostriedky v zmysle ustanovenia §12 zákona č. 005 Z. z. la cie rozpo ktorý je u ktu, na prísl roz vý rok na t p u: v tvare N SK69 0 2055 6516 (len príje Príje ia, nimkou príje n na Štátnu pokla , sú í si z os ý účet za finančných prostriedkov poskytovateľom, ako aj ich čerpania príjemcom.
2. Právo disponovať s účtom príjemcu a s finančnými riedkami pos poskytovateľom môže mať len príjemca. Príjemca je p ý bezodkladn oznámiť poskytovateľovi všetky zmeny týkajúce sa účtu príjemcu.

3. Finančné prostriedky je možné čerpať príjmom len v súlade so všeobecne záväznými právnymi predpismi, najmä zákonom č. 523/2004 Z. z., zákonom č. 291/2002 Z. z. o štátnej pokladnici a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov, zákonom č. 358/2015 Z. z. o úprave niektorých vzťahov v oblasti štátnej pomoci a minimálnej pomoci a o zmene a doplnení niektorých zákonov (zákon o štátnej pomoci) (ďalej len „zákon o štátnej pomoci“), zákonom č. 172/2005 Z. z., v súlade s Projektom, v súlade s touto Zmluvou, so Záväznými podmienkami, resp. usmerneniami poskytovateľa v zmysle článku V. ods. 18 a 19 tejto Zmluvy, ako aj usmerneniami príslušného ústredného orgánu štátnej správy.
4. Všetky náklady súvisiace s Projektom je nevyhnutné doložiť prehľadom o výške, spôsobe a účele čerpania finančných prostriedkov, vypracovaným podľa skutočných nákladov na riešenie Projektu a platných usmernení poskytovateľa. Prijemca je povinný uchovávať všetky dokumenty vrátane účtovných dokladov týkajúcich sa Projektu najmenej počas 5 rokov nasledujúcich od roku, kedy uplynie lehota na riešenie Projektu.
5. Pri obstaraní tovarov, služieb a verejných prác, ktoré majú byť hrazené z poskytnutých finančných prostriedkov, je potrebné postupovať v súlade so zákonom č. 343/2015 Z. z. o verejnom obstarávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov.
6. V prípade, ak prijemca spolupracuje pri riešení Projektu s inými právnickými alebo fyzickými osobami uvedenými v Projekte v pozícii spoluprijemcu, finančné prostriedky im môže prijemca poskytnúť iba na základe osobitnej zmluvy o riešení Projektu, prostredníctvom ktorej zabezpečí z ich strany dodržanie podmienok tejto Zmluvy a všeobecne záväzných právnych predpisov. Prijemca v plnom rozsahu zodpovedá za to, že tieto finančné prostriedky budú použité v súlade s touto Zmluvou, Záväznými podmienkami, Projektom a všeobecne záväznými právnymi predpismi.
7. Finančné prostriedky, ktoré boli určené na čerpanie v období rozpočtového roka a v tomto období neboli zo závažných a preukázateľných dôvodov spotrebované, môžu byť použité v nasledujúcom rozpočtovom roku iba v súlade so zákonom č. 523/2004 Z. z. a výlučne v zmysle Záväzných podmienok, resp. usmernení poskytovateľa.
8. Prijemca je povinný priebežne kontrolovať priebeh prác spojených s riešením Projektu a čerpanie poskytnutých finančných prostriedkov.
9. Prijemca sa zaväzuje finančné prostriedky, ktoré mu poskytovateľ na základe tejto Zmluvy poskytne, nepoužiť na splácanie úverov, pôžičiek a úrokov z prijatých úverov a pôžičiek, na úhradu záväzkov z predchádzajúcich rozpočtových rokov v súlade so Záväznými podmienkami, resp. usmerneniami poskytovateľa, na refundáciu nákladov uhradených v predchádzajúcich rozpočtových rokoch a na úhradu sankcií vyplývajúcich z článku VI. tejto Zmluvy.
10. Prijemca je povinný na požiadanie poskytovateľa predložiť listinné dôkazy, resp. dokumenty, ktoré preukazujú účelovosť, oprávnenosť a správnosť použitia finančných prostriedkov, ktoré mu poskytovateľ poskytol.
11. Zmluvné strany sa dohodli, že prijemca môže použiť finančné prostriedky pridelené v prvom roku riešenia Projektu počnúc prvým dňom začiatku lehoty na jeho riešenie

stanovenej v čl. II. ods. 6 tejto Zmluvy. Prijemca nie je oprávnený uplatniť si náklady na riešenie Projektu pred termínom určeným na riešenie Projektu podľa tejto Zmluvy.

12. Zmluvné strany sa dohodli, že príjemca je oprávnený použiť pridelené finančné prostriedky v prvom roku riešenia Projektu aj na refundáciu nákladov súvisiacich s riešením Projektu, ktoré boli vynaložené odo dňa 01.07.2022 po pripísaní finančných prostriedkov na účet príjemcu od poskytovateľa.
13. Zmluvné strany sa dohodli, že príjemca je v ďalších rokoch riešenia Projektu oprávnený refundovať náklady, ktoré vynaložil pri riešení Projektu v čase od 01.01. daného kalendárneho roka až do dňa, kedy boli na účet príjemcu pripísané finančné prostriedky od poskytovateľa, a to len v prípade, že je splnený ods. 12 čl. II. tejto zmluvy.

IV.

OSOBITNÉ USTANOVENIA O ŠTÁTNEJ POMOCI

1. Štátna, resp. minimálna pomoc sa poskytuje v súlade so zákonom o štátnej pomoci.
2. V zmysle § 5 ods. 2 zákona o štátnej pomoci príjemcom je ten, kto vykonáva hospodársku činnosť bez ohľadu na právnu formu a spôsob financovania a v koho prospech bol vykonaný právny úkon, ktorý ho oprávňuje na získanie pomoci. Na účely zákona o štátnej pomoci sa hospodárskou činnosťou rozumie každá činnosť, ktorá spočíva v ponuke tovaru alebo služieb alebo v ponuke tovaru a služieb na trhu.
3. Podľa čl. 107 Zmluvy o fungovaní Európskej únie (ZFEÚ) sa pravidlá štátnej pomoci, resp. minimálnej pomoci vo všeobecnosti uplatňujú len vtedy, keď je príjemcom pomoci „podnik“ (v čl. 107 ZFEÚ označený ako „podnikateľ“), pričom podnikom sa rozumie každý subjekt vykonávajúci hospodársku činnosť bez ohľadu na právne postavenie a spôsob jeho financovania (ďalej len „podnik“).
4. Pod nepriamou štátnou pomocou sa rozumie poskytnutie čo i len časti finančných prostriedkov zúčastnenému podniku alebo zúčastneným podnikom príjemcom z prostriedkov poskytnutých poskytovateľom na účet príjemcu, a to v prípade, ak príjemca nesplní aspoň jednu z podmienok uvedených v ods. 10 tohto článku.
5. Zmluvné strany sa dohodli, že v prípade, ak je príjemcom podnik v zmysle ods. 3 tohto článku, vzťahujú sa na neho ustanovenia ods. 2, 7 a 8 tohto článku. Ustanovenia ods. 4, 9 až 15 tohto článku sa na neho nevzťahujú.
6. Zmluvné strany sa dohodli, že v prípade, ak príjemcom nie je podnik v zmysle ods. 3 tohto článku, vzťahujú sa na neho ustanovenia ods. 4, 9 až 15 tohto článku. Ustanovenia ods. 2, 7 a 8 tohto článku sa na neho nevzťahujú.
7. V prípade podniku rozdiel finančných prostriedkov medzi rozpočtom Projektu a výškou finančných prostriedkov poskytnutých poskytovateľom vo forme štátnej pomoci, ktoré nebudú poskytnuté poskytovateľom, je príjemca povinný zabezpečiť z vlastných zdrojov alebo z iných zdrojov ako je štátny rozpočet.
8. V prípade podniku finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom na účet príjemcu predstavujú štátnu pomoc podľa nariadenia Komisie Európskej únie č. 1407/2013 z 18.12.2013 o uplatňovaní článkov 107 a 108 Zmluvy o fungovaní Európskej únie na pomoc *de minimis*.

9. Prijemca, ktorý nie je podnikom, čestne vyhlasuje, že sa jeho prostredníctvom podniku, ktorý je jeho spoluriešiteľskou organizáciou (zúčastnený podnik), neposkytuje žiadna nepriama štátna pomoc.
10. Za poskytovanie nepriamej štátnej pomoci sa nepovažuje konanie, ak je splnená aspoň jedna z týchto podmienok (podľa ods. 28 Rámca pre štátnu pomoc na výskum, vývoj a inovácie – 2014/C 198/01):
 - a) zúčastnený podnik znáša celkové náklady Projektu, alebo
 - b) výsledky spolupráce, ktoré nevedú k vzniku práv duševného vlastníctva, sa môžu vo veľkom rozsahu rozširovať a akékoľvek práva duševného vlastníctva, ktoré sú výsledkom činností výskumnej organizácie/prijemcu, sa v plnej miere pridelia prijemcovi, alebo
 - c) akékoľvek práva duševného vlastníctva vyplývajúce z projektu, ako aj príslušné prístupové práva sú pridelené zúčastnenému podniku spôsobom, ktorý primerane odráža jeho pracovné balíky, príspevky a príslušné záujmy, alebo
 - d) výskumná organizácia/prijemca dostane za práva duševného vlastníctva, ktoré sú výsledkom jej činnosti a sú prevedené na zúčastnený podnik alebo ku ktorým získal zúčastnený podnik prístupové práva, kompenzáciu zodpovedajúcu trhovej cene. Od uvedenej kompenzácie sa môže odpočítvať absolútna výška hodnoty akéhokoľvek finančného alebo nefinančného príspevku zúčastneného podniku na náklady spojené s činnosťami výskumnej organizácie/prijemcu, ktorých výsledkom boli príslušné práva duševného vlastníctva.
11. Pod pridelením v plnej miere sa na účely tejto Zmluvy rozumie, že prijemca má v plnej miere hospodársky prospech z týchto práv, ponechaním si plného práva s nimi disponovať, ide najmä o vlastnícke právo a licenčné právo. Tieto podmienky môžu byť splnené, aj keď sa prijemca rozhodne uzavrieť ďalšie zmluvy týkajúce sa týchto práv, vrátane ich licencovania spolupracujúcemu partnerovi.
12. Náhrada zodpovedajúca trhovej cene práv duševného vlastníctva sa týka náhrady za hospodársky prospech vyplývajúci z týchto práv v plnej výške. V súlade so všeobecnými zásadami štátnej pomoci a vzhľadom na ťažkosti spojené s objektívnym stanovovaním trhovej ceny práv duševného vlastníctva bude podmienka považovaná za splnenú, ak bude prijemca ako predajca v momente uzatvárania Zmluvy preukázateľne rokovať s cieľom získať maximálny prospech.
13. V prípade porušenia ods. 9 tohto článku prijemcom, poskytovateľ bude požadovať od prijemcu vrátenie finančných prostriedkov poskytnutých zúčastnenému podniku alebo zúčastneným podnikom formou nepriamej štátnej pomoci.
14. Prijemca sa zaväzuje vrátiť finančné prostriedky poskytnuté vo forme nepriamej štátnej pomoci poskytovateľovi v lehote do 15 dní odo dňa doručenia oznámenia o zistení poskytnutia finančných prostriedkov vo forme nepriamej štátnej pomoci a výzvy na ich vrátenie zaslanej poskytovateľom.
15. V prípade, že prijemca nevráti finančné prostriedky poskytnuté vo forme nepriamej štátnej pomoci poskytovateľovi v lehote uvedenej v ods. 14 tohto článku, zakladá toto nesplnenie povinnosti oprávnenie poskytovateľa na odstúpenie od Zmluvy a povinnosť prijemcu na vrátenie nespotrebovaných finančných prostriedkov poskytovateľovi. Týmto nie sú dotknuté ustanovenia všeobecne záväzných právnych predpisov.

V.

PRÁVA A POVINNOSTI ZMLUVNÝCH STRÁN

1. Prijemca sa zaväzuje, že prípadné upozornenia a usmernenia poskytovateľa, ktoré mu budú doručené alebo oznámené spôsobom uvedeným v ods. 18 a 19 tohto článku, zohľadní pri ďalšom vykonávaní Projektu a vzniknuté nezrovnalosti alebo prípadný nesúlad s touto Zmluvou odstráni bez zbytočného odkladu, najneskôr do lehoty stanovenej poskytovateľom.
2. Prijemca zodpovedá poskytovateľovi za včasné a riadne vykonanie Projektu, za riadne použitie finančných prostriedkov v súlade so schváleným rozpočtom projektu a za včasné a riadne plnenie si povinností podľa tejto Zmluvy.
3. Ak prijemca zistí, že povinnosti vyplývajúce z tejto Zmluvy nemôže z rôznych príčin splniť, je povinný o tom bezodkladne informovať poskytovateľa.
4. V prípade, ak poskytovateľ zistí, že prijemca čerpal finančné prostriedky neúčelne alebo boli spotrebované v rozpore s podmienkami stanovenými touto Zmluvou, v rozpore so schváleným Projektom vrátane rozpočtu, v rozpore so Záväznými podmienkami, resp. usmerneniami poskytovateľa alebo v rozpore so všeobecne záväznými právnymi predpismi, je prijemca povinný na základe výzvy poskytovateľa tieto finančné prostriedky vrátiť poskytovateľovi v lehote stanovenej vo výzve.
5. Prijemca je povinný poskytnuté prostriedky v zmysle článku III. ods. 6 tejto Zmluvy vrátiť poskytovateľovi, v lehote ním určenej v prípade, že nezabezpečil prostredníctvom osobitnej zmluvy o riešení Projektu dodržanie podmienok tejto Zmluvy a všeobecne záväzných právnych predpisov.
6. Prijemca je povinný predložiť poskytovateľovi za každý kalendárny rok riešenia projektu v elektronickej aj listinnej forme podrobnú a dôkladne vypracovanú ročnú správu o postupe prác na Projekte z vecného a odborného hľadiska a o hospodárení s poskytnutými finančnými prostriedkami. Termín na podanie ročnej správy musí byť v súlade s usmernením poskytovateľa. Ročná správa musí obsahovať aj prehľad o výške, spôsobe a účele čerpania finančných prostriedkov za príslušné obdobie, vypracovaný podľa skutočne vynaložených nákladov na riešenie Projektu a v súlade so Záväznými podmienkami, resp. platnými usmerneniami poskytovateľa.
7. Prijemca za účelom posúdenia splnenia povinností vyplývajúcich z tejto Zmluvy odovzdá riešenie Projektu formou záverečnej správy podľa ustanovenia článku V. ods. 8 tejto Zmluvy. Splnenie povinností vyplývajúcich z tejto Zmluvy bude posúdené odborným orgánom poskytovateľa.
8. Prijemca je povinný predložiť poskytovateľovi v elektronickej aj listinnej forme podrobnú a dôkladne vypracovanú záverečnú správu o postupe prác na Projekte z vecného a odborného hľadiska a o hospodárení s poskytnutými finančnými prostriedkami za obdobie posledného kalendárneho roka riešenia projektu. Termín na podanie záverečnej správy je 30 kalendárnych dní odo dňa uplynutia lehoty na riešenie Projektu. Záverečná správa musí obsahovať aj prehľad o výške, spôsobe a účele čerpania finančných prostriedkov za príslušné obdobie rozpočtového roka, vypracovaný podľa skutočne

vynaložených nákladov na riešenie projektu a v súlade so Záväznými podmienkami, resp. platnými usmerneniami poskytovateľa – v danom rozpočtovom roku do dňa uplynutia lehoty riešenia Projektu.

9. Poskytovateľ je povinný v súlade s § 27 ods. 4 zákona č. 172/2005 Z. z. každoročne vykonávať vyhodnotenie riešenia Projektu a kontrolu plnenia cieľov Projektu, vrátane kontroly čerpania a účelnosti vynakladania finančných prostriedkov podľa podmienok Zmluvy a v zmysle zákona č. 172/2005 Z. z. V súlade s § 12 ods. 8 zákona č. 172/2005 Z. z. odborný orgán poskytovateľa pravidelne raz za rok vyhodnotí riešenie projektu na základe informácií uvedených príjemcom v priebežnej alebo záverečnej správe. Na základe odporúčenia odborného orgánu poskytovateľ rozhodne o ďalšom financovaní Projektu.
10. Poskytovateľ je oprávnený vykonať finančnú kontrolu na mieste aj priamo u príjemcu v súlade so zákonom č. 357/2015 Z. z. o finančnej kontrole a audite a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov počas trvania zmluvného vzťahu ako aj po jeho ukončení, a to aj v prípade odstúpenia od Zmluvy alebo vypovedania Zmluvy. Prijemca finančných prostriedkov je povinný strpieť výkon tejto kontroly.
11. Prijemca sa zaväzuje, na požiadanie poskytovateľa, dodať informácie o riešenom projekte v znení a vo forme použiteľnej pre propagáciu výsledkov riešenia Projektu pre širokú verejnosť.
12. Zmluvné strany sa dohodli, že vlastnícke právo k hnutelným veciam a nehnuteľnostiam zaobstaraným z poskytnutých finančných prostriedkov sa riadi ustanovením § 21 ods. 2 zákona č. 172/2005 Z. z.
13. 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, a to pred začiatkom lehoty na riešenie Projektu.
14. Vlastníctvo k výsledkom riešenia Projektu sa riadi ustanoveniami § 21 zákona č. 172/2005 Z. z.
15. Všetky zverejnenia výsledkov Projektu musia obsahovať poznámku s nasledovným znením: „Táto práca bola podporená Agentúrou na podporu výskumu a vývoja na základe Zmluvy č. APVV-21-0478.“ V prípade zverejnenia v anglickom jazyku bude znenie „This work was supported by the Slovak Research and Development Agency under the Contract no. APVV-21-0478.“
16. Prijemca je oprávnený označiť pracovisko, na ktorom sa Projekt rieši, logom poskytovateľa a písomným oznamom v tomto znení: „Na tomto pracovisku sa rieši Projekt podporený Agentúrou na podporu výskumu a vývoja.“
17. Prijemca je povinný každoročne po dobu troch po sebe nasledujúcich rokov predkladať poskytovateľovi monitorovaciu správu o spoločenských a ekonomických prínosoch (dopadoch) výsledkov riešenia Projektu (ďalej aj ako „monitorovacia správa“), a to podľa usmernení poskytovateľa. Prijemca monitorovaciu správu predkladá poskytovateľovi každoročne v lehote určenej poskytovateľom, a to prostredníctvom elektronického

systému poskytovateľa a v jednom vyhotovení, podpísaným štatutárnym zástupcom príjemcu, v listinnej forme.

18. Zmluvné strany sa dohodli, že príjemca je pri riešení Projektu a hospodárení s finančnými prostriedkami povinný riadiť sa Záväznými podmienkami zverejnenými na webovej stránke www.apvv.sk, usmerneniami poskytovateľa, či inými upozoreniami, ktoré poskytovateľ zverejní na svojej webovej stránke www.apvv.sk.
19. Zmluvné strany sa dohodli, že Záväzné podmienky sú záväzné pre obe zmluvné strany dňom účinnosti tejto Zmluvy, iné zverejnené usmernenia, či upozornenia poskytovateľa sa stávajú záväznými pre obe zmluvné strany piatym dňom po dni ich zverejnenia.
20. Zmluvné strany sa dohodli, že poskytovateľ je oprávnený pozastaviť financovanie Projektu, pričom o tomto pozastavení a jeho dôvodoch informuje poskytovateľ príjemcu oznámením s doručenkou. Pozastavenie financovania Projektu nadobúda účinnosť odo dňa nasledujúceho po dni doručenia oznámenia o pozastavení financovania Projektu. Akékoľvek čerpanie finančných prostriedkov po účinnosti oznámenia o pozastavení financovania sa považuje za neoprávnené až do momentu doručenia oznámenia poskytovateľa o ukončení tohto pozastavenia s doručenkou. Počas obdobia, v ktorom bude financovanie Projektu pozastavené, je poskytovateľ oprávnený od príjemcu vyžadovať akékoľvek informácie o Projekte vo forme a lehote, ktorú určí poskytovateľ. Príjemca je povinný poskytovateľovi vyžiadané informácie v stanovenej forme a lehote predložiť.
21. V prípade, že poskytovateľ rozhodne o pokračovaní financovania Projektu, oznámi ukončenie pozastavenia financovania projektu príjemcovi oznámením s doručenkou. S účinnosťou odo dňa nasledujúceho po dni doručenia tohto oznámenia, môže príjemca pokračovať v čerpaní finančných prostriedkov na riešenie projektu. Náklady preukázateľne súvisiace s riešením projektu, vzniknuté od právoplatného pozastavenia financovania projektu po právoplatné rozhodnutie o pokračovaní financovania projektu, je možné následne refundovať.
22. Príjemca je povinný pri vzniku skutočnosti, ktorá vyžaduje zmenu v osobe zodpovedného riešiteľa a/alebo menovite uvedených zamestnancov priamo sa podieľajúcich na riešení Projektu a/alebo počtu hodín menovite uvedeného/ých zamestnanca/ov priamo sa podieľajúceho/ích na riešení Projektu a/alebo navýšenie plánovanej súhrnnej kapacity ostatných zamestnancov podieľajúcich sa na riešení Projektu, a pod. oznámiť túto skutočnosť poskytovateľovi a súčasne predložiť odôvodnenú žiadosť o zmenu. Poskytovateľ posúdi dôvody uvedené v žiadosti a rozhodne o jej schválení alebo neschválení. Požadovanú zmenu môže príjemca realizovať až dňom schválenia jeho žiadosti poskytovateľom.
23. V prípade, ak príjemca v Projekte uvedie v zozname zamestnancov priamo sa podieľajúcich na riešení Projektu plánovaný nový zamestnanec bez špecifikácie osoby (vrátane plánovaných doktorandov, postdoktorandov, a pod.), príjemca je povinný oznámiť vo forme žiadosti jeho identifikačné údaje poskytovateľovi. V prípade, že príjemca neoznámi identifikačné údaje nového zamestnanca v zmysle tohto odseku poskytovateľovi a poskytovateľ túto skutočnosť zistí až na základe predloženej ročnej alebo záverečnej správy, bude sa toto považovať za závažné porušenie zmluvných podmienok v zmysle článku VI. ods. 6 tejto Zmluvy. Poskytovateľ v takomto prípade

neuzná oprávnenosť čerpania nákladov na daného zamestnanca. V prípade, že príjemca oznámi identifikačné údaje nového zamestnanca, môže poskytovateľ udeliť súhlas s účasťou nového zamestnanca na riešení projektu vrátane uznania oprávnenosti čerpania nákladov na daného zamestnanca, avšak až dňom schválenia jeho žiadosti poskytovateľom.

24. Ročná/záverečná správa sú podkladom k posúdeniu účelnosti čerpania finančných prostriedkov. Nedoručenie ročnej/záverečnej správy poskytovateľovi, bude poskytovateľ považovať za neumožnenie vykonania kontroly účelnosti vynaložených prostriedkov zo strany príjemcu. V dôsledku tejto skutočnosti budú všetky finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom na riešenie Projektu v období nezdokumentovanom v ročnej/záverečnej správe považované automaticky za neúčelne čerpané a príjemca bude povinný ich v plnom rozsahu vrátiť.
25. Príjemca je povinný v zmysle zákona č. 315/2016 Z. z. o registri partnerov verejného sektora a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov preukázať zápis do registra partnerov verejného sektora.

VI.

UKONČENIE ZMLUVNÉHO VZŤAHU A SANKCIE

1. Zmluvné strany sa dohodli, že túto Zmluvu je možné ukončiť dohodou zmluvných strán.
2. Zmluvné strany sa dohodli, že poskytovateľ je oprávnený vypovedať túto Zmluvu bez udania dôvodu.
3. Výpovedná lehota je 15 dní a začína plynúť nasledujúci deň po jej doručení príjemcovi.
4. Zmluvné strany sa dohodli, že v prípade, ak príjemca nesplní podmienky tejto Zmluvy alebo poruší ustanovenia tejto Zmluvy, poskytovateľ má právo:
 - a) odstúpiť od tejto Zmluvy z dôvodov uvedených v tejto Zmluve,
 - b) znížiť výšku pridelených finančných prostriedkov na nasledujúci rok oproti schválenému rozpočtu vo výške podľa návrhu rady,
 - c) uplatniť si zmluvnú pokutu.
5. Zmluvné strany sa dohodli, že poskytovateľ je oprávnený z dôvodov závažného porušenia zmluvných podmienok príjemcom a dôvodov v tejto Zmluve uvedených, uložiť mu zmluvne dohodnutú pokutu vo výške 500,- EUR (slovom „päťsto“ EUR) za každé porušenie jednotlivito s výnimkou ustanovení ods. 10 až 12 tohto článku alebo odstúpiť od tejto Zmluvy.
6. Zmluvné strany sa dohodli, že pod závažným porušením zmluvných podmienok sa na účely tejto Zmluvy rozumie najmä:
 - a) príjemca neoznámil poskytovateľovi zmenu osobitného účtu špecifikovaného v článku III. ods. 1 tejto Zmluvy,

- b) príjemca použil finančné prostriedky poskytnuté poskytovateľom v rozpore s článkom III. ods. 9 tejto Zmluvy,
 - c) príjemca na požiadanie nepredložil poskytovateľovi listinné dôkazy, resp. dokumenty, ktoré preukazujú účelovosť a správnosť použitia finančných prostriedkov, čiže konal v rozpore s článkom III. ods. 10 tejto Zmluvy,
 - d) príjemca konal v rozpore s článkom V. ods. 1 a/alebo 2 tejto Zmluvy,
 - e) príjemca poskytovateľovi neoznámil, že povinnosti z tejto Zmluvy mu vyplývajúce nemôže plniť, alebo ich neoznámil včas a riadne, v zmysle článku V. ods. 3 tejto Zmluvy,
 - f) príjemca si nesplnil povinnosť ustanovenú v článku V. ods. 6 tejto Zmluvy v termíne stanovenom poskytovateľom,
 - g) príjemca si nesplnil povinnosť ustanovenú v článku V. ods. 8 tejto Zmluvy v termíne stanovenom poskytovateľom,
 - h) príjemca si nesplnil povinnosť ustanovenú v článku V. ods. 22 tejto Zmluvy,
 - i) príjemca si nesplnil povinnosť ustanovenú v článku V. ods. 23 tejto Zmluvy,
 - j) príjemca si nesplnil povinnosť ustanovenú v článku VII. ods. 2 tejto Zmluvy,
 - k) príjemca si opakovane nesplnil oznamovaciu povinnosť podľa článku VII. ods. 1 tejto Zmluvy; pod opakovaným nesplnením oznamovacej povinnosti sa rozumie aj neoznámenie iných údajov, či skutočností podľa článku VII. ods. 1 tejto Zmluvy než to bolo pri prvom nesplnení tejto povinnosti zo strany príjemcu,
 - l) príjemca nereaguje na písomnú výzvu poskytovateľa v zmysle tejto Zmluvy,
 - m) príjemca nepredložil poskytovateľovi vyžiadané informácie vo forme a v lehote, ktorú určil poskytovateľ, konal v rozpore s článkom V. ods. 20 tejto Zmluvy,
 - n) príjemca neumožnil alebo znemožnil z akéhokoľvek dôvodu vykonanie akejkoľvek kontroly počas trvania zmluvného vzťahu,
 - o) údaje, ktoré príjemca uviedol v Projekte, v tejto Zmluve alebo v čestnom vyhlásení, sú neúplné alebo nepravdivé.
7. Odstúpenie od tejto Zmluvy je účinné dňom jeho doručenia príjemcovi.
8. Poskytovateľ je oprávnený po odstúpení od tejto Zmluvy alebo po ukončení zmluvného vzťahu výpoveďou požadovať od príjemcu vrátenie finančných prostriedkov poskytnutých na riešenie Projektu.
9. V prípade odstúpenia od tejto Zmluvy poskytovateľom alebo vypovedaní Zmluvy z jeho strany, je príjemca povinný vrátiť finančné prostriedky, ktoré príjemca nespotreboval. Týmto nie sú dotknuté ustanovenia všeobecne záväzných predpisov a zákona č. 172/2005 Z. z.
10. Zmluvné strany sa dohodli, že v prípade, ak príjemca v stanovenom rozsahu a lehote nesplní upozornenie (výzvu) poskytovateľa na odstránenie zistených nezrovnalostí alebo neposkytne vysvetlenie k predmetu výzvy, alebo neposkytne toto vysvetlenie v

poskytovateľom stanovený čas a riadne podľa inštrukcií vo výzve, je povinný poskytovateľovi zaplatiť zmluvnú pokutu vo výške 1 000,- EUR (slovom „tisíc“ EUR) za každé porušenie svojej povinnosti osobitne.

11. Zmluvné strany sa dohodli, že v prípade, ak príjemca poskytovateľovi neoznámí riadne a včas zmeny identifikačných údajov, uvedených v záhlaví tejto Zmluvy, resp. akúkoľvek inú zmenu skutočností a právnych pomerov, ktoré majú alebo mohli mať vplyv na práva a záväzky vyplývajúce z tejto Zmluvy v súlade s článkom VII. ods. 1 tejto Zmluvy alebo poskytovateľovi neoznámí zmenu v osobe štatutárneho zástupcu v súlade s článkom VII. ods. 2 tejto Zmluvy, je príjemca povinný zaplatiť poskytovateľovi zmluvnú pokutu vo výške 500,- EUR (slovom „päťsto“ EUR) za každé porušenie svojej povinnosti osobitne.
12. Zmluvné strany sa dohodli, že v prípade, ak príjemca každoročne nepredloží poskytovateľovi monitorovaciu správu o spoločenských a ekonomických prínosoch (dopadoch) výsledkov riešenia Projektu v súlade s článkom V. ods. 17 tejto Zmluvy, je poskytovateľ oprávnený za každé takéto nedodanie monitorovacej správy o spoločenských a ekonomických prínosoch (dopadoch) výsledkov riešenia Projektu uložiť príjemcovi zmluvnú pokutu vo výške 500,- EUR (slovom „päťsto“ EUR).
13. Zaplatením zmluvnej pokuty nie je dotknutá zodpovednosť príjemcu za škodu, ktorú tým poskytovateľovi spôsobí.

VII.

ZÁVEREČNÉ USTANOVENIA

1. Každá zo zmluvných strán sa zaväzuje bez zbytočného odkladu oznámiť druhej zmluvnej strane všetky zmeny identifikačných údajov, uvedených v úvodnej časti tejto Zmluvy, resp. akúkoľvek inú zmenu skutočností a právnych pomerov, ktoré majú alebo by mohli mať vplyv na práva alebo záväzky vyplývajúce z tejto Zmluvy.
2. Príjemca sa zaväzuje v lehote do 3 pracovných dní od zmeny v osobe štatutárneho zástupcu oznámiť písomne túto skutočnosť poskytovateľovi a predložiť mu relevantný doklad preukazujúci túto skutočnosť. Nesplnenie tejto povinnosti zakladá oprávnenie poskytovateľa na odstúpenie od Zmluvy.
3. Príjemca čestne vyhlasuje, že všetky údaje uvedené v Projekte, ako aj všetky údaje uvedené v tejto Zmluve sú pravdivé a úplné.
4. 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.
5. Zmluvné strany berú na vedomie, že zverejnenie tejto Zmluvy a všetkých jej prípadných dodatkov v súlade a v rozsahu podľa zákona č. 211/2000 Z. z. o slobodnom prístupe k informáciám v znení neskorších predpisov, nie je porušením alebo ohrozením obchodného tajomstva.
6. Príjemca je v súlade s aktuálne platnými právnymi predpismi o ochrane osobných údajov povinný chrániť osobné údaje, zachovávať mlčanlivosť o osobných údajoch a o bezpečnostných opatreniach na ich ochranu, využívať osobné údaje iba pre pracovné

Zmluva o poskytnutí prostriedkov
č. APVV-21-0478

potreby, a to v rozsahu zverených oprávnení a bez preukázateľného písomného súhlasu poskytovateľa nesmie osobné údaje zverejňovať, poskytovať, sprístupňovať a vytvárať neautorizované kópie.

7. Prijemca je vo vzťahu k riešiteľom projektu povinný zabezpečiť dodržiavanie Nariadenia Európskeho parlamentu a Rady (EÚ) 2016/679 o ochrane osobných údajov a o voľnom pohybe takýchto údajov (Nariadenie GDPR) a zákona č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov a o zmene a doplnení niektorých zákonov. Prijemca súčasne berie na vedomie, že spracúvanie osobných údajov riešiteľov projektu je zo strany poskytovateľa nevyhnutné na plnenie Zmluvy. Poskytovateľ bude na základe uvedeného právneho základu pre potreby jednoznačnej identifikácie spracúvať osobné údaje o riešiteľoch projektu uvedené v žiadosti o poskytnutie finančných prostriedkov na riešenie projektu.
8. Táto Zmluva nadobúda platnosť dňom podpisu jej písomného vyhotovenia obidvomi zmluvnými stranami.
9. Táto Zmluva nadobúda účinnosť v zmysle § 47a zákona č. 40/1964 Zb. Občianskeho zákonníka v znení neskorších predpisov dňom nasledujúcim po dni jej zverejnenia v zmysle ods. 4 tohto článku.
10. Túto Zmluvu je možné meniť a dopĺňať len formou písomných dodatkov podpísaných obidvomi zmluvnými stranami.
11. Táto Zmluva je vyhotovená v dvoch rovnocenných exemplároch, z ktorých každá zo zmluvných strán obdrží po jednom.
12. Prijemca podpisom tejto Zmluvy prehlasuje a potvrdzuje, že sa oboznámil so Záväznými podmienkami poskytovania finančných prostriedkov a zaväzuje sa nimi riadiť.
13. Zmluvné strany si Zmluvu riadne prečítali, porozumeli jej obsahu a na znak súhlasu s ňou ju slobodne a vážne podpisujú.

V Bratislave dňa

11. 10. 2022

V BRATISLAVE dňa 30. 9. 2022

Stanislav
JUDr.
Agentúra na
výskum a vývoja
podporu

Mydlo

Mg M
Predseda
AXON Neu

Fresser
r. ichál
R&D Services SE
predstavenstva
rosscience

URA NA PODPORU
VÝSKUMU A VÝVOJA
Mý
P.O. BOX 839 04
BRATIS
IČO 2022132563 13

ANNEX 2 PROJEKT

[ÚMYSELNE PONECHANÉ PRÁZDNE]

[NASLEDUJE PODPISOVÁ STRANA]



Obligatory scheme for basic research

Obligatory scheme length is limited to 20 pages

Project title	Longitudinal monitoring of adaptive immunity after SARS-CoV-2 infection and vaccination: markers of immunity
Principal investigator	prof. RNDr. Eva Kontseková, DrSc
Applicant organisation	Axon Neuroscience, R&D Services SE, Dvořákovo nábrežie 10, 811 02 Bratislava
Statutory representative(s)	Mgr. Michal Fresser

1. Timeliness and the scientific nature of aims and objectives, the scientific level and the quality of the project

- Specify the timeliness of the problem solved in the respective field of science and technology from the worldwide point of view including the relevant references to the specialised publications
- Specify the scientific level of the project and the scientific nature of the methodologies used during the project implementation
- Specify the project aims and objectives and the feasibility of your aims and objectives
- Describe the suggested methodology for the project implementation, justify its selection and effectiveness of its use with a view to meeting the declared aims and objectives

Free text:

↓↓↓

- **State-of-the-art, Timeliness of the project**

The outbreak of coronavirus disease (COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV-2) has affected millions of people around the world. SARS-CoV-2 virus was the first reported in Wuhan city, China and is believed to be a transmitted form of an animal coronavirus, which acquired the ability to spread from human to human. The World Health Organization has declared COVID-19 a pandemic on 11th March 2020 (Catanzaro et al., 2020). The rapid spread of SARS-CoV-2 infection has led to the urgent need of vaccines for the prevention of the disease. Currently there are several different types of vaccines such as RNA-based vaccines (mRNA encapsulated in lipid nanoparticles), DNA vaccines, recombinant protein-based vaccines, viral vector-based vaccines, live attenuated vaccines, inactivated virus vaccine, subunit vaccines and peptide-based vaccines (Klasse et al., 2021). Many of them are in the preclinical development, several are at some stage of clinical testing. Multiple strategies have been proposed for SARS-CoV2 preventive vaccines. Most of the clinically relevant vaccines (mRNA, DNA, adenovirus, subunit vaccines) target solely the surface-exposed S glycoprotein (the Spike protein) of SARS-CoV-2. The Spike protein mediates receptor attachment and subsequent fusion of the viral and host cell membranes to facilitate viral entry into the host cell (Song et al., 2004). The strategy is based on the knowledge that antibodies targeting the Spike protein can interfere with its binding to the receptor on host cell, and may block the viral entry (Amanat and Krammer, 2020). Thus, the Spike protein as a major inducer of neutralizing antibodies is believed to be the most promising candidate SARS-CoV-2 vaccine ingredient (Dhama et al., 2020). European Medicines Agency (EMA), based on positive assessment of safety and efficacy, has approved so far two mRNA-based vaccines (developed by Pfizer/BioNTech and Moderna) and two viral-

vector based vaccines (developed by AstraZeneca and Janssen), all exploiting the S protein to induce immunoprotection. (https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/safe-covid-19-vaccines-europeans_en#figures-on-vaccination).

Given the increasing cases of SARS-CoV-2 reinfections and continual virus circulation, it is necessary to analyse comprehensively the adaptive immune response after infection and after vaccination. The essential components of the adaptive immune response comprise B-cells, that produce antibodies and T-cells, that help the antibody production (CD4 T-cells) and that kill virus-infected cells (CD8 T-cells). Each of these three components of adaptive immunity can have a protective role in the control of infection, but their importance in the protection may vary. Thus, it is highly needed to examine the antigen-specific CD4 T-cells, CD8 T-cells and antibodies in the same subjects (Sette and Crotty, 2021).

T-cells play a key role in the development of effective immune response. The presence of specific T-cells has been demonstrated after SARS-CoV-2 infection and vaccination (Sette and Crotty, 2021; Cohen et al., 2021; Klasse et al., 2020). Antigen-specific CD8 T-cells are less abundant than CD4 T-cells (Sekine et al., 2020). CD4 T-cells are multipotent and in SARS-CoV-2 virus protection gain a broad spectrum of helper and effector functions (Sette and Crotty, 2021). First, they provide help to B-cells for antibody production, facilitate their maturation into high-affinity antibodies (follicular helper cells, T_{fh} cells) and help CD8 T-cells proliferation and differentiation into effector cytotoxic cells. Next, CD4 T-cells can differentiate into cells with antiviral activities: Th1 cells gain antiviral activity via IFN- γ production (Braun et al., 2020); CD4-CTL cells have direct cytotoxic activity, secrete granzyme B and perforin and kill the target infected cells (Takeuchi and Saito, 2017).

Currently the protective efficacy of SARS-CoV-2 vaccines is primarily defined by the induction of antibodies, which bind Spike protein. Quantifying antibodies specific to vaccine antigen is often considered a golden grail of vaccine efficacy. But ability of a vaccine to protect is more complex and by far it does not only include antigen-binding antibodies (e.g. Spike protein). It is, at least, necessary to analyse the quality of the induced antibodies, mainly their neutralization capability and affinity (Lambert et al., 2005). Next, there is mounting evidence that, in addition to T-cell and neutralization antibodies, memory B-cells play important role in the control of SARS-CoV-2 infection (Sette and Crotty, 2021; Huang AT et al., 2020; Shrotri M et al., 2021; Cohen et al., 2021; Stephens and McElrath, 2020; Grifoni et al., 2020; Krammer, 2020). Memory B-cells, following appropriate stimulation, differentiate into long-lived memory plasma cells and continually secrete antibodies. Memory plasma cells are a critical component of long-term protective immunity (Slifka et al., 1998; Cohen et al., 2021; Cromer et al., 2021). Long-term protection requires the induction of memory cells capable of rapid and effective reactivation upon subsequent infection and the persistence of vaccine-specific antibodies (Siegrist, 2008). Induction of durable immunity after vaccination is essential not only for the prevention of the disease but also for protection upon SARS-CoV-2 reinfection.

Complex view on the dynamics and phenotype of adaptive immune response to SARS-CoV-2 is key for better understanding of the generation of immune memory, duration of protection and for defining correlates of protection. Deciphering the main features of both arms of immunity (humoral and cellular) is crucial for developing of effective strategies to control the current pandemic. However, which of these components of immune response is optimal marker to assess the correlate of vaccine-induced long-term protection against SARS-CoV-2 infection remains unclear.

- **Scientific level of the project and scientific nature of methodologies**

The CoRespons project will be focused on the longitudinal analysis of immunity induced by vaccination or by SARS-CoV-2 infection. To stop spreading of SARS-CoV-2 infection requires effective long-term immunity. Despite evidence of induction of the immune response after infection or vaccination, reinfections and constant circulation of the virus occur, which poses a global threat to public health. For understanding how these responses translate into long-term protection, the comprehensive quantitative and qualitative longitudinal studies are needed. **The project will longitudinally monitor the evolution of both arms (humoral and cellular) of adaptive immune response in human subjects after SARS-CoV-2 infection and/or after vaccination and provide clues that might help determine essential parameters of effective immunity.**

To analyse entire complexity of the immune response, detection of specific antibodies, their isotypic profile and neutralization capability, determination of different phenotypes of induced immune cells requests the whole spectrum of state-of-the art methodological approaches.

For the assessment of the induced antibodies, including their isotypic profile, ELISA (a standard and widely accepted method for such analysis) will be exploited (Kontseikova et al., 2014). This assay has been used for quantitative determination of antibodies in human fluids including plasma, serum and liquor (Novak et al., 2018, Novak et al., 2021).

The neutralization ability of the induced antibodies will be examined by two different approaches, Spike-ACE2 cell inhibition assay using flow-cytometry and neutralization assay of SARS-CoV-2 Spike-typed pseudovirus. The assays are based on the most recent knowledge of the SARS-CoV-2 virus-receptor interaction. The cell assay detects antibodies that inhibit Spike-ACE2 interaction, the major neutralization mechanism employed by antibodies. On the other hand, the pseudoviral assay will identify inhibitory activity of antibodies affecting the entire process of the viral infection, including Spike-ACE2 interaction, Spike conformational changes, liberation of the fusion peptide and its insertion into cellular membrane, cellular and viral membrane fusion and infection. We have complete expertise for both assays.

Flow cytometry is the leading and broadly accepted tool developed for a comprehensive multicolor immunophenotyping of cells involved in adaptive immune response. This approach facilitates detection of cell surface markers on immune cells, is optimized for analysis of different developmental stages of T-cells and B-cells, including long-lived plasma cells. Long-lived memory plasma cells are source of protective antibodies and durable immunity (Turner et al., 2021). This technology is broadly accepted and used for determination of the SARS-CoV-2 specific memory CD4 T-cells and CD8 T-cells (Cohen et al., 2021, Sete and Crotty 2021). All other technical equipment and scientific procedures are available at our company and mentioned procedures are currently running on our laboratories.

- **Project aims and objectives and the feasibility of aims and objectives**

The general aim of the project is a comprehensive quantitative and qualitative longitudinal analysis of adaptive immunity in adult subjects and in children after infection with SARS-CoV-2 or after vaccination. Our challenge is to define the critical components of adaptive immunity (humoral and cellular), which is needed for developing effective strategies to control and to prevent the viral infection.

The general aim will be fulfilled via achievements of the following research objectives:

- **The longitudinal monitoring of the humoral immune response induced by vaccination and by infection**
 - Analysis of the binding antibodies specific to the Spike protein and /or nucleocapsid protein and their isotypic profile (IgG, IgM and IgA)
 - Analysis of the neutralizing antibodies able to block interaction of Spike protein with ACE2 receptor
- **Development of assay for analysis of memory B-cells induced by vaccination and by infection**
- **The longitudinal monitoring of the cellular immune response induced by vaccination and by infection**
 - Analysis of the levels of memory helper cells (CD4 T-cells), cytotoxic cells (CD8 T-cells) and memory B-cells induced by infection and by vaccination
- **Development of pseudoviral assay for the evaluation of antibodies inhibiting new variants of SARS-CoV-2 with mutations in Spike**
 - Analysis of the neutralizing antibodies able to inhibit possible new mutants of SARS-CoV-2
- **The study of impact of immunodeficiencies on vaccine-induced immune response in children**

Feasibility of the aims and objectives

The proposed project will exploit state-of-the-art technologies with the aim to obtain the complex picture about the immune response to virus infection and vaccination. For the **monitoring of the antibodies specific to the virus proteins**, the Spike protein of SARS-CoV-2 and nucleocapsid protein will be used as a binding target of induced antibodies. The production and purification of recombinant proteins is one of the routine techniques in our laboratories. The assay for monitoring of antibody levels in plasma has already been developed (Kontseikova et al., 2014) and used to evaluate the antibody response in recent clinical vaccine trials (Novak et al., 2017; Novak et al., 2018, Novak et al., 2021). Thus, our scientific team has many years of experience in analyzing the immune response after vaccination.

For the **determination of the neutralizing antibodies** we will exploit S-ACE2 cell inhibition assay. The assay was previously developed, established and used for examination of neutralization activity of monoclonal antibodies specific to RBD of SARS-CoV-2 (Kovacech et al., 2021).

Since the SARS-CoV-2 is prone to high mutagenesis rate and generation of novel virus variants, we will develop a **flexible platform for determination of capacity of antibodies to neutralize new virus variants**. The flexibility of assay will be based on the fast generation of novel mutants of spike gene via site directed mutagenesis followed by transient triple transfection of HEK 293T/17 with the plasmids bearing the genes coding of viral Gag-Pol genes and luciferase gene as a reporter. The novel variants of pseudoviral particles (PVPs) will be subsequently collected, titrated and prepared for the use in the cellular assay. This procedure will allow us to promptly prepare novel S-typed PVPs for eventually newly appearing Sars-CoV-19 variants in the future. We consider this ability as one of the important features of our project. The aim will be achieved via fast preparation of mutated Spike followed by triple transfection of HEK cells.

The assay for **determination of the SARS-CoV-2 spike-specific memory CD4-T cells and CD8-T cells** was previously established and validated. This method, FASCI (Svahn et al., 2003), was successfully used for monitoring safety of a vaccine (AADvac1) in a recent clinical trial for treatment of non-fluent variant Primary Progressive Aphasia (nfvPPA). We have already established initial techniques needed for the **assay to quantify memory B-cells** specific to SARS-CoV-2 spike protein. The feasibility of our aim and objectives can be documented by the fact, that we have all equipment we need to perform the proposed analyses/experiments, the required infrastructure and technical competence. Moreover, members of the research team possess know-how and expertise necessary to conduct the experiments smoothly, thus we are confident that goals set in proposed project are feasible.

- **The methodology for the project implementation, its justification and effectiveness**

Several aspects of immune response in each time point of longitudinal study will be assessed:

- a) Humoral immune response - isotypes IgG, IgA and IgM (analysis of titer of antibodies)
- b) Functional properties of induced antibodies - neutralization antibodies - capability to inhibit binding of Spike protein to ACE2 receptor; capability to inhibit new variants of SARS-CoV-2 with mutations in Spike
- c) Cellular immune response - based on determination of Spike specific memory T- and B-cells

Methodology involves several basic, well established and broadly accepted methods.

Longitudinal analysis of the binding antibodies induced by infection and by vaccination

Infection or vaccination usually induces broad spectrum of antibodies with different isotypes, affinities or binding activity. We plan to analyse primary (IgM) and secondary (IgG, IgA) antibody isotypes, which are important from the view of viral infection and protection against infection. The effective antibody protection is usually dependent on high-affinity antibodies (Lambert et al., 2005). Thus, it is important to examine the magnitude of mature (high-affinity) antibodies represented by IgG and IgA isotypes. For longitudinal determination of the levels of antibodies that bind to specific epitopes on Spike protein and/or nucleocapsid protein (samples after viral infection) an indirect ELISA, scientifically widely accepted method will be used (Kontseikova et al., 2014; Favresse et al., 2021). Plasma samples after vaccination will

be analysed for specific reactivity to Spike protein only (Spike protein is an active ingredient of administered vaccines), samples of patients after viral infection will be analysed for binding to Spike protein and for binding to nucleocapsid protein. This technique was already established, validated and used to evaluate the antibody response in recent clinical vaccine trials (Novak et al., 2017; Novak et al., 2018; Novak et al., 2021).

Longitudinal analysis of the neutralizing antibodies induced by infection and by vaccination

The amount of induced neutralizing antibodies, their quality and durability are crucial for the immune protection against the SARS-CoV-2 (Cromer et al., 2021). The dynamics of the levels of neutralization antibodies inhibiting Spike-ACE2 interaction will be analysed using HEK293T/17-hACE2 cells stably expressing the ACE2 receptor. Neutralizing antibodies will prevent the interaction of the recombinant Spike protein with the cell surface bound ACE2. This method was already established (Kovacech et al., 2021). The degree of neutralization will be expressed as a titre. Similar assays based on blocking coronavirus entry into host cells were used in studies of Wang (2008) and Hoffmann (2020).

Next approach will monitor the ability of antibodies to neutralize pseudoviral particles (PVPs pseudotyped with newly appearing SARS-CoV-2 Spike variants). Methods based on neutralization of pseudoviral particles (PVPs) using antibodies are broadly accepted and used by scientific community (Koenig et al., 2021; Zost et al., 2020; Baum et al., 2020). PVPs will be prepared in human embryonic kidney cells HEK-293T/17 (ATCC, Cat. no.: CRL-11268) using modified HIV virus with deleted genes required for RNA metabolism, replication, infection and containing the luciferase gene (Millet et al., 2019; He et al., 1995; Landau et al., 1991). The mutated Spike protein of SARS-CoV-2, expressed exogenously, will be incorporated into the pseudoviral particle membrane (pseudotyping) and drive the infection of ACE2-expressing cells. The infected cells will produce luciferase that can be easily measured. To test the neutralization ability of plasma antibodies we will use HEK293T recipient cells stably expressing ACE2. The testing procedure will be adapted according to Nie et al. published in Nature protocols (2020).

Monitoring of the cellular immunity (memory CD4-T cells, CD8-T cells and B-cells) induced by infection and by vaccination

The cellular immune response will be focused on the quantification of the memory T-cells (helper CD4- and cytotoxic CD8-lymphocytes) and memory B-cells. Cell response profile after vaccination or infection will be monitored longitudinally with the aim to assess kinetics and durability of immune memory. For study of vaccine and or infection activated immune cells, we will use a multicolor flow cytometry, which is currently widely accepted technique for the study of T-cell and B-cell biology (Cohen et al., 2021). The flow cytometry allows to determine the phenotype of immune cells based on the set of surface protein markers (mostly proteins from cluster of differentiation) that are unique for each immune cell type and even stage of development or functional specification. The FASCIA method, which we will use for detection of antigen-specific T-cells is well established and can be easily adjusted for variety of antigens (Svahn et al., 2003). The method is very robust and it is independent from protein activation markers, so there is very little false negative activated cells when using the method.

There are several methods described for detection of memory B-cells, however they are usually very sensitive to proper execution, quantity of the collected blood, detected B-cells are not available for downstream analyses or are limited to certain antigens (Boonyaratanakornkit and Taylor, 2019; Terlutter et al., 2018). We will combine and adapt existing methods to establish a robust, semi-high throughput, easy-to-perform method for detection of the Spike protein specific B-cells from the whole blood. This will ensure reproducible execution of the assay within a routine testing throughout the entire project.

2. Original character of the project and conceptions of the project implementation

- Specify the originality of the project
- Describe the suggested conceptions of the project implementation and formulate the scientific hypothesis
- Specify the importance of preliminary results, relation of the suggested solution and own published results

Free text:

↓↓↓

- **Originality of the project**

The originality of the project lies in the complex view of the immune response to vaccination or to infection by SARS-CoV-2. During the last year, several studies on immune response against SARS-CoV-2 have been published. So far, most of these studies focused on humoral antibody response, but little is known about the corresponding cellular response. The link between both arms of the immune response to this pathogen has not been described sufficiently. Therefore, the **mechanisms of immune memory, duration of protection and correlates of protection are poorly understood for SARS-CoV-2 virus**. Furthermore, little is known how vaccines fare in immunocompromised children, whether they induce reliable immune protection or not. **Deciphering the main features of both arms of immunity in parallel (humoral and cellular) will help to answer these questions and will be instrumental for developing effective strategies to control the current pandemic and also other current and future infectious diseases.**

This comprehensive view on immune response may help to define the key players for protection, may reveal what is necessary and sufficient for protection, and in the end, may offer a clue for improving the vaccines design. We believe by the solving the proposed project we can decipher some (surrogate) markers of SARS-CoV-2 immunity.

Proposed project will address following issues:

- to what degree it is possible to induce long-term immune memory using current vaccines;
- to what degree does the quality of immune memory (CD4 T-cells, CD8 T-cells, B-cells) induced by vaccines compare to immune memory induced by natural infection;
- whether the protection induced by vaccination is sufficient to prevent the viral transmission or only reduces the severity of the disease;
- whether there is a difference in quality of immune response between vaccines (e.g. Pfizer/BioNTech, Moderna, Astra Zeneca);
- whether there is a difference in the immune response in children and adults; how immunodeficiencies in children influence the quality of humoral and cellular immune response;
- how does immunosenescence influence the quality of immune response and whether current vaccines are suitable for the elderly; what are the determining factors of vaccine efficacy in immunosenescence;
- whether there is need for an additional dose (continual boosting?) with the current vaccines or rather next-generation vaccines (e.g. more immunogenic vaccines inducing stronger neutralization antibodies attacking strategic virus site, inducing durable immunity);
- whether currently used vaccines can protect against new variants of SARS-CoV-2;

- **Conception of the project implementation and scientific hypothesis**

The project proposal is focused on comprehensive longitudinal analysis of immunity induced by vaccination or by SARS-CoV-2 infection.

Study of immune response will involve vaccinated subjects and subjects after SARS-CoV-2 infection (positive PCR test). Over the course of the project, a cohort of ~ 600 subjects will be enrolled. Cohort will include ~ 500 vaccinated and SARS-CoV-2 positive adult subjects (≥20 years), and ~ 100 vaccinated children (12-18 years). The cohort of children will involve healthy children and children suffering from primary or secondary immunodeficiencies. The proposed cohort of ~ 600 subjects will be divided into three groups: I. vaccinated adults; II. adults after SARS-CoV-2 infection; III: vaccinated children. Written informed consent (approved by the Ethics Committee) will be obtained from each participant involved in the study.

We plan to collect blood samples over 18 months at several time points after infection or after vaccination. Peripheral blood samples will be collected in vaccinated adult participants starting at approximately 3 weeks (W) after the first vaccine dose, 1 week after the second dose, and at 1, 3, 6, 12 and 18 months (M) thereafter. Adult subjects after SARS-CoV-2

infection (with positive PCR test) will provide blood for analysis at 1, 3, 6, 12 and 18 months post symptom onset. Juvenile patients will provide the blood at two time points: 1 and 6 months after the second dose of vaccine (Fig. 1: schematic illustration of the project concept).

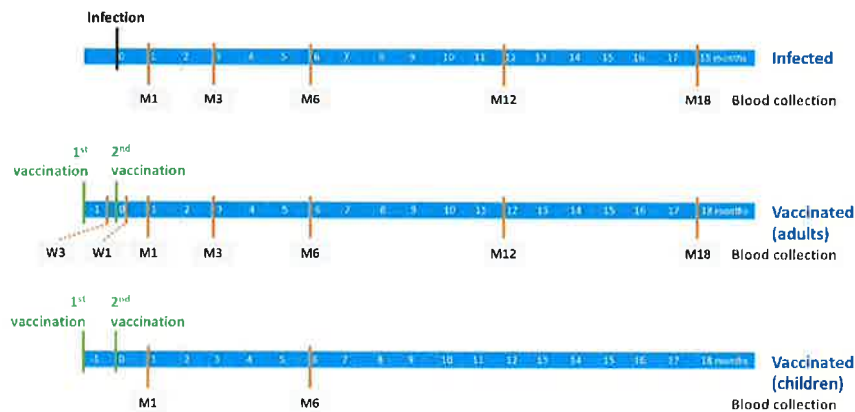


Fig. 1: Project concept and blood collection timing. *Several aspects of immune response will be assessed in each time point:*

- Humoral immune response - isotypes IgG, IgA and IgM (analysis of titer of antibodies)*
- Functional properties of induced antibodies - neutralization antibodies - capability to inhibit binding of Spike protein to ACE2 receptor; capability to inhibit new variants of SARS-CoV-2 with mutations in Spike*
- Cellular immune response - based on determination of Spike specific memory T- and B-cells*

- **The scientific hypothesis**

The longitudinal, comprehensive analysis of the immune response induced by vaccination and natural SARS-CoV-2 infection will allow to define the key players of adaptive immunity which are critical to control and to prevent the viral infection. We assume that the identification of determining factor(s)/surrogate markers of efficacy may offer a clue for improving the current vaccines design or for the development of next-generation vaccines. Understanding of what supports or limits vaccine efficacy under special circumstances (the elderly or the immunosuppressed) will make sense in the tailoring of vaccines for these vulnerable populations.

- **Preliminary results**

Our research group is involved in investigation of immune response induced by vaccination for many years (Kontseikova et al., 2014; Novak et al., 2017; Novak et al., 2018, Novak et al., 2021). We exploited our experience in an ongoing study to analyse the immunity against SARS-CoV-2 after vaccination or after a natural virus infection. The study was approved by the Ethics Committees. Written informed consents were obtained from each participant prior to sampling.

Our preliminary results include the analysis of individuals who received one of the vaccines (Pfizer/BioNTech, Moderna or Astra Zeneca) and individuals after SARS-CoV-2 infection. We collected peripheral blood samples at time points indicated in the scheme above (Fig.1). At each time point we assessed several aspects of immune response (quantitative and qualitative antibody kinetics, memory CD4 T-cells).

The quantity (titer) of IgG antibodies binding Spike protein was determined using indirect ELISA (Fig. 2). Analysis revealed high immunogenicity of tested vaccines (preliminary responder rate 100%). However preliminary data show, that Astra Zeneca vaccine induces lower levels of Spike-specific antibodies relative to Pfizer/BioNTech and Moderna (Fig.2). IgG antibodies to Spike protein persisted in all responders up to 3 months (Moderna, Astra Zeneca) or up to 6 months (Pfizer/BioNTech). The levels of antibodies gradually decline over time in all tested vaccinees. The levels of antibodies induced by natural viral infection was comparable to the levels of antibodies induced by Astra Zeneca vaccine.

The quality of induced antibodies was expressed as the capability of antibodies to block (to neutralize) the binding of Spike protein to ACE2 receptor. Our results showed that tested vaccines as well as viral infection induced antibodies with neutralization activity. The titer of neutralizing antibodies was evidently lower compared to the titer of binding antibodies.

However, we suppose that antibodies that bind the Spike protein but do not neutralize SARS-CoV-2 are still helpful in immune control of the infection.

CD4 T-cells are multipotent and in SARS-CoV-2 virus protection gain a broad spectrum of helper and effector functions. They are critical for development of high-affinity antibodies and for anti-viral activities. Thus, we focused on CD4 T-cell response induced by vaccines and by infection. The analysis of cellular immune response was based on determination of Spike specific memory CD4 T-cells. The highest increase of Spike-specific CD4 T-cells was observed a week to month after the second vaccine dose (Pfizer/BioNTech and Moderna) and then their numbers gradually declined. The Astra Zeneca vaccine induced the highest levels of CD4 T-cells three weeks after first dose. Our results showed relatively stable levels of antigen-specific CD4 T-cells induced by infection over time.

In the present project proposal we will continue with the longitudinal analysis of adaptive immunity induced by vaccination or by viral infection. The method approaches are similar to those we have used in this preliminary analysis.

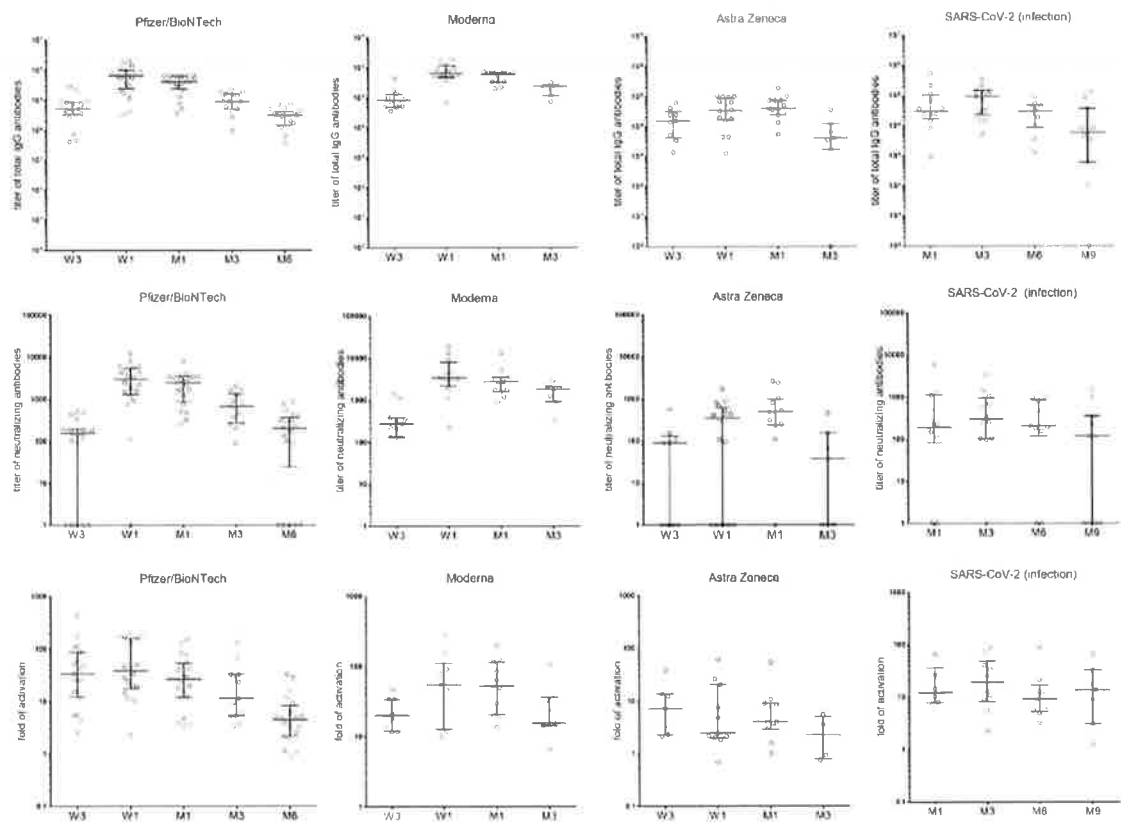


Fig. 2. Kinetics of adaptive immune response induced by vaccination (Pfizer/BioNTech, Moderna and Astra Zeneca) and by natural SARS-CoV-2 infection; (W3-three weeks after first dose; W1- one week after second dose; M1- one month after second dose; M3 - three months after second dose; M6 - six months after second dose). Fold of activation in cellular immune response means the fold of activated antigen-specific memory CD4 T-cells compared to the background of non-stimulated cells.

3. The structure of the project, the quality of preparation, the logical interconnection of the project procedures

- Specify the timetable for the project implementation taking into account the logical interconnection of the procedures and meeting the declared aims and objectives
- Explain the adequacy of the used methodology
- Explain the adequacy of the proposed project budget according to financial demands of accomplishing project goals
- Provide the timetable of the project implementation and for achieving the set aims and objectives

Free text:

↓↓↓

- **Timetable of the project implementation**

1. The longitudinal monitoring of the humoral immune response induced by vaccination and by infection

07/2022-01/2025

Blood samples collection for immune response analysis (adult subjects after vaccination and after SARS-CoV-2 infection)

07/2022-03/2025

Longitudinal blood samples analysis:

Humoral immune response (determination of binding antibodies and their isotype profile - IgG, IgA and IgM)

Functional properties of induced antibodies - neutralization antibodies - capability of antibodies to inhibit binding of Spike protein to ACE2 receptor

2. Development of assay for analysis of memory B-cells induced by vaccination and by infection

07/2022-03/2023

Development of assay for the analysis of memory B-cells induced by vaccination or infection (specific to Spike protein)

Validation of assay for the analysis of memory B-cells

3. The longitudinal monitoring of the cellular immune response induced by vaccination and by infection

07/2022-01/2025

Longitudinal analysis of memory T-cells -determination of Spike-specific T-cells (CD4 T-cells, CD8 T-cells)

Longitudinal analysis of memory B-cells induced by vaccination or infection (specific to Spike protein) using newly developed assay

4. Development of pseudoviral assay for the evaluation of antibodies inhibiting new variants of SARS-CoV-2 with mutations in Spike

07/2022-06/2023

Development of pseudovirus assay for evaluation of ability of antibodies to inhibit possible new mutated variants of SARS-CoV-2

Validation of pseudovirus assay

07/2023-03/2025

Longitudinal analysis of antibodies with capability to inhibit possible new mutated variants of SARS-CoV-2 using newly developed pseudovirus assay

5. The study of impact of immunodeficiencies on vaccine induced immune response in children

07/2022-01/2025

Blood samples collection for immune response analysis in healthy children and children suffering of primary or secondary immunodeficiencies after vaccination

07/2022-03/2025

Longitudinal blood samples analysis:

Humoral immune response (determination of binding antibodies and their isotype profile - IgG, IgA and IgM)

Functional properties of induced antibodies - neutralization antibodies - capability of antibodies to inhibit binding of Spike protein to ACE2 receptor

Cellular immune response - determination of Spike specific memory T-cells (CD4 T-cells, CD8 T-cells and memory B-cells)

6. Data analysis

02/2025-06/2025

Data analysis, summarisation of results, writing the paper

- **The adequacy of the used methodology**

In the project, we employ the latest analytical methods, belonging to the immunological, immunochemical and molecular procedures, which are generally accepted by the recent scientific standards. The sampling of blood/plasma will be performed consistently by approved procedure. The blood collections will be carried out according recommended methods with the aim to preserve the quality of immune blood cells and antibodies in the sample.

Analysis of binding antibodies: the magnitude of vaccine/virus induced antibodies, which bind viral spike protein and/or nucleocapsid protein will be analysed by indirect ELISA. The recombinant Spike protein will be used as a solid phase antigen, produced in human cell line Expi293 and purified from cell media using FPLC. Plasma (primary antibodies) will be used in three-fold serial dilutions. Three different isotypes (IgM, IgG and IgA) of generated antibodies will be determined using anti-human subclass-specific secondary antibodies (anti-IgG, anti-IgM and anti-IgA). The amount of detected antibodies will be expressed as a titer (the highest dilution capable of giving a positive test result).

Analysis of neutralizing antibodies: the quality of generated antibodies (functional properties of antibodies) will be defined as their capability to neutralize (inhibit) the virus. For this we will use cells overexpressing ACE2 (Spike-ACE2 cell inhibition assay), the protein used by the virus for attaching to the host cell. Labelled Spike protein (Alexa FluorTM546) will be preincubated with tested plasma (three-fold serial dilutions) and will be added to HEK 293T/17-hACE2. After incubation, Spike protein internalization by flow cytometry will be analysed (Fig. 3A).

Next approach will monitor the ability of antibodies to neutralize pseudoviral particles (PVPs pseudotyped with newly appearing SARS-CoV-2 Spike variants) and HEK293T recipient cells stably expressing ACE2 as a receptor for SARS-CoV-2. The testing procedure will be adapted according to Nie et al. published in Nature protocols (2020). The serially diluted plasma will be mixed with a defined concentration (defined by a titration test) of Spike-PVPs. After incubation, the mix will be added to the recipient cells (HEK293/17-hACE2). After 48 hrs of incubation the luciferase activity will be measured in the cell extract using a luminometer (Fluoroskan Ascent[®] FL, Labsystems) and half maximal effective concentration will be calculated for the measured plasma antibodies (Fig. 3B).

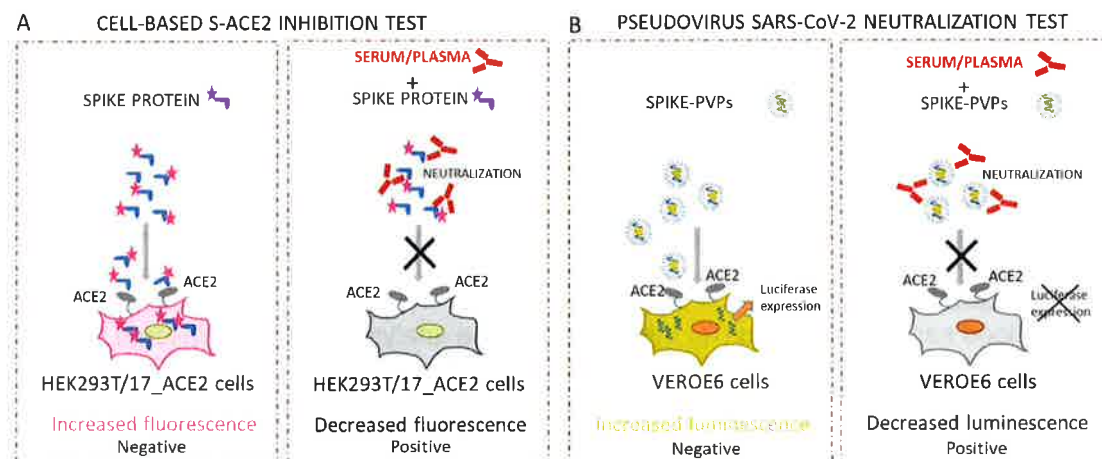


Fig. 3 A,B: Schematic illustration of neutralization assays

Development of experimental platform for generation of PVPs with newly appearing SARS-CoV-2 Spike variants: since the SARS-CoV-2 is prone to high mutagenesis rate and generation of novel virus variants we will develop a flexible platform for assessment of capacity of antibodies to neutralize new virus variants. The vector "HIV-1 NL4-3 ΔEnv Vpr Luciferase Reporter Vector (pNL4-3.Luc.R-E-)" for generation of pseudoviral particles will be used. We will combine the vector with plasmid containing mutated spike gene

in HEK cells co-transfection experiments. All the experiments will be performed in BSL2 laboratory under the strict safety measures.

Analysis of cellular immune response: antigen-specific memory T-cells (CD4 and CD8) and B-cells will be enumerated using flow cytometry. Fresh whole blood will be incubated with positive and negative control stimulants and with Spike protein of SARS-CoV2 virus. Then activated cells transformed into blasts will be detected based on the change of their size. Detected antigen-specific T-cells will be further immunophenotyped using three basic markers: CD4 for helper T-cells, CD8 for cytotoxic T-cells and CD45RO for memory T-cells (Fig. 4). We will be able to measure sufficient number of samples with acceptable budget using this approach.

To detect another important component of cellular immune memory, we will develop and validate a method for detection of antigen-specific memory B-cells. Memory B-cells are defined as CD3 negative (for exclusion of T-cells), CD19 and CD20 positive lymphocytes, which do not express IgD (IgD⁻), but express any other Ig class, CD27 and intermediate levels of CD38 and CD24. Memory B-cells are very low abundant in the blood thus their detection is not a trivial assay. When detected by flow cytometry, memory B cells are hidden within the dense noise of very abundant T-cells. This can be overcome by enrichment of the sample for B-cells using cell sorter. Memory B cells will be sorted using FACS Melody sorter (BD) and they will be tested for specificity to Spike protein of SARS-CoV2 virus using combination of early and late activation markers and markers for developmental stages of B-cell lineage. Taking into account their low abundance, much larger volume of the blood will be needed for detection of memory B cells compared to detection of antigen-specific memory T-cells, the method will be more costly and time-consuming. Nevertheless, analysis of memory B-cells is necessary for understanding how cellular immune memory is forming and persisting, especially now in hard pandemic times.

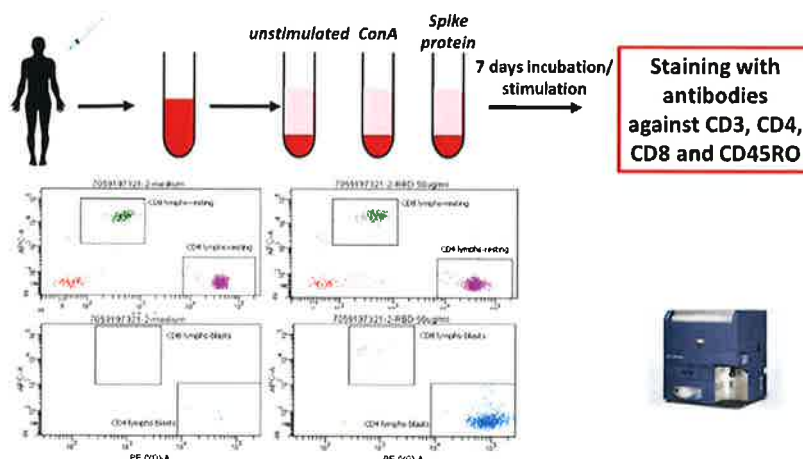


Fig. 4. Schematic illustration of T-cell determination

- **Adequacy of the proposed budget**

Allocation for consumables: The budget allocated for consumables (total 121100 Eur) is sufficient for all planned experiments: material for cultivation cells (culture dishes, cell culture plates, tips, culture media, sera, antibiotics, supplements for cell cultures, sterilizing filters); material for ELISA (microtiter plates, tips, plastic pipettes, tubes, HRP-conjugated secondary anti-human antibodies, enzyme substrate, Tween20, other chemicals); material for flow cytometry (labeled antibodies - anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD45RO, anti-CD19, anti-CD20, anti-CD27, anti-CD38, anti-IgD tubes, other chemicals); reagents for molecular biology and biochemistry (plasmid vectors, lipofectamine, luciferase assay reagents and luciferin substrate); material for production and purification of proteins; cleaning preparations and preparations for sterilization, gauze, laboratory wipes, protective equipment, gloves, masks, etc.

CoRespons project will be continuation of the ongoing project with the common goal, thus we sure that the allocated amount would be sufficient to achieve all experimental tasks.

Allocation for services: 3500 Eur is needed for servicing and calibration of the Flow cytometer.

Labour costs: these are intended as wages for researchers, in full compliance with the rules of APVV. Labour costs are the 48 864 Eur in total for the entire period of the project. Social and health insurance - were calculated in the amount of 25,91% of wages (12 665 Eur). Wage costs included in the budget represent 7% of the real costs of the project for each researchers.

Publication cost: publication of results in high-impacted CC journals with open access is necessary to make our research worldwide available. Publication fees will be also covered through cost allocated for dissemination activities (indirect costs). Communication (telephone and post), overhead costs and other unpredictable costs related to CoRespons will be covered through indirect costs. Other expenses are planned based on our experience in similar type of projects. The total budget is distributed precisely during per the financial requirement of each year.

- Timetable of the project implementation**

Scientific objectives	Start-End
The longitudinal monitoring of the humoral immune response induced by vaccination and by infection	07/2022-03/2025
Blood samples collection for immune response analysis (adult subjects after vaccination and after SARS-CoV-2 infection)	07/2022-01/2025
Humoral immune response (determination of binding antibodies and their isotype profile - IgG, IgA and IgM)	07/2022-03/2025
Analysis of neutralization antibodies – determination of antibodies inhibiting Spike protein - ACE2 interaction	07/2022-03/2025
Development of assay for analysis of memory B-cells induced by vaccination and by infection	07/2022-03/2023
Development of assay for the analysis of Spike specific memory B-cells	07/2022-01/2023
Validation of assay for the analysis of memory B-cells	01/2023-03/2023
The longitudinal monitoring of the cellular immune response induced by vaccination and by infection	07/2022-01/2025
Cellular immune response-determination of Spike-specific T-cells (CD4 T-cells, CD8 T-cells)	07/2022-01/2025
Cellular immune response-determination of Spike-specific memory B-cells induced by vaccination or infection	03/2023-01/2025
Development of pseudoviral assay for the evaluation of antibodies inhibiting new variants of SARS-CoV-2 with mutations in Spike	07/2022-06/2023
Development of pseudovirus assay for evaluation of ability of antibodies to inhibit possible new mutated variants of SARS-CoV-2	07/2022-03/2023
Validation of pseudovirus assay	03/2022-06/2023
Analysis of antibodies with capability to inhibit possible new mutated variants of SARS-CoV-2	07/2023-03/2025
The study of impact of immunodeficiencies on vaccine induced immune response in children	07/2022-03/2025
Blood samples collection for immune response analysis in healthy children and children suffering of primary or secondary immunodeficiencies after vaccination	07/2022-01/2025
Humoral immune response (determination of binding antibodies and their isotype profile - IgG, IgA and IgM)	07/2022-03/2025
Analysis of neutralization antibodies – determination of antibodies inhibiting Spike protein - ACE2 interaction	07/2022-03/2025
Cellular immune response - determination of Spike specific memory T-cells (CD4 T-cells, CD8 T-cells and memory B-cells)	07/2022-01/2025 (T cells) 03/2023-01/2025 (B cells)
Data analysis	02/2025-06/2025
Data analysis, summarization of results, writing the paper	02/2025-06/2025

3. Professional qualifications of the principal investigator (in the context of the data specified in the Application, Section VV-A4)

- Specify no more than 5 the most important scientific outputs of the principal investigator during the last 5 years, indicate their importance at both the national and international levels
- Specify 3 the most important projects implemented by the principal investigator over the last 5 years, regarding to the importance of the project outputs in both national and international context
- Specify the personality of the principal investigator in the respective field of the basic research (in the context of scientific, as well as scientific and pedagogical outputs) at the worldwide level and/or in the European Research Area, as the case may be

Free text:

↓↓↓

- **Five scientific outputs of PI, their importance at national and international level**
1. Novak P, Schmidt R, Kontseková E, Zilka N, Kovacech B, Skrabana R, Vince-Kazmerova Z, Katina S, Fialova L, Prcina M, Parrak V, Dal-Bianco P, Brunner M, Staffen W, Rainer M, Ondrus M, Ropele S, Smisek M, Sivak R, Winblad B, Novak M. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *Lancet Neurol*. 2017 Feb;16(2):123-134.
 - *the paper describes the results (focused on immunogenicity and safety) of phase I clinical trial of an active monoepitope vaccine AADvac 1 against neurofibrillary tau proteins in Alzheimer's disease*
 2. Novak P, Schmidt R, Kontseková E, Kovacech B, Smolek T, Katina S, Fialova L, Prcina M, Parrak V, Dal-Bianco P, Brunner M, Staffen W, Rainer M, Ondrus M, Ropele S, Smisek M, Sivak R, Zilka N, Winblad B, Novak M. FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther*. 2018 Oct 24;10(1):108.
 - *the paper presents the results of a 72 weeks of follow-up study of an active monoepitope vaccine AADvac1 against Alzheimer's disease*
 3. Jadhav S, Avila J, Schöll M, Kovacs GG, Kövari E, Skrabana R, Evans LD, Kontseková E, Malawska B, de Silva R, Buee L, Zilka N. A walk through tau therapeutic strategies. *Acta Neuropathol Commun*. 2019 Feb 15;7(1):22.
 - *the article review describes new tau therapeutics (inhibition of protein kinases, inhibition of tau aggregation, tau silencing by antisense oligonucleotides, passive and active immunotherapy) with offer a new hope for the treatment of many fatal human tauopathies.*
 4. Zilkova, M., Nolle, A., Kovacech, B., Kontseková, E., Weisova, P., Filipcik, P., Skrabana, R., Prcina, M., Hromadka, T., Cehlar, O., Paulikova Rolkova, G., 1, Maderova, D., Novak, M., Zilka, N. Hoozemans, JJM. Humanized tau antibodies promote tau uptake by human microglia without any increase of inflammation. *Acta Neuropathol Commun* 2020, 8:74.
 - *the paper describes the mode of action of humanized antibody specific to pathological tau; the antibody accelerates uptake of pathological tau by human primary microglia*
 5. Novak P, Kovacech B, Katina S, Schmidt R, Scheltens P, Kontseková E, Ropele S, Fialova L, Kramberger M, Paulenka-Ivanovova N, Smisek M, Hanes J, Stevens E, Kovac A, Sutovsky S, Parrak V, Koson P, Prcina M, Galba J, Cente M, Hromadka T, Filipcik P, Piestansky J, Samcova M, Prenn-Gologranc C, Sivak R, Froelich L,

Fresser M, Rakusa M, Harrison J, Hort J, Otto M, Tosun D, Ondrus M, Winblad B, Novak M and Zilka N. ADAMANT: a placebo-controlled randomized phase 2 study of AADvac1, an active immunotherapy against pathological tau in Alzheimer's disease. Nature Aging 2021,1: 521

- *the paper presents the results of ADAMANT, a 24-month phase 2 trial of AADvac1, an active peptide vaccine designed to target pathological tau in Alzheimer's disease*

- **Three important projects implemented by PI over the last 5 years**

1. Name of the project: Study of functional bio-implants and stem cells for CNS regeneration
The grants scheme: APVV-15-0613
The implementation period: 01.07.2016 – 31.08.2020
The project budget: 239 982,- eur
The position of principal investigator: co-investigator
-the project deals with the influence of several post-traumatic factors, especially inflammatory and trophic processes in spinal cord injury
2. Name of the project: Development of therapeutic biomolecules blocking SARS-CoV-2 infection
The grants scheme: APVV-PP-COVID-20-0044
The implementation period: 09/2020 – 12/2021
The project budget: 399 909,- eur
The position of principal investigator: principal investigator
- *the aim of the project is to develop single-domain antibodies useful to block the interaction of spike protein and ACE2*
3. Name of the project: Neuro-glia cell-based model for inter-neuronal spread of tau pathology
The grants scheme: APVV-20-0585
The implementation period: 07/2021 - 06/2025
The project budget: 244 016,- eur
The position of principal investigator: co investigator
- *the aim of the project is development of neuro-glial cell model suitable for study of spreading of tau pathology in human brain affected of neurodegeneration*

- **Personality of the principal investigator**

Scientific and research work of Eva Kontseková has for many years focused on the preparation and use of monoclonal antibodies as sensitive immunological probes in structural-functional analyses of a wide range of proteins. She has acquired skills in the techniques of immunology, immunochemistry, molecular and cell biology. She has expertise in the field of vaccines development and immunotherapy. She has developed antibodies against unique tau epitopes, which led to uncover therapeutic and diagnostic targets for diagnosis and immunotherapy in Alzheimer's disease. She was actively involved in development of vaccine against Alzheimer's disease, which successfully underwent the clinical trial phase II. At present, her work is dedicated on the understanding of the neuro-immune mechanisms, which play an ever more important role in the origin and development of Alzheimer's disease and other neurodegenerations. So far she has published 73 peer-reviewed papers. Her scientific publications have been cited 950 times (H index – 17). She was the principal investigator of 5 research projects funded by national agencies VEGA and APVV. During the period 1997-2010, she was a lecturer at the Comenius University in Bratislava, with a focus on immunology. During this period she has published two university textbooks (Immunology - E. Kontseková, P. Kontsek Publishing House UK in Bratislava, 2004, Basics of Special Immunology - E. Kontseková, P. Kontsek Publishing House UK in Bratislava, 2006) and a chapter in the book (Encyclopedia of biology, 1st ed. - Bratislava: Media Trade, Slovak pedagogical publishing house ISBN 80-08-02808-4). She has supervised PhD work of 9 PhD students, which successfully defended their doctoral theses.

4. Professional qualifications of the research team

- Describe the competence of the participating research organisations with regard to the submitted project according to the main role each organisation implements in the project
- Describe the competence of individual researchers for the solution of the submitted project and fundamental tasks during the project implementation; (this does not concern the project manager)
- Describe the manner of co-operation of researchers and their mutual complementarity and substitutability during the project implementation
- Describe instruments, equipment and personnel infrastructure of the workplaces participating in the project implementation
- Describe the level of engagement of young researchers up to 35 years including postgraduate students from the respective field of research and development in the project implementation

Free text:

↓↓↓

- **Competence of the participating research organizations**

- AXON Neuroscience R&D Services SE**

AXON is a pioneer biotech company in the development of innovative therapeutic and prophylactic vaccines against human diseases. The company is one of the world leaders in the development of modern immunotherapeutics for the treatment and prevention of dementia. In 2010, it began developing the first therapeutic vaccine against Alzheimer's disease - AADvac1. (<https://www.alzforum.org/therapeutics/aadvac1>). AXON conducted clinical development of AADvac1, and is currently preparing a protocol for the third phase of a clinical trial. The company successfully conducted the first phase of a clinical trial in patients with Alzheimer's disease, which demonstrated that the AADvac1 vaccine was safe and stimulated a sufficiently strong immune response (Novak et al. al., 2017, Lancet Neurology). In 2019, the second phase of a clinical trial was successfully completed, confirming that the vaccine is safe and produces a high immune response. At the same time, the vaccine was able to slow down neurodegeneration in the brains of treated patients (<https://aat-adpd.kenes.com/aat-ad-pd-in-the-news>). In 2020, a COVID-19 pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus paralyzed the world. The company reacted quickly to the unexpected situation and started to develop a peptide vaccine based on a corporate concept that is based on selected peptides derived from the target protein. Scientific team identified vulnerabilities in the virus and used them to develop a vaccine that stimulates the production of specific antibodies targeting virus vulnerabilities. This vaccination concept is safe, targeted, and can induce antibody production even in the elderly who are susceptible to COVID-19. Latest results from the preclinical phase of testing indicate that the peptide vaccine is immunogenic and that antibodies produced during immunization can block live virus on cellular cultures (<https://www.prnewswire.com/news-releases/axon-announces-positive-pre-clinical-results-for-its-peptide-vaccine-acvac1-against-novel-coronavirus-301127255.html>). The company has long been engaged in basic research with an emphasis on the structural biology of naturally disordered proteins, neuroimmunology of serious brain diseases, cerebrovascular barrier as well as a study of new diagnostic biomarkers. AXON will also focus on developing new diagnostic tests for Alzheimer's disease that use supersensitive immunological technologies. Experience with Quanterix technology allow the company to engage in the development of new tests focused on COVID-19 research.

The institute of Neuroimmunology

The institute of Neuroimmunology Slovak Academy of Sciences (NIU SAS) is a neuroscience research institute focused to investigation of the nervous system in context with immune system; its scope ranges from molecular biology, genetics, immunology and proteomic of nerve cells to biological foundation of normal and disturbed behaviour and cognitive processes. Since 1997, the NIU SAS is declared by Slovak government „The National scientific center for the cooperation of the Slovak Republic with the International Center for Genetic Engineering and Biotechnology of the Organisation of United nations (ICGEB)”. Furthermore, the Institute of Neuroimmunology is the main coordinator of the Center of Excellence for Brain Research, whose goal is to build an integrated platform of

excellent research and clinical institutions focusing on brain research. Currently, the NIU SAS is a partner of several EU projects, such as Horizon2020 and (JPND): The Institute of Neuroimmunology takes part in the project BIOMARKAPD – Biomarkers for Alzheimer's disease and Parkinson's disease (2011-2016), funded by Joint Programming Initiative on Neurodegenerative Diseases (JPND). The Institute of Neuroimmunology participates in the project JPsustainND: Coordination Action in support of the sustainability and globalisation of the Joint Programming Initiative on Neurodegenerative Diseases, new concerted support action of JPND and Horizon2020. The Institute of Neuroimmunology participates in the project REfrAME: Pathway complexities of protein misfolding in neurodegenerative diseases: a novel approach to risk evaluation and model development, joint transnational co-funded call in partnership with the European Commission under the ERA-NET and JPND.

- **The competence of individual researchers**

AXON Neuroscience R&D Services SE

MVDr. Ľubica Fialová, PhD.

She is an employee of the Axon Neuroscience R&D Services. She is focused on anti-tau antibodies, immunochemistry, she participated in development of assays for immunogenicity analysis of data from clinical trials of anti-tau vaccine for Alzheimer's disease. In CoRespons project she will be responsible for analyses of binding IgG, IgM and IgA antibodies induced by vaccination and by SARS-CoV-2 infection using indirect ELISA.

Doc. RNDr. Peter Filipčík, CSc.

He is an employee of the Axon Neuroscience R&D Services. He is specialist in molecular biology and genetics. He focused on tau protein biology, production, accumulation and degradation of aberrant proteins in pathogenesis of neurodegenerative diseases of CNS.

In CoRespons project he will be responsible for development of pseudoviral assay, for testing of antibodies ability to inhibit possible new mutated variants of SARS-CoV-2.

RNDr. Natália Paulenka Ivanovová, PhD.

She is an employee of the Axon Neuroscience R&D Services. She is expert in recombinant DNA technologies, neuroimmunology, in development of assays for immunogenicity analysis of data from clinical trials of anti-tau vaccine for Alzheimer's disease. In CoRespons project she will be responsible for plasmid design of pseudoviruses and for preparation of recombinant proteins.

Mgr. Branislav Kováčech, PhD.

He is an employee of the Axon Neuroscience R&D Services. He is expert in protein chemistry, cell biology, proteomics, in the anti-tau vaccines development/production, vaccine efficacy analysis and immunotherapy. He currently focuses on anti-SARS-CoV-2 antibodies development and production. In CoRespons project he will be responsible for data analysis and synthesis/ interpretation of the results.

MUDr. Vojtech Parrák

He is an employee of the Axon Neuroscience R&D Services. He is the Head of SVALZ (Spoločné vyšetrovacie a liečebné zložky) of Axon. He is expert in clinical biochemistry, immunochemistry and immunotherapy. In CoRespons project he will be responsible for organizing and ensure proper sampling of blood according to the schedule, for the processing and evaluation of data analysed.

RNDr. Michal Prčina, PhD.

He is an employee of the Axon Neuroscience R&D Services. He has experience in the field of molecular biology, immunology and flow cytometry. He is focused on anti-tau vaccines development and on the senescence mechanisms of immune system. In CoRespons project he will be responsible for development of assay for memory B-cell analysis, testing of cell response (memory CD4 T-cells, CD8 T-cells by flow cytometry).

RNDr. Monika Žilková, PhD.

She is an employee of the Axon Neuroscience R&D Services. She is focusing on the relationships between neurons and immune cells of the CNS, especially on the mechanism of removal of pathological proteins from the brain by the immune cells of patients with neurodegenerative diseases. She currently concentrates on the cell-based systems for analysis of anti-COVID19 antibodies. In CoRespons project she will be responsible for analysis of neutralization antibodies induced by vaccination and SARS-CoV-2 infection using S-ACE2 cell inhibition assay.

Ing. Natália Turic Csóková, PhD.

She is an employee of the NIU SAS. She has an expertise in protein preparation and purification using a FPLC and HPLC system, she is experienced in flow cytometry. In CoRespons she will be responsible for Spike protein labeling, cell culture cultivation and she will participate in analyses of neutralization antibodies based on S-ACE2 inhibition assay.

Institute of Neuroimmunology SAS

Doc. MVDr. Norbert Žilka, DrSc.

He is an employee of the NIU SAS. He is highly experienced in pathological hallmarks of Alzheimer's disease and related tauopathies. He has an expertise in the immunohistology, immunocytology, neuroinflammation and immunotherapy of neurodegenerative disorders. In CoRespons project he will be responsible for the data analysis and synthesis/interpretation of the results.

RNDr. Michaela Škrabanová, PhD.

She is an employee of the NIU SAS. She has an expertise in cell biology, molecular biology and broad spectrum of immunochemical assays. In CoRespons project she will be responsible for analyses of antibodies neutralization of pseudovirus, she will participate in cell cultivation for neutralization techniques.

MUDr. Peter Kosoň, PhD.

He is an employee of the NIU SAS. He is an expert in the field of neurology and neuroimmunology. He has an expertise in the study of the interactions of neuronal and immune systems. In CoRespons project he will be responsible for participants enrollment, quality control and correctness of all the used experimental methods.

Doc. MUDr. Peter Čižnár, CsC.

He is an employee of the NIU SAS. He is an expert in allergology, clinical immunology and immunodeficiencies in children. He is an external assessor of the State Institute for Drug Control, a professional consultant for pediatric immunology and allergology. In CoRespons project he will be responsible for participants enrollment, evaluation of effect of immunodeficiencies on immune response to vaccination in children.

- **The manner of co-operation of researchers and mutual complementarity**

Research team members possess the necessary analytical skills required for successfully fulfilling the proposed project objectives. All team members work at the same laboratories and have collaborated successfully on other projects, which will facilitate greatly the overall coordination and management of the current proposed project. Mutual cooperation will be guaranteed through regular professional meetings, organized by the principal investigator. It is important to underline, that the skills of various team members are complementary and providing an excellent foundation for a state-of-the-art research promising to deliver high-impact results.

- **Equipment and personnel infrastructure of workplaces**

AXON Neuroscience R&D Services SE focuses on the development of immunotherapeutics and diagnostic tests for neurodegenerative disorders. The company has several unique state-of-the-art instruments which facilitate effective solution of the projects in proteomics (UPLC M-class combined with Synapt G2Si high-resolution MS, MALDI/MS, UPLC I-class combined with TQD triple quadrupole MS, UPLC H-class combined with QDa single quadrupole MS), in molecular and cell biology (PCR, RT PCR, bio-safety II laminar boxes, CO2 incubators, microscopes,) in cell immunology and immunochemistry (BD Fortessa flow cytometer, luminometers, ELISA readers, WB apparatuses, Bioplex 200, digital ELISA - Simoa HD-X analyzer), electrophysiology (complex electrophysiological equipment for in vitro studies). All experiments will be done in laboratories fully equipped to work with human samples (SVaLZ).

The Institute of Neuroimmunology focuses on the research of neurodegenerative diseases of humans and animals. The institute has a whole range of unique modern laboratory devices and equipment, allowing to perform experimental work in neuroproteomics (

HPLC, BioCore – surface plasmon resonance, ion trap, micro and nano HPLC, UPLC-MS, pH meters, refrigerators, freezers, deep-freeze boxes, ultracentrifuges, centrifuges, shakers, incubators), molecular neurobiology (DNA sequencer, PCR, RT PCR), immunology (luminometers, ELISA reader, WB apparatuses, BD FACS Melody cell sorter), molecular neurohistopathology (center for tissue embedding, automaton for tissue processing, microtome, vibratome, cryomicrotome, light microscope with equipment for quantifying histological studies, confocal microscope system), neurobehavioral studies (video tracking system, Morris water maze, passive and active avoidance).

- **Level of engagement of young researchers in the project**

Project will provide excellent opportunity for diploma students, doctoral fellows to acquire a high scientific know-how and possibilities to improve their professional skills. Project will also offer state-of-the-art technology and world-class opportunity for new-coming diploma student (1 candidate) and doctoral fellows (1 candidate).

Literature

- Amanat F and Krammer F. (2020) SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity* 52, 583.
- Baum A et al. (2020). Antibody cocktail to SARS-CoV-2 spike protein prevents rapid mutational escape seen with individual antibodies. *Science* 369, 1014.
- Boonyaratankornkit J and Taylor J. (2019). Techniques to Study Antigen-Specific B Cell Responses. *Front. Immunol.* 10, 1694.
- Braun J et al. (2020). SARS-CoV-2- reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19. *Nature* 587, 270.
- Catanzaro M. et al. (2020). Immune response in COVID-19: addressing a pharmacological challenge by targeting pathways triggered by SARS-CoV-2, *Signal Transduct Target Ther* 5, 84.
- Cohen KW et al. (2021). Longitudinal analysis shows durable and broad immune memory after SARS-CoV-2 infection with persisting antibody responses and memory B and T cells. *Cell Reports Medicine* 2, 100354.
- Cromer D et al. (2021). Prospects for durable immune control of SARS-CoV-2 and prevention of reinfection. *Nature Reviews* 21, 395.
- Dhama K et al. (2020) COVID-19, an emerging coronavirus infection: advances and prospects in designing and developing vaccines, immunotherapeutics, and therapeutics. *Hum Vaccin Immunother.* 18, 1.
- Favresse J et al. (2021). Antibody titres decline 3-month post-vaccination with BNT162b2. *EMI* 10, 1495.
- Grifoni A et al. (2020). Targets of T-cell response to SARS-CoV-2 Coronavirus in humans with COVID19 disease and unexposed individuals. *Cell* 181, 1489.
- He J et al. (1995). Human immunodeficiency virus type 1 viral protein R (Vpr) arrests cells in the G2 phase of the cell cycle by inhibiting p34cdc2 activity. *J Virol* 69, 6705.
- Hoffmann M et al. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* 181, 1.
- Huang AT et al. (2020). A systematic review of antibody mediated immunity to coronaviruses: kinetics, correlates of protection, and association with severity. *Nat Commun.* 11, 4704.
- Koenig PA et al. (2021). Structure-guided multivalent nanobodies block SARS-CoV-2 infection and suppress mutational escape. *Science* 371, 691.
- Kontseikova E et al. (2014). First-in-man tau vaccine targeting structural determinants essential for pathological tau-tau interaction reduces tau oligomerisation and neurofibrillary degeneration in an Alzheimer's disease model. *Alzheimers Res Ther.* 6, 44.
- Kovacech B et al. (2021) Second-Generation Antibodies Neutralize Emerging SARS-CoV-2 Variants of Concern. *bioRxiv*: 2021.06.09.447527.
- Klasse PJ et al. (2021). Immunogenicity of clinically relevant SARS-CoV-2 vaccines in nonhuman primates and humans. *Sci. Adv.* 7.eabe8065.
- Krammer F. (2020). SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature* 586, 515.
- Lambert PH et al. (2005). Can successful vaccine teach us how to induce efficient protective immune responses? *Nat Med* 11, S54.
- Landau N. et al. (1991). Pseudotyping with human T-cell leukemia virus type I broadens the human immunodeficiency virus host range. *J. Virol.* 65, 162.

Millet JK et al. (2019). Production of Pseudotyped Particles to Study Highly Pathogenic Coronaviruses in a Biosafety Level 2 Setting. *J Vis Exp.* 1, 145.

Nie J. et al. (2020). Quantification of SARS-CoV-2 neutralizing antibody by a pseudotyped virus-based assay. *Nat Protoc* 15, 3699.

Novak P et al. (2018). FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. *ALZHEIMERS Res Ther.* 10, 108.

Novak P et al. (2021). ADAMANT: a placebo-controlled randomized phase 2 study of AADvac1, an active immunotherapy against pathological tau in Alzheimer's disease. *Nature Aging* 1, 521.

Novak P et al. (2017). Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. *LANCET Neurol.* 16, 123.

Sekine T et al. (2020). Robust T cell immunity in convalescent individuals with asymptomatic or mild COVID-19. *Cell* 183, 158.

Sette A and Crotty S. (2021). Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell* 184, 861.

Shrotri M et al. (2021). T cell response to SARS-CoV-2 infection in humans: A systematic review. *PLoS One.* 16, e0245532.

Siegrist CA (2008). The Immunology of Vaccination, In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Eds). *Vaccines*, 5th edition, ISBN: 9781416036111

Slifka MK et al. (1988). Humoral immunity due to long-lived plasma cells. *Immunity* 8, 363

Song HC et al. (2004). Synthesis and characterization of a native, oligomeric form of recombinant severe acute respiratory syndrome coronavirus spike glycoprotein. *J Virol* 78, 10328.

Stephens and McElrath (2020). Covid 19 and the path to immunity. *JAMA*, 324,1279.

Svahn A. et al. (2003). Development and evaluation of a flow-cytometric assay of specific cell-mediated immune response in activated whole blood for the detection of cell-mediated immunity against varicella-zoster virus. *J Immunol Methods* 277,17.

Takeuchi A and Saito T. (2017) CD4 CTL, a Cytotoxic Subset of CD4 + T Cells, Their Differentiation and Function. *Front Immunol.* 8,194

Terlutter F et al. (2018). Direct Detection of T- and B-Memory Lymphocytes by ImmunoSpot® Assays Reveals HCMV Exposure that Serum Antibodies Fail to Identify. *Cells* 7, 45.

Turner et al. (2021) SARS-CoV-2 infection induces long-lived bone marrow plasma cells in humans. *Nature* 595, 421.

Wang H et al. (2008). SARS coronavirus entry into host cells through a novel clathrin- and caveolae-independent endocytic pathway. *Cell Res* 18, 290.

Zost SJ et al. (2020). Potently neutralizing and protective human antibodies against SARS-CoV-2. *Nature* 584, 443.

VV – A1		Základné informácie o projekte
		Basic information on the project
01	Evidenčné číslo projektu Project ID	APVV-21-0478
02	Dátum podania Date of submission	11. 11. 2021 9:08:19
03	Názov projektu Project title in English	Longitudinálne monitorovanie adaptívnej imunity po infekcii SARS-CoV-2 a očkovaní: markery imunity Longitudinal monitoring of adaptive immunity after SARS-CoV-2 infection and vaccination: markers of immunity
04	Akronym projektu Acronym of the project	CoRespons CoRespons
05	Odbor vedy a techniky R&D specialization	30106 - Normálna a patologická fyziológia 30106 - Standard and pathological physiology
06	Charakter výskumu R&D characterization	Základný výskum Basic research
07	Začiatok riešenia projektu Project start	01.07.2022
08	Koniec riešenia projektu Project end	30.06.2025
09	Anotácia Príčinou pandémie COVID-19 je neustále sa šíriaci koronavírus SARS-CoV-2, ktorý u ľudí vyvoláva závažné, život ohrožujúce respiračné ochorenie, nezriedka končiace smrťou. Kľúčom v boji proti tejto pandémie je navodenie účinnej imunity. Vo všeobecnosti účinná imunita po infekcii alebo očkovaní je odrazom dlhodobej ochrany. Vzhľadom na neustálu cirkuláciu SARS-CoV-2 vírusu v populácii a narastajúce prípady reinfekcií, je nevyhnutné komplexne analyzovať fenotyp a kinetiku imunitnej odpovede, vrátane dlhotrvajúcej imunitnej pamäte. Rozlúštenie kľúčových parametrov adaptívnej imunity (humorálnej a bunkovej) bude základom pre vývoj účinných stratégií na kontrolu súčasnej pandémie. Koncept predkladaného projektu spočíva v komplexnej a longitudinálnej analýze imunitnej odpovede indukovanej SARS-CoV-2 a očkovaním voči nemu. Budeme sledovať kinetiku protilátok, ktoré sa viažu na vírusové proteíny a kinetiku protilátok, ktoré vírus neutralizujú. Zároveň budeme analyzovať, do akej miery dochádza k indukcii pamäťových T-buniek (CD4 T-bunky a CD8 T-bunky) a pamäťových B-buniek špecifických pre povrchový Spike proteín SARS-CoV-2. Tento komplexný pohľad na imunitnú odpoveď môže pomôcť definovať kritické markery ochrany a môže poskytnúť kľúč na zlepšenie dizajnu súčasných vakcín.	
09	Annotation The rapid spread of SARS-CoV-2 in humans caused the COVID-19 pandemic with serious morbidity and mortality. A key to fight with this pandemic is the induction of effective immunity. In general, effective immunity following infection or vaccination reflects long-term protection. Due to the constant circulation of SARS-CoV-2 virus in the population and the increasing incidence of reinfections, it is necessary to comprehensively analyze the phenotype and kinetics of the immune response, including long-term immune memory. Deciphering the main features of adaptive immunity (humoral and cellular) will be crucial for the developing of effective strategies to control the current pandemic. The concept of the presented project consists in a comprehensive and longitudinal analysis of the immune response induced by SARS-CoV-2 infection and by vaccination against it. We will monitor the kinetics of antibodies that bind to viral proteins and the kinetics of antibodies that neutralize the virus. We will also analyze the extent to which memory T cells (CD4 T cells and CD8 T cells) and memory B cells specific for the SARS-CoV-2 surface Spike protein are induced. This complex view of the immune response can help to define critical markers of protection and may provide a key to improving the design of current vaccines.	
10	Žiadateľská organizácia	AXON Neuroscience R&D Services SE

	Co-ordinating organization	
11	Požadované finančné prostriedky z APVV (v EUR)	249 360
	Required budget from the agency (in EUR)	
12	Spolufinancovanie projektu (v EUR)	0
	Financing from other sources (in EUR)	
13	Celkové náklady na projekt (v EUR)	249 360
	Total project budget (in EUR)	

VV – A2		Základné informácie o riešiteľských organizáciách
		Basic Information on Participating Organization
Žiadateľ		
Applicant		
01	Názov organizácie Name of the organization	AXON Neuroscience R&D Services SE
02	Skrátený názov Abbreviation	
03	Adresa organizácie Organization address	Dvořákovo nábrežie 10, 811 02 Bratislava,
04	IČO ID	50180461
05	Príslušnosť k rezortu Governmental branch	
06	Forma hospodárenia Form of economy	Hospodárska organizácia Production Enterprise
07	Kontaktná osoba / Contact person Telefón / Phone Fax E-mail	Ing. Peter Horňák
08	Štatutárny zástupca I Statutory representative I	Mgr. Michal Fresser
09	Štatutárny zástupca II Statutory representative II	

VV – A2		Základné informácie o riešiteľských organizáciách
		Basic Information on Participating Organization
Spoluriešiteľská organizácia		
Cooperating organization		
01	Názov organizácie	Neuroimunologický ústav SAV
	Name of the organization	Slovak Academy of Sciences, Institute of Neuroimmunology
02	Skrátený názov	
	Abbreviation	
03	Adresa organizácie	Dúbravská cesta 9, 84510 Bratislava,
	Organization address	
04	IČO	31748333
	ID	
05	Príslušnosť k rezortu	SAV
	Governmental branch	SAS
06	Forma hospodárenia	Príspevková organizácia
	Form of economy	Contributory Organisation
07	Kontaktná osoba / Contact person	
	Telefón / Phone	+421 2 54788100
	Fax	+421 2 54774276
	E-mail	peter.hornak@savba.sk
08	Štatutárny zástupca I	doc. MVDr. Norbert Žilka, DrSc.
	Statutory representative I	
09	Štatutárny zástupca II	
	Statutory representative II	

VV – A3	Zoznam riešiteľov / List of participants					
01	Zoznam zamestnancov priamo sa podieľajúcich na riešení projektu					
	List of staff directly involved in 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 ID	Hours	Hours in years
Peter Čižnár	doc. MUDr. CSc.	vedecký pracovník	10. 4. 1965	31748333	900	2022: 150, 2023: 300, 2024: 300, 2025: 150
Lubica Fialová	MVDr. PhD.	Senior pracovník výskumu a vývoja	2. 5. 1974	50180461	1800	2022: 300, 2023: 600, 2024: 600, 2025: 300
Peter Filipčík	doc. RNDr. PhD.	Samostatný pracovník výskumu a vývoja	26. 6. 1962	50180461	900	2022: 150, 2023: 300, 2024: 300, 2025: 150
Eva Kontseková	prof. RNDr. DrSc.	Vedúci výskumného tímu	17. 8. 1959	50180461	2400	2022: 400, 2023: 800, 2024: 800, 2025: 400
Peter Kosoň	MUDr. PhD.	vedecký pracovník	17. 7. 1978	31748333	1800	2022: 300, 2023: 600, 2024: 600, 2025: 300
Branislav Kováčech	Mgr. PhD.	Riaditeľ divízie výskumu a vývoja	27. 9. 1968	50180461	1800	2022: 300, 2023: 600, 2024: 600, 2025: 300
Vojtech Parrák	MUDr.	Riaditeľ divízie spoločných vyšetrovacích a liečebných zložiek	1. 6. 1954	50180461	2400	2022: 400, 2023: 800, 2024: 800, 2025: 400
Natália Paulenka Ivanovova	RNDr. PhD.	Senior pracovník výskumu a vývoja	3. 9. 1980	50180461	1800	2022: 300, 2023: 600, 2024: 600, 2025: 300
Michal Prčina	RNDr. PhD.	Senior pracovník výskumu a vývoja	17. 10. 1983	50180461	1800	2022: 300, 2023: 600, 2024: 600, 2025: 300
Michaela Škrabanová	RNDr. PhD.	vedecký pracovník	7. 5. 1973	31748333	900	2022: 150, 2023: 300, 2024: 300, 2025: 150
Natália Turic Csoková	Ing. PhD.	vedecký pracovník	19. 6. 1977	31748333	1800	2022: 300, 2023: 600, 2024: 600, 2025: 300
Norbert Žilka	doc. MVDr. DrSc.	Riaditeľ - Vedúci vedecký pracovník	7. 4. 1973	31748333	900	2022: 150, 2023: 300, 2024: 300, 2025: 150
Monika Žilková	RNDr. PhD.	Senior pracovník výskumu a vývoja	14. 2. 1973	50180461	1800	2022: 300, 2023: 600, 2024: 600, 2025: 300

VV – A3		Zoznam riešiteľov / List of participants	
02	Ostatní zamestnanci / Other staff	Celkový počet ostatných osôb	2
		Total number of other staff	
		Súhrnná kapacita ostatných osôb v hodinách	3600
		Total capacity of other staff in hours	
03	Spolu / Total	Celkový počet zamestnancov	15
		Total number of involved staff	
		Súhrnná kapacita zamestnancov v hodinách	24600
		Total capacity of involved staff in hours	

VV – A4		Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi
		Basic information on the principal investigator
01	Meno a priezvisko Name and surname	prof. RNDr. Eva Kontseková, DrSc.
02	Pohlavie Gender	Žena Female
03	Telefón Phone	0254788100 0254788100
04	Email	kontsekova@axon-neuroscience.eu

Čestné vyhlásenie zodpovedného riešiteľa	
Ja, dolu podpísaný/á, prof. RNDr. Eva Kontseková, DrSc., čestne vyhlasujem, že údaje uvedené v častiach „Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi“ sú pravdivé.	
Podpis zodpovedného riešiteľa	
Miesto	
Dátum	

VV – A4	Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi Basic Information on the Principal Investigator
05 a	Typ vedeckej databázy
Scopus	
05 a	ID výskumníka
7003960537	
05 b	Typ vedeckej databázy
N/A	
05 b	ID výskumníka
05 c	Typ vedeckej databázy
N/A	
05 c	ID výskumníka
06	CC a impaktované (s uvedením impakt faktoru) publikácie za posledných 5 rokov s uvedením počtu citácií (max. 20 publikácií)
1. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Skrabana R, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. LANCET Neurol. 2017 Feb;16(2):123–34. IF: 26.284 Cited: 135 2. Novak P, Zilka N, Zilkova M, Kovacech B, Skrabana R, Ondrus M, et al. AADvac1, an Active Immunotherapy for Alzheimer's Disease and Non Alzheimer Tauopathies: An Overview of Preclinical and Clinical Development. JPAD-JOURNAL Prev ALZHEIMERS Dis. 2019;6(1):63–9. IF: 3.149 Cited: 25 3. Hanes J, Kovac A, Kvartsberg H, Kontsekova E, Fialova L, Katina S, et al. Evaluation of a novel immunoassay to detect p-tau Thr217 in the CSF to distinguish Alzheimer disease from other dementias. Neurology. 2020;95(22):e3026–35. IF: 8.77 Cited: 3 4. Skrabana R, Kovacech B, Filipcik P, Zilka N, Jadhav S, Smolek T, et al. Neuronal Expression of Truncated Tau Efficiently Promotes Neurodegeneration in Animal Models: Pitfalls of Toxic Oligomer Analysis. J ALZHEIMERS Dis. 2017;58(4):1017–25. IF: 3.731 Cited: 1 5. Hudakova N, Hricikova S, Kulkarni A, Bhide M, Kontsekova E, Cizkova D. Fundamental and Advanced Therapies, Vaccine Development against SARS-CoV-2. Pathogens. 2021;10(6). IF: 3.492 Cited: 1	
06	Celkový počet - CC a impaktované publikácie za posledných 5 rokov
5	
07	Publikácie v zahraničných a domácich periodikách nepokrytých CC za posledných 5 rokov (max. 20 publikácií)
1. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Kovacech B, Smolek T, Katina S, et al. FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. ALZHEIMERS Res Ther. 2018;10. 2. Novak P, Kontsekova E, Zilka N, Novak M. Ten Years of Tau-Targeted Immunotherapy: The Path Walked and the Roads Ahead. Front Neurosci. 2018 Nov;12. 3. Weisova P, Cehlar O, Skrabana R, Zilkova M, Filipcik P, Kovacech B, et al. Therapeutic antibody targeting microtubule-binding domain prevents neuronal internalization of extracellular tau via masking neuron surface proteoglycans. ACTA Neuropathol Commun. 2019 Aug;7(1).	

4. Jadhav S, Avila J, Scholl M, Kovacs GG, Kovari E, Skrabana R, et al. A walk through tau therapeutic strategies. ACTA Neuropathol Commun. 2019 Feb;7.

5. Prcina M, Novak M, Cigankova V, Kontsekova E. Immunosenescence - the role in the immunotherapy of older population. BRATISLAVA Med JOURNAL-BRATISLAVSKE Lek List. 2018;119(4):217–20.

6. Zilkova M, Nolle A, Kovacech B, Kontsekova E, Weisova P, Filipcik P, et al. Humanized tau antibodies promote tau uptake by human microglia without any increase of inflammation. ACTA Neuropathol Commun. 2020;8(1). I

7. Novak, P., Kovacech, B., Katina, S. et al. ADAMANT: a placebo-controlled randomized phase 2 study of AADvac1, an active immunotherapy against pathological tau in Alzheimer's disease. Nat Aging 1, 521–534 (2021).

07 Celkový počet - Publikácie v zahraničných a domácich periodikách nepokrytých CC za posledných 5 rokov

7

08 Monografie a kapitoly dlhšie ako 3 autorské hárky za posledných 5 rokov

0

08 Počet - Monografie a kapitoly dlhšie ako 3 autorské hárky za posledných 5

09 Učebnice a skriptá za posledných 5 rokov

0

09 Počet - Učebnice a skriptá za posledných 5 rokov

10 Uveďte zoznam 5 najcitovanejších publikácií s uvedením počtu citácií a uveďte max. 10 citácií ku každej publikácii

1. Zilka N, Filipcik P, Koson P, Fialova L, Skrabana R, Zilkova M, et al. Truncated tau from sporadic Alzheimer's disease suffices to drive neurofibrillary degeneration in vivo. FEBS Lett. 2006;580(15):3582–8. Cited: 132

• Gu, J. & Liu, F. Tau in Alzheimer's Disease: Pathological Alterations and an Attractive Therapeutic Target. Curr. Med. Sci. 40, 1009–1021 (2020).

• Garcia-Escudero, V. et al. A new non-aggregative splicing isoform of human Tau is decreased in Alzheimer's disease. ACTA Neuropathol. 142, 159–177 (2021).

• Robert, A., Scholl, M. & Vogels, T. Tau Seeding Mouse Models with Patient Brain-Derived Aggregates. Int. J. Mol. Sci. 22, (2021).

• Kassem, I. A. A., Ragab, M. F., Nabil, M. & Melek, F. R. Two new acylated triterpenoidal saponins from Gleditsia caspica Desf. and the effect of its saponin content on LPS-induced cognitive impairment in mice. Phytochem. Lett. 40, 53–62 (2020).

• Shimonaka, S. et al. Asparagine residue 368 is involved in Alzheimer's disease tau strain-specific aggregation. J. Biol. Chem. 295, 13996–14014 (2020).

• Li, L. et al. Alzheimer's disease brain contains tau fractions with differential prion-like activities. ACTA Neuropathol. Commun. 9, (2021).

• Rojas, M. et al. Metabolic Syndrome: Is It Time to Add the Central Nervous System? Nutrients 13, (2021).

• Giong, H.-K., Subramanian, M., Yu, K. & Lee, J.-S. Non-Rodent Genetic Animal Models for Studying Tauopathy: Review of Drosophila, Zebrafish, and C. elegans Models. Int. J. Mol. Sci. 22, (2021).

• Gu, J. et al. Truncation of Tau selectively facilitates its pathological activities. J. Biol. Chem. 295, 13812–13828 (2020).

• Niewiadomska, G., Niewiadomski, W., Steczkowska, M. & Gasiorowska, A. Tau Oligomers Neurotoxicity. LIFE-BASEL 11, (2021).

2. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Skrabana R, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. LANCET Neurol. 2017 Feb;16(2):123–34. Cited: 135

• Wang, D. et al. The Structure Biology of Tau and Clue for Aggregation Inhibitor Design. Protein J.

doi:10.1007/s10930-021-10017-6.

- Parums, D. V. Editorial: Targets for Disease-Modifying Therapies in Alzheimer's Disease, Including Amyloid and Tau Protein. *Med. Sci. Monit.* 27, (2021).
- Yu, T.-W., Lane, H.-Y. & Lin, C.-H. Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. *Int. J. Mol. Sci.* 22, (2021).
- Ji, C. & Sigurdsson, E. M. Current Status of Clinical Trials on Tau Immunotherapies. *Drugs* 81, 1135–1152 (2021).
- Stamelou, M. et al. Evolving concepts in progressive supranuclear palsy and other 4-repeat tauopathies. *Nat. Rev. Neurol.* doi:10.1038/s41582-021-00541-5.
- Annadurai, N., De Sanctis, J. B., Hajdich, M. & Das, V. Tau secretion and propagation: Perspectives for potential preventive interventions in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Exp. Neurol.* 343, (2021).
- Respondek, G. et al. Neuroprotective treatment of tauopathies. *NERVENARZT* doi:10.1007/s00115-021-01210-0.
- Gupta, G. L. & Samant, N. P. Current druggable targets for therapeutic control of Alzheimer's disease. *Contemp. Clin. Trials* 109, (2021).
- Imbimbo, B. P., Ippati, S., Watling, M. & Balducci, C. A critical appraisal of tau-targeting therapies for primary and secondary tauopathies. *ALZHEIMERS \& Dement.* doi:10.1002/alz.12453.
- Lin, P. et al. The Development of Pharmacological Therapies for Alzheimer's Disease. *Neurol. Ther.* doi:10.1007/s40120-021-00282-z.

3. Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Novak P, Novak M. First-in-man tau vaccine targeting structural determinants essential for pathological tau-tau interaction reduces tau oligomerisation and neurofibrillary degeneration in an Alzheimer's disease model. *ALZHEIMERS Res Ther.* 2014;6(4). Cited: 120

- Vaquer-Alicea, J., Diamond, M. I. & Joachimiak, L. A. Tau strains shape disease. *ACTA Neuropathol.* doi:10.1007/s00401-021-02301-7.
- Ji, C. & Sigurdsson, E. M. Current Status of Clinical Trials on Tau Immunotherapies. *Drugs* 81, 1135–1152 (2021).
- Mortada, I. et al. Immunotherapies for Neurodegenerative Diseases. *Front. Neurol.* 12, (2021).
- Imbimbo, B. P., Ippati, S., Watling, M. & Balducci, C. A critical appraisal of tau-targeting therapies for primary and secondary tauopathies. *ALZHEIMERS \& Dement.* doi:10.1002/alz.12453.
- Przewodowska, D., Marzec, W. & Madetko, N. Novel Therapies for Parkinsonian Syndromes-Recent Progress and Future Perspectives. *Front. Mol. Neurosci.* 14, (2021).
- Ojha, R. & Prajapati, V. K. Cognizance of posttranslational modifications in vaccines: A way to enhanced immunogenicity. *J. Cell. Physiol.* doi:10.1002/jcp.30483.
- Kim, B. et al. Tau immunotherapy is associated with glial responses in FTLT-tau. *ACTA Neuropathol.* 142, 243–257 (2021).
- Nguyen, P. H. et al. Amyloid Oligomers: A Joint Experimental/Computational Perspective on Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Type II Diabetes, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Chem. Rev.* 121, 2545–2647 (2021).
- Soto-Rojas, L. O. et al. The Neurovascular Unit Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 22, (2021).
- Ray, W. J. & Buggia-Prevot, V. Novel Targets for Alzheimer's Disease: A View Beyond Amyloid. in *ANNUAL REVIEW OF MEDICINE*, VOL 72, 2021 (ed. Klotman, ME) vol. 72 15–28 (2021).

4. Jadhav S, Avila J, Scholl M, Kovacs GG, Kovari E, Skrabana R, et al. A walk through tau therapeutic strategies. *ACTA Neuropathol Commun.* 2019 Feb;7. Cited: 87

- Annadurai, N., De Sanctis, J. B., Hajdich, M. & Das, V. Tau secretion and propagation: Perspectives for potential preventive interventions in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Exp. Neurol.* 343, (2021).
- Imbimbo, B. P., Ippati, S., Watling, M. & Balducci, C. A critical appraisal of tau-targeting therapies for primary and secondary tauopathies. *ALZHEIMERS \& Dement.* doi:10.1002/alz.12453.
- Li, Y. & Peng, X. Comparison of the force fields on monomeric and fibrillar PHF6 of tau protein. *Biophys. Chem.* 277, (2021).
- Malhis, M. et al. Potent Tau Aggregation Inhibitor D-Peptides Selected against Tau-Repeat 2 Using Mirror Image Phage Display. *CHEMBIOCHEM* doi:10.1002/cbic.202100287.
- Nimmo, J. T. et al. Amyloid-beta and alpha-Synuclein Immunotherapy: From Experimental Studies to Clinical Trials. *Front. Neurosci.* 15, (2021).
- Chung, D. C., Roemer, S., Petrucelli, L. & Dickson, D. W. Cellular and pathological heterogeneity of primary tauopathies. *Mol. Neurodegener.* 16, (2021).
- Jabbari, E. & Duff, K. E. Tau-targeting antibody therapies: too late, wrong epitope or wrong target? *Nat. Med.* 27, 1341–1342 (2021).
- Pinzi, L., Tinivella, A. & Rastelli, G. Chemoinformatics Analyses of Tau Ligands Reveal Key Molecular Requirements for the Identification of Potential Drug Candidates against Tauopathies. *MOLECULES* 26, (2021).
- Nowak, D., Slupski, W. & Rutkowska, M. New therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 75, 474–490 (2021).
- Kosyakovsky, J. The neural economics of brain aging. *Sci. Rep.* 11, (2021).

5. Kontseková E, Zilka N, Kovacech B, Skrabana R, Novak M. Identification of structural determinants on tau protein essential for its pathological function: novel therapeutic target for tau immunotherapy in Alzheimer's disease. *ALZHEIMERS Res Ther.* 2014;6(4). Cited: 46

- VandeVrede, L., Ljubenkov, P. A., Rojas, J. C., Welch, A. E. & Boxer, A. L. Four-Repeat Tauopathies: Current Management and Future Treatments. *NEUROTHERAPEUTICS* doi:10.1007/s13311-020-00888-5.
- Plotkin, S. S. & Cashman, N. R. Passive immunotherapies targeting A beta and tau in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* 144, (2020).
- Oakley, S. S. et al. Tau Filament Self-Assembly and Structure: Tau as a Therapeutic Target. *Front. Neurol.* 11, (2020).
- VandeVrede, L., Boxer, A. L. & Polydoro, M. Targeting tau: Clinical trials and novel therapeutic approaches. *Neurosci. Lett.* 731, (2020).
- Ojha, R. & Prajapati, V. K. Cognizance of posttranslational modifications in vaccines: A way to enhanced immunogenicity. *J. Cell. Physiol.* doi:10.1002/jcp.30483.
- Li, Q. et al. Computational Insights Into the Inhibition Mechanism of Proanthocyanidin B2 on Tau Hexapeptide (PHF6) Oligomer. *Front. Chem.* 9, (2021).
- Karelina, T., Lerner, S., Stepanov, A., Meerson, M. & Demin, O. Monoclonal antibody therapy efficacy can be boosted by combinations with other treatments: Predictions using an integrated Alzheimer's Disease Platform. *CPT-PHARMACOMETRICS & Syst. Pharmacol.* 10, 543–550 (2021).
- Toombs, J. & Zetterberg, H. Untangling the tau microtubule-binding region. *BRAIN* 144, 359–362 (2021).
- Quint, W. H. et al. Bispecific Tau Antibodies with Additional Binding to C1q or Alpha-Synuclein. *J. ALZHEIMERS Dis.* 80, 813–829 (2021).
- Toniolo, S., Sen, A. & Husain, M. Modulation of Brain Hyperexcitability: Potential New Therapeutic Approaches in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 21, (2020).

11	Celkový počet publikácií citovaných za posledných 5 rokov (viac ako 100 krát)
----	---

3

11	Celkový počet publikácií citovaných za posledných 5 rokov (50-100 krát)
----	---

1

11	Celkový počet publikácií citovaných za posledných 5 rokov (10-50 krát)
----	--

7

12	Prehľad projektov zodpovedného riešiteľa realizovaných v priebehu posledných 5 rokov v štruktúre: názov projektu, grantová schéma, roky realizácie, rozpočet, pozícia zodpovedného riešiteľa
----	--

1. Názov projektu: Neuro-gliový multi-bunkový model pre šírenie tau patológie

Grantová schéma: APVV-20-0585

Roky riešenia: 01.07.2021 – 30.06.2025

Rozpočet: 244 016,00,- eur

Pozícia zodpovedného riešiteľa v projekte: člen riešiteľského kolektívu

2. Názov projektu: Vývoj terapeutických biomolekúl blokujúcich SARS-CoV-2 infekciu

Grantová schéma: PP-COVID-20-0044

Roky riešenia: 16.09.2020 – 31.12.2021

Rozpočet: 399 909,00,- eur

Pozícia zodpovedného riešiteľa v projekte: zodpovedný riešiteľ

3. Názov projektu: Štúdium funkčných bio-implantátov a kmeňových buniek pre regeneráciu CNS

Grantová schéma: APVV- 15-0613

Roky riešenia: 01.07.2016 – 31.08.2020

Rozpočet: 239 982,- eur

Pozícia zodpovedného riešiteľa v projekte: člen riešiteľského kolektívu

4. Názov projektu: Imunogenetické markery u slovenských pacientov s Alzheimerovou chorobou

Grantová schéma: VEGA-1/0240/16

Roky riešenia: 01/2016 – 12/2019

Rozpočet: 18 600,- eur

Pozícia zodpovedného riešiteľa: člen riešiteľského kolektívu



12	Počet - Projekty zodpovedného riešiteľa realizované v priebehu posledných 5 rokov
4	
13	Expertízy, konzultácie a ostatné výsledky s priamym využitím v hospodárskej a spoločenskej praxi za posledných 5 rokov
13	Počet - Expertízy, konzultácie a ostatné výsledky s priamym využitím v hospodárskej a spoločenskej praxi za posledných 5 rokov
14	Aplikačné výstupy - chránené (uvedte aj konkrétny patent, vynález, úžitkový vzor a zaradenie do príslušnej TRL stupnice)
14	Počet - Aplikačné výstupy - chránené
15	Aplikačné výstupy - ostatné
15	Počet - Aplikačné výstupy - ostatné

VV - B		Ciele a zámery projektu
		Project objectives
01	Kľúčové slová	Imunitná odpoveď, bunková imunita, humorálna imunita, SARS-CoV-2 vírus, neutralizačné protilátky vakcína, pamäťové T-bunky, pamäťové B-bunky, pandémia
02	Ciele projektu	1. Longitudinálne monitorovanie humorálnej imunitnej odpovede vyvolanej očkovaním alebo infekciou - Analýza väzobných protilátok špecifických pre Spike proteín a/alebo nukleokapsidový proteín a ich izotypový profil (IgG, IgM a IgA) - Analýza neutralizačných protilátok schopných blokať interakciu Spike proteínu s ACE2 receptorom 2. Vývoj testu na analýzu pamäťových B-buniek indukovaných očkovaním alebo infekciou 3. Longitudinálne monitorovanie bunkovej imunitnej odpovede vyvolanej očkovaním alebo infekciou - Analýza hladín pamäťových pomocných buniek (CD4 T-buniek), cytotoxických buniek (CD8 T-buniek) a pamäťových B-buniek indukovaných infekciou alebo očkovaním 4. Vývoj testu založeného na pseudovírusových časticiach na detekciu protilátok schopných inhibovať potenciálne nové mutované varianty SARS-CoV-2 - Analýza neutralizačných protilátok schopných inhibovať potenciálne nové mutácie SARS-CoV-2 5. Štúdium vplyvu imunodeficiencií na imunitnú odpoveď vyvolanú očkovaním u detí

VV – A4	Basic Information on the Principal Investigator Základné informácie o zodpovednom riešiteľovi
05 a	Type of scientific database
Scopus	
05 a	Researcher ID
7003960537	
05 b	Type of scientific database
N/A	
05 b	Researcher ID
05 c	Type of scientific database
N/A	
05 c	Researcher ID
06	CC and impacted (state impact factor) publications in last 5 years with number of citations (max. 20 publications)
1. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Skrabana R, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. LANCET Neurol. 2017 Feb;16(2):123–34. IF: 26.284 Cited: 135 2. Novak P, Zilka N, Zilkova M, Kovacech B, Skrabana R, Ondrus M, et al. AADvac1, an Active Immunotherapy for Alzheimer's Disease and Non Alzheimer Tauopathies: An Overview of Preclinical and Clinical Development. JPAD-JOURNAL Prev ALZHEIMERS Dis. 2019;6(1):63–9. IF: 3.149 Cited: 25 3. Hanes J, Kovac A, Kvartsberg H, Kontsekova E, Fialova L, Katina S, et al. Evaluation of a novel immunoassay to detect p-tau Thr217 in the CSF to distinguish Alzheimer disease from other dementias. Neurology. 2020;95(22):e3026–35. IF: 8.77 Cited: 3 4. Skrabana R, Kovacech B, Filipcik P, Zilka N, Jadhav S, Smolek T, et al. Neuronal Expression of Truncated Tau Efficiently Promotes Neurodegeneration in Animal Models: Pitfalls of Toxic Oligomer Analysis. J ALZHEIMERS Dis. 2017;58(4):1017–25. IF: 3.731 Cited: 1 5. Hudakova N, Hricikova S, Kulkarni A, Bhide M, Kontsekova E, Cizkova D. Fundamental and Advanced Therapies, Vaccine Development against SARS-CoV-2. Pathogens. 2021;10(6). IF: 3.492 Cited: 1	
06	Total number - CC and impacted publications in last 5 years
5	
07	Non-CC publications in foreign and domestic peer reviewed journals in last 5 years (max. 20 publications)
1. Novak P, Schmidt R, Kontsekova E, Kovacech B, Smolek T, Katina S, et al. FUNDAMANT: an interventional 72-week phase 1 follow-up study of AADvac1, an active immunotherapy against tau protein pathology in Alzheimer's disease. ALZHEIMERS Res Ther. 2018;10. 2. Novak P, Kontsekova E, Zilka N, Novak M. Ten Years of Tau-Targeted Immunotherapy: The Path Walked and the Roads Ahead. Front Neurosci. 2018 Nov;12. 3. Weisova P, Cehlar O, Skrabana R, Zilkova M, Filipcik P, Kovacech B, et al. Therapeutic antibody targeting microtubule-binding domain prevents neuronal internalization of extracellular tau via masking neuron surface proteoglycans. ACTA Neuropathol Commun. 2019 Aug;7(1). 4. Jadhav S, Avila J, Scholl M, Kovacs GG, Kovari E, Skrabana R, et al. A walk through tau therapeutic strategies.	

ACTA Neuropathol Commun. 2019 Feb;7.

5. Prcina M, Novak M, Cigankova V, Kontseková E. Immunosenescence - the role in the immunotherapy of older population. BRATISLAVA Med JOURNAL-BRATISLAVSKE Lek List. 2018;119(4):217–20.

6. Zilková M, Nolle A, Kovacech B, Kontseková E, Weisová P, Filipčík P, et al. Humanized tau antibodies promote tau uptake by human microglia without any increase of inflammation. ACTA Neuropathol Commun. 2020;8(1). I

7. Novák, P., Kovacech, B., Katina, S. et al. ADAMANT: a placebo-controlled randomized phase 2 study of AADvac1, an active immunotherapy against pathological tau in Alzheimer's disease. Nat Aging 1, 521–534 (2021).

07 Total number - Non-CC publications in foreign and domestic peer reviewed journals in last 5 years

7

08 Scientific book and chapters in last 5 years

0

08 Number - Scientific book and chapters in last 5 years

09 Student books in last 5 years

0

09 Number - Student books in last 5 years

10 State the list of 5 the most cited publications with number of citations and state max. 10 citations related to each publication

1. Zilka N, Filipčík P, Koson P, Fialová L, Skrabana R, Zilková M, et al. Truncated tau from sporadic Alzheimer's disease suffices to drive neurofibrillary degeneration in vivo. FEBS Lett. 2006;580(15):3582–8. Cited: 132

• Gu, J. & Liu, F. Tau in Alzheimer's Disease: Pathological Alterations and an Attractive Therapeutic Target. Curr. Med. Sci. 40, 1009–1021 (2020).

• Garcia-Escudero, V. et al. A new non-aggregative splicing isoform of human Tau is decreased in Alzheimer's disease. ACTA Neuropathol. 142, 159–177 (2021).

• Robert, A., Scholl, M. & Vogels, T. Tau Seeding Mouse Models with Patient Brain-Derived Aggregates. Int. J. Mol. Sci. 22, (2021).

• Kassem, I. A. A., Ragab, M. F., Nabil, M. & Melek, F. R. Two new acylated triterpenoidal saponins from Gleditsia caspica Desf. and the effect of its saponin content on LPS-induced cognitive impairment in mice. Phytochem. Lett. 40, 53–62 (2020).

• Shimonaka, S. et al. Asparagine residue 368 is involved in Alzheimer's disease tau strain-specific aggregation. J. Biol. Chem. 295, 13996–14014 (2020).

• Li, L. et al. Alzheimer's disease brain contains tau fractions with differential prion-like activities. ACTA Neuropathol. Commun. 9, (2021).

• Rojas, M. et al. Metabolic Syndrome: Is It Time to Add the Central Nervous System? Nutrients 13, (2021).

• Giong, H.-K., Subramanian, M., Yu, K. & Lee, J.-S. Non-Rodent Genetic Animal Models for Studying Tauopathy: Review of Drosophila, Zebrafish, and C. elegans Models. Int. J. Mol. Sci. 22, (2021).

• Gu, J. et al. Truncation of Tau selectively facilitates its pathological activities. J. Biol. Chem. 295, 13812–13828 (2020).

• Niewiadomska, G., Niewiadomski, W., Steczkowska, M. & Gasiorowska, A. Tau Oligomers Neurotoxicity. LIFE-BASEL 11, (2021).

2. Novak P, Schmidt R, Kontseková E, Zilka N, Kovacech B, Skrabana R, et al. Safety and immunogenicity of the tau vaccine AADvac1 in patients with Alzheimer's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1 trial. LANCET Neurol. 2017 Feb;16(2):123–34. Cited: 135

• Wang, D. et al. The Structure Biology of Tau and Clue for Aggregation Inhibitor Design. Protein J. doi:10.1007/s10930-021-10017-6.

• Parums, D. V. Editorial: Targets for Disease-Modifying Therapies in Alzheimer's Disease, Including Amyloid and Tau Protein. Med. Sci. Monit. 27, (2021).

- Yu, T.-W., Lane, H.-Y. & Lin, C.-H. Novel Therapeutic Approaches for Alzheimer's Disease: An Updated Review. *Int. J. Mol. Sci.* 22, (2021).
- Ji, C. & Sigurdsson, E. M. Current Status of Clinical Trials on Tau Immunotherapies. *Drugs* 81, 1135–1152 (2021).
- Stamelou, M. et al. Evolving concepts in progressive supranuclear palsy and other 4-repeat tauopathies. *Nat. Rev. Neurol.* doi:10.1038/s41582-021-00541-5.
- Annadurai, N., De Sanctis, J. B., Hajdich, M. & Das, V. Tau secretion and propagation: Perspectives for potential preventive interventions in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Exp. Neurol.* 343, (2021).
- Respondek, G. et al. Neuroprotective treatment of tauopathies. *NERVENARZT* doi:10.1007/s00115-021-01210-0.
- Gupta, G. L. & Samant, N. P. Current druggable targets for therapeutic control of Alzheimer's disease. *Contemp. Clin. Trials* 109, (2021).
- Imbimbo, B. P., Ippati, S., Watling, M. & Balducci, C. A critical appraisal of tau-targeting therapies for primary and secondary tauopathies. *ALZHEIMERS \& Dement.* doi:10.1002/alz.12453.
- Lin, P. et al. The Development of Pharmacological Therapies for Alzheimer's Disease. *Neurol. Ther.* doi:10.1007/s40120-021-00282-z.

3. Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Novak P, Novak M. First-in-man tau vaccine targeting structural determinants essential for pathological tau-tau interaction reduces tau oligomerisation and neurofibrillary degeneration in an Alzheimer's disease model. *ALZHEIMERS Res Ther.* 2014;6(4). Cited: 120

- Vaquer-Alicea, J., Diamond, M. I. & Joachimiak, L. A. Tau strains shape disease. *ACTA Neuropathol.* doi:10.1007/s00401-021-02301-7.
- Ji, C. & Sigurdsson, E. M. Current Status of Clinical Trials on Tau Immunotherapies. *Drugs* 81, 1135–1152 (2021).
- Mortada, I. et al. Immunotherapies for Neurodegenerative Diseases. *Front. Neurol.* 12, (2021).
- Imbimbo, B. P., Ippati, S., Watling, M. & Balducci, C. A critical appraisal of tau-targeting therapies for primary and secondary tauopathies. *ALZHEIMERS \& Dement.* doi:10.1002/alz.12453.
- Przewodowska, D., Marzec, W. & Madetko, N. Novel Therapies for Parkinsonian Syndromes-Recent Progress and Future Perspectives. *Front. Mol. Neurosci.* 14, (2021).
- Ojha, R. & Prajapati, V. K. Cognizance of posttranslational modifications in vaccines: A way to enhanced immunogenicity. *J. Cell. Physiol.* doi:10.1002/jcp.30483.
- Kim, B. et al. Tau immunotherapy is associated with glial responses in FTLT-tau. *ACTA Neuropathol.* 142, 243–257 (2021).
- Nguyen, P. H. et al. Amyloid Oligomers: A Joint Experimental/Computational Perspective on Alzheimer's Disease, Parkinson's Disease, Type II Diabetes, and Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Chem. Rev.* 121, 2545–2647 (2021).
- Soto-Rojas, L. O. et al. The Neurovascular Unit Dysfunction in Alzheimer's Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 22, (2021).
- Ray, W. J. & Buggia-Prevot, V. Novel Targets for Alzheimer's Disease: A View Beyond Amyloid. in *ANNUAL REVIEW OF MEDICINE*, VOL 72, 2021 (ed. Klotman, ME) vol. 72 15–28 (2021).

4. Jadhav S, Avila J, Scholl M, Kovacs GG, Kovari E, Skrabana R, et al. A walk through tau therapeutic strategies. *ACTA Neuropathol Commun.* 2019 Feb;7. Cited: 87

- Annadurai, N., De Sanctis, J. B., Hajdich, M. & Das, V. Tau secretion and propagation: Perspectives for potential preventive interventions in Alzheimer's disease and other tauopathies. *Exp. Neurol.* 343, (2021).
- Imbimbo, B. P., Ippati, S., Watling, M. & Balducci, C. A critical appraisal of tau-targeting therapies for primary and secondary tauopathies. *ALZHEIMERS \& Dement.* doi:10.1002/alz.12453.
- Li, Y. & Peng, X. Comparison of the force fields on monomeric and fibrillar PHF6 of tau protein. *Biophys. Chem.* 277, (2021).
- Malhis, M. et al. Potent Tau Aggregation Inhibitor D-Peptides Selected against Tau-Repeat 2 Using Mirror Image Phage Display. *CHEMBIOCHEM* doi:10.1002/cbic.202100287.
- Nimmo, J. T. et al. Amyloid-beta and alpha-Synuclein Immunotherapy: From Experimental Studies to Clinical Trials. *Front. Neurosci.* 15, (2021).
- Chung, D. C., Roemer, S., Petrucelli, L. & Dickson, D. W. Cellular and pathological heterogeneity of primary tauopathies. *Mol. Neurodegener.* 16, (2021).
- Jabbari, E. & Duff, K. E. Tau-targeting antibody therapies: too late, wrong epitope or wrong target? *Nat. Med.* 27, 1341–1342 (2021).
- Pinzi, L., Tiniivella, A. & Rastelli, G. Chemoinformatics Analyses of Tau Ligands Reveal Key Molecular Requirements for the Identification of Potential Drug Candidates against Tauopathies. *MOLECULES* 26, (2021).
- Nowak, D., Słupski, W. & Rutkowska, M. New therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 75, 474–490 (2021).
- Kosyakovsky, J. The neural economics of brain aging. *Sci. Rep.* 11, (2021).

5. Kontsekova E, Zilka N, Kovacech B, Skrabana R, Novak M. Identification of structural determinants on tau protein essential for its pathological function: novel therapeutic target for tau immunotherapy in Alzheimer's disease.

ALZHEIMERS Res Ther. 2014;6(4). Cited: 46

- VandeVrede, L., Ljubenkov, P. A., Rojas, J. C., Welch, A. E. & Boxer, A. L. Four-Repeat Tauopathies: Current Management and Future Treatments. NEUROTHERAPEUTICS doi:10.1007/s13311-020-00888-5.
- Plotkin, S. S. & Cashman, N. R. Passive immunotherapies targeting A beta and tau in Alzheimer's disease. Neurobiol. Dis. 144, (2020).
- Oakley, S. S. et al. Tau Filament Self-Assembly and Structure: Tau as a Therapeutic Target. Front. Neurol. 11, (2020).
- VandeVrede, L., Boxer, A. L. & Polydoro, M. Targeting tau: Clinical trials and novel therapeutic approaches. Neurosci. Lett. 731, (2020).
- Ojha, R. & Prajapati, V. K. Cognizance of posttranslational modifications in vaccines: A way to enhanced immunogenicity. J. Cell. Physiol. doi:10.1002/jcp.30483.
- Li, Q. et al. Computational Insights Into the Inhibition Mechanism of Proanthocyanidin B2 on Tau Hexapeptide (PHF6) Oligomer. Front. Chem. 9, (2021).
- Karelina, T., Lerner, S., Stepanov, A., Meerson, M. & Demin, O. Monoclonal antibody therapy efficacy can be boosted by combinations with other treatments: Predictions using an integrated Alzheimer's Disease Platform. CPT-PHARMACOMETRICS & Syst. Pharmacol. 10, 543–550 (2021).
- Toombs, J. & Zetterberg, H. Untangling the tau microtubule-binding region. BRAIN 144, 359–362 (2021).
- Quint, W. H. et al. Bispecific Tau Antibodies with Additional Binding to C1q or Alpha-Synuclein. J. ALZHEIMERS Dis. 80, 813–829 (2021).
- Toniolo, S., Sen, A. & Husain, M. Modulation of Brain Hyperexcitability: Potential New Therapeutic Approaches in Alzheimer's Disease. Int. J. Mol. Sci. 21, (2020).

11 Total number of publications cited in last 5 years (more than 100-times)

3

11 Total number of publications cited in last 5 years (50-100-times)

1

11 Total number of publications cited in last 5 years (10-50-times)

7

12 List of projects of the principal investigator realized in last 5 years in structure: name of project, grant scheme, years of realization, project cost, position of principal investigator in the project

1. Name of the project: Neuro-glia cell-based model for inter-neuronal spread of tau pathology

The grants scheme: APVV-20-0585

The implementation period: 01.07.2021 – 30.06.2025

The project budget: 244 016,00,- eur

The position of principal investigator: member of the research team

2. Name of the project: Development of therapeutic biomolecules blocking SARS-COV-2 infection

The grants scheme: PP-COVID-20-0044

The implementation period: 16.09.2020 – 31.12.2021

The project budget: 399 909,00,- eur

The position of principal investigator: principal investigator

3. Name of the project: Study of functional bio-implants and stem cells for CNS regeneration

The grants scheme: APVV-15-0613

The implementation period: 01.07.2016 – 31.08.2020

The project budget: 239 982,- eur

The position of principal investigator: member of the research team

4. Name of the project: Immunogenetic markers in Slovak patients with Alzheimer's disease

The grants scheme: VEGA-1/0240/16

The implementation period: 01/2016 – 12/2019

The project budget: 18 600,- eur

The position of principal investigator: member of the research team

12 Number - Projects of the principal investigator realized in last 5 years

4



13	Expertises, consultation and other outcomes with direct exploitation in economic and social practice in last 5 years
13	Number - Expertises, consultation and other outcomes with direct exploitation in economic and social practice in last 5 years
14	Application outcomes - protected (please include also the specific patent, invention, utility model and the TRL level)
14	Number - Application outcomes - protected
15	Applicable outcomes - others
15	Number - Applicable outcomes - others



VV - B	Project objectives
	Ciele a zámery projektu
01	Key words
Immune response, Cellular immunity, Humoral immunity, SARS-CoV-2, Vaccine, Memory T-cells, Memory B-cells, Neutralization antibodies, Pandemic	
02	Project objectives
1. The longitudinal monitoring of the humoral immune response induced by vaccination and by infection - Analysis of the binding antibodies specific to Spike protein and /or nucleocapsid protein and their isotype profile (IgG, IgM and IgA) - Analysis of the neutralizing antibodies able to block interaction of Spike protein with ACE2 receptor 2. Development of assay for the analysis of memory B-cells induced by vaccination and by infection 3. The longitudinal monitoring of the cellular immune response induced by vaccination and by infection - Analysis of the levels of memory helper cells (CD4 T-cells), cytotoxic cells (CD8 T-cells) and memory B-cells induced by infection and by vaccination 4. Development of pseudoviral assay for the evaluation of antibodies inhibiting new variants of SARS-CoV-2 with mutations in Spike2 - Analysis of the neutralizing antibodies able to inhibit possible new mutants of SARS-CoV-2 5. The study of impact of immunodeficiencies on vaccine-induced immune response in children	

VV – C			Rozpočet projektu v EUR Budget of the project in EUR				
Žiadateľ: AXON Neuroscience R&D Services SE							
Applicant:							
Rok / Year		2022	2023	2024	2025		Celkovo / Total
01	Bežné priame náklady / Direct running costs	27 530,00	51 137,00	48 952,00	19 567,00		147 186,00
02	Mzdové náklady a ostatné osobné náklady / Wage and other personal costs	3 699,00	7 455,00	7 319,00	3 726,00		22 199,00
03	Zdravotné a sociálne poistenie / Social and health insurance	1 295,00	2 610,00	2 561,00	1 305,00		7 771,00
04	Cestovné náklady / Travel costs	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
05	Materiál / Material	18 000,00	32 000,00	30 000,00	10 000,00		90 000,00
06	Odpisy / Amortization	4 536,00	9 072,00	9 072,00	4 536,00		27 216,00
07	Služby / Services	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
08	Energie, vodné, stočné, komunikácie / Energy, water, communications	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
09	Bežné nepriame náklady / Indirect costs	6 957,00	13 975,00	14 425,00	7 467,00		42 824,00
10	Bežné náklady spolu / Total running costs	34 487,00	65 112,00	63 377,00	27 034,00		190 010,00
Celkové náklady z APVV / Total costs from APVV		34 487,00	65 112,00	63 377,00	27 034,00		190 010,00
Spolufinancovanie / Financing from other sources		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Štátne (mimo zdrojov APVV) / State (outside sources APVV)		0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
Zahraničné / Foreign		0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
Súkromné / Private		0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
Celkové náklady / Total costs		34 487,00	65 112,00	63 377,00	27 034,00	0,00	190 010,00

Rozpis predpokladaných nákladov uplatňovaných z APVV / List of expected costs covered by APVV		2022	Organizácia: AXON Neuroscience R&D Services SE Organization:
02	Mzdové náklady a ostatné osobné náklady		
Mzdové náklady zahŕňajú mzdy pre vedeckých a odborných pracovníkov zapojených do riešenia projektu. Mzdy budú vyplatené ako príslušná časť mzdy, ktorá zodpovedá personálnej kapacite, ktorou sa pracovníci podieľajú na riešení projektu, prípadne ako odmeny. Mzdové náklady zahrnuté do rozpočtu predstavujú 7% z reálnych nákladov na uvedený projekt za každého riešiteľa.			

02	Wage and other personal costs
	Personnel costs include wages for scientific and specialist employees participating in the project research. The wages will be paid out in proportion to the personal capacity specified in the project proposal, or as bonuses. The costs included in the budget represent 7% of the actual costs of the project for each researche
03	Zdravotné a sociálne poistenie
	Náklady na zdravotné a sociálne poistenie sú vypočítané vzhľadom na mzdy vo výške 35 %.
03	Social and health insurance
	Contributions to health and social insurance amount to 35 % of specified wages.
05	Materiál
	Materiál na analýzu väzobných protilátok (mikrotitračné platne, špičky, plastové pipety, reagenty a chemikálie pre molekulárnu biológiu -na prípravu a purifikáciu rekombinantných proteínov. Spike proteín a Nukeokapsid proteín, sekundárne protilátky anti-human IgG/HRP, anti-human IgM/HRP, anti-human IgA/HRP, TMB-one, Tween20, PBS) _3500 Eur
	Materiál na analýzu neutralizačných protilátok (kultivačné misky, platničky na kultiváciu buniek, špičky, kultivačné média, séra, antibiotiká, doplnky výživy na kultiváciu buniek, chemikálie na fluorescenčné značenie Spike proteínu a jeho analýzu, materiál na prietokovú cytometriu) _5000Eur
	Materiál na analýzu pamäťových T-buniek (značené protilátky anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD45RO, skúmavky a chemikálie na prietokovú cytometriu, Spike proteín na stimuláciu buniek, plasty na kultiváciu buniek, kultivačné média) _3000Eur
	Materiál na vývoj testu na analýzu pamäťových B-buniek (chemikálie na prietokovú cytometriu, protilátky anti-CD19, anti-CD20, anti-CD27, anti-CD38, anti-IgD, kultivačné média, antibiotiká) _3500Eur
	Materiál na vývoj pseudovírusového testu na analýzu neutralizačných protilátok (reagenty a chemikálie pre molekulárnu biológiu, lipofektamín, plazmidové vektory, kit na mutagenézu) _3000 Eur
05	Material
	Material for binding antibody analysis (microtiter plates, tips, plastic pipettes, reagents and chemicals for molecular biology - for the preparation and purification of recombinant proteins: Spike protein and Nukeocapsid protein, anti-human IgG / HRP, anti-human IgM / HRP, anti-human IgA / HRP, TMB-one, Tween20, PBS)- 3500Eur
	Material for neutralizing antibody analysis (culture dishes, cell culture plates, tips, culture media, sera, antibiotics, supplements for cell culture, chemicals for fluorescence labeling of Spike protein and its analysis-Western Blot, ELISA, material for flow cytometry)- 5000Eur
	Material for memory T-cell analysis (labeled anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD45RO antibodies, flow cytometry tubes and chemicals, cell culture plastics, culture media) -3000Eur
	Material for memory B-cell analysis-development of assay (flow cytometry tubes, chemicals, anti-CD19 antibodies, anti-CD20, anti-CD27, anti-CD38, anti-IgD, culture media, antibiotics)-3500 Eur
	Material for the development of a pseudoviral test (reagents and chemicals for molecular biology, plasmid vectors, mutagenesis kit, lipofectamine)-3000Eur
06	Odpisy
	Náklady spojené s používaním prístroja pri realizácii projektu
06	Amortization
	Costs associated with the use of the device during the project implementation
09	Bežné nepriame náklady

Na nevyhnutné výdavky, ktoré nesúvisia priamo s riešením projektu.

09 Indirect costs

For essential charges, which are important for laboratory operations, but not directly related to the project.

Rozpis predpokladaných nákladov uplatňovaných z APVV / List of expected costs covered by APVV

2023

Organizácia: AXON Neuroscience R&D Services SE Organization:

02 Mzdové náklady a ostatné osobné náklady

Mzdové náklady zahŕňajú mzdy pre vedeckých a odborných pracovníkov zapojených do riešenia projektu. Mzdy budú vyplatené ako príslušná časť mzdy, ktorá zodpovedá personálnej kapacite, ktorou sa pracovníci podieľajú na riešení projektu, prípadne ako odmeny.
Mzdové náklady zahrnuté do rozpočtu predstavujú 7% z reálnych nákladov na uvedený projekt za každého riešiteľa.

02 Wage and other personal costs

Personnel costs include wages for scientific and specialist employees participating in the project research. The wages will be paid out in proportion to the personal capacity specified in the project proposal, or as bonuses. The costs included in the budget represent 7% of the actual costs of the project for each researcher.

03 Zdravotné a sociálne poistenie

Náklady na zdravotné a sociálne poistenie sú vypočítané vzhľadom na mzdy vo výške 35 %.

03 Social and health insurance

Contributions to health and social insurance amount to 35 % of specified wages.

05 Materiál

Materiál na analýzu väzobných protilátok (mikrotitračné platne, špičky, plastové pipety, chemikálie purifikáciu rekombinantného Spike proteínu, sekundárne protilátky anti-human IgG/HRP, anti-human IgM/HRP, anti-human IgA/HRP, iné chemikálie - TMB-one, Tween20, PBS) _7000 Eur

Materiál na analýzu neutralizačných protilátok (kultivačné misky, platničky na kultiváciu buniek, špičky, kultivačné média, kultivačné séra, antibiotiká, doplnky výživy na kultiváciu buniek, materiál na prietokovú cytometriu) _8000Eur

Materiál na analýzu pamäťových T-buniek (značené protilátky anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD45RO, skúmavky a chemikálie na prietokovú cytometriu, Spike proteín na stimuláciu buniek, plasty na kultiváciu buniek, kultivačné média) _4000Eur

Materiál na vývoj/validáciu testu na analýzu pamäťových B-buniek, analýza B-buniek (skúmavky a chemikálie na prietokovú cytometriu, protilátky anti-CD19, anti-CD20, anti-CD27, anti-CD38, anti-IgD, anti-CD24) _6000Eur

Materiál na vývoj/validáciu pseudovírusového testu, analýza neutralizačných protilátok (reagencie a chemikálie pre molekulárnu biológiu, plasty na kultiváciu buniek, kultivačné média a séra, reagencie na luciferázový test) _7000Eur

05 Material

Material and chemicals for antibody analysis (microtiter plates, tips, plastic pipettes, chemicals for recombinant Spike protein purification, anti-human IgG / HRP secondary antibodies, anti-human IgM / HRP, anti-human IgA / HRP, other chemicals)-7000Eur

Material and chemicals for neutralizing antibody analysis (culture dishes, cell culture plates, tips, culture media, culture sera, antibiotics, cell culture supplements, flow cytometry material)-8000Eur

Material for memory T-cell analysis (labeled anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD45RO antibodies, flow cytometry tubes and chemicals, Spike protein for cell stimulation, cell culture plastics, culture media)-4000Eur
 Material for development/validation of test for memory B-cell analysis, B-cell analysis (tubes and chemicals for flow cytometry, anti-CD19 antibodies, anti-CD20, anti-CD27, anti-CD38, anti-IgD, anti-CD24)- 6000Eur
 Material for pseudovirus assay development/validation; analysis of neutralization antibodies (reagents and chemicals for molecular biology, cell culture plastics, culture media and sera, luciferase assay reagents)-7000Eur

06 Odpisy

Náklady spojené s používaním prístroja pri realizácii projektu

06 Amortization

Costs associated with the use of the device during the project implementation

09 Bežné nepriame náklady

Na nevyhnutné výdavky, ktoré nesúvisia priamo s riešením projektu.

09 Indirect costs

For essential charges, which are important for laboratory operations, but not directly related to the project.

**Rozpis predpokladaných nákladov uplatňovaných z APVV /
 List of expected costs covered by APVV**

2024

**Organizácia: AXON Neuroscience R&D Services SE
 Organization:**
02 Mzdové náklady a ostatné osobné náklady

Mzdové náklady zahŕňajú mzdy pre vedeckých a odborných pracovníkov zapojených do riešenia projektu. Mzdy budú vyplatené ako príslušná časť mzdy, ktorá zodpovedá personálnej kapacite, ktorou sa pracovníci podieľajú na riešení projektu, prípadne ako odmeny.
 Mzdové náklady zahrnuté do rozpočtu predstavujú 7% z reálnych nákladov na uvedený projekt za každého riešiteľa.

02 Wage and other personal costs

Personnel costs include wages for scientific and specialist employees participating in the project research. The wages will be paid out in proportion to the personal capacity specified in the project proposal, or as bonuses. The costs included in the budget represent 7% of the actual costs of the project for each researcher.

03 Zdravotné a sociálne poistenie

Náklady na zdravotné a sociálne poistenie sú vypočítané vzhľadom na mzdy vo výške 35%.

03 Social and health insurance

Contributions to health and social insurance amount to 35 % of specified wages.

05 Materiál

Materiál na analýzu väzobných protilátok (mikrotitračné platne, špičky, plastové pipety, sekundárne protilátky anti-human IgG/HRP, anti-human IgM/HRP, anti-human IgA/HRP, iné chemikálie - TMB-one, Tween20, PBS) _6000 Eur

Materiál na analýzu neutralizačných protilátok (kultivačné misky, platničky, špičky, kultivačné média, kultivačné séra, materiál na prietokovú cytometriu) _8000Eur

Materiál na analýzu pamäťových T-buniek (značené protilátky anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD45RO, skúmavky a chemikálie na prietokovú cytometriu, Spike protein na stimuláciu buniek, plasty na kultiváciu buniek, kultivačné média a séra) _5000Eur

Materiál na analýzu pamäťových B-buniek (skúmavky a chemikálie na prietokovú cytometriu, protilátky anti-CD19, anti-CD20, anti-CD27, anti-CD38, anti-IgD, príprava rekombinantného Spike proteínu)_5000Eur

Materiál na analýzu neutralizačných protilátok blokujúcich pseudovírusy (plasty na kultiváciu buniek, kultivačné média, séra, reagenty na luciferázový test)_ 6000Eur

05 Material

Material for binding antibody analysis (microtiter plates, tips, plastic pipettes, anti-human IgG / HRP secondary antibodies, anti-human IgM / HRP, anti-human IgA / HRP, other chemicals - TMB-one, Tween20, PBS)- 6000Eur

Material for analysis of neutralizing antibodies (culture dishes, plates, tips, culture media, culture sera, material for flow cytometry)-8000Eur

Material for analysis of memory T-cell (labeled anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD45RO antibodies, flow cytometry tubes and chemicals, cell culture plastics, culture media and sera)-5000Eur

Material for memory B-cell analysis (flow cytometry tubes and chemicals, anti-CD19, anti-CD20, anti-CD27, anti-CD38, anti-IgD antibodies, preparation of recombinant Spike protein)-5000Eur

Material for analysis of neutralizing antibodies blocking pseudoviruses (plastics for cell culture, culture media, sera, reagents for luciferase assay) _6000Eur

06 Odpisy

Náklady spojené s používaním prístroja pri realizácii projektu

06 Amortization

Costs associated with the use of the device during the project implementation

09 Bežné nepriame náklady

Na nevyhnutné výdavky, ktoré nesúvisia priamo s riešením projektu.

09 Indirect costs

For essential charges, which are important for laboratory operations, but not directly related to the project.

Rozpis predpokladaných nákladov uplatňovaných z APVV / List of expected costs covered by APVV

2025

Organizácia: AXON Neuroscience R&D Services SE
Organization:

02 Mzdové náklady a ostatné osobné náklady

Mzdové náklady zahŕňajú mzdy pre vedeckých a odborných pracovníkov zapojených do riešenia projektu. Mzdy budú vyplatené ako príslušná časť mzdy, ktorá zodpovedá personálnej kapacite, ktorou sa pracovníci podieľajú na riešení projektu, prípadne ako odmeny.

Mzdové náklady zahrnuté do rozpočtu predstavujú 7% z reálnych nákladov na uvedený projekt za každého riešiteľa.

02 Wage and other personal costs

Personnel costs include wages for scientific and specialist employees participating in the project research. The wages will be paid out in proportion to the personal capacity specified in the project proposal, or as bonuses. The costs included in the budget represent 7% of the actual costs of the project for each researcher.

03 Zdravotné a sociálne poistenie

Náklady na zdravotné a sociálne poistenie sú vypočítané vzhľadom na mzdy vo výške 35%.

03 Social and health insurance

Contributions to health and social insurance amount to 35 % of specified wages.

05 Materiál

Materiál na analýzu väzobných protilátok (mikrotitračné platne, špičky, plastové pipety, iné chemikálie - TMB-one, Tween20, PBS) _3000 Eur

Materiál na analýzu neutralizačných protilátok (kultivačné misky, platničky na kultiváciu buniek, špičky, kultivačné média, materiál na prietokovú cytometriu) _3000Eur

Materiál na analýzu pamäťových T-buniek (skúmavky a chemikálie na prietokovú cytometriu, plasty na kultiváciu buniek, kultivačné média a séra) _1000Eur

Materiál na analýzu pamäťových B-buniek (skúmavky a chemikálie na prietokovú cytometriu)_1000Eur

Materiál na analýzu neutralizačných protilátok blokujúcich pseudovírusy (plasty na kultiváciu buniek, kultivačné média, reagenty na luciferázový test) _2000Eur

05 Material

Material for binding antibody analysis (microtiter plates, tips, plastic pipettes, other chemicals - TMB-one, Tween20, PBS)- 3000Eur

Material for analysis of neutralizing antibodies (culture dishes, cell culture plates, tips, culture media, material for flow cytometry)-3000Eur

Material for memory T-cell analysis (flow cytometry tubes and chemicals, cell culture plastics, culture media and sera)-1000Eur

Material for analysis of memory B-cells (tubes and chemicals for flow cytometry)-1000Eur

Material for the analysis of neutralizing antibodies (plastics for cell culture, culture media, luciferase assay reagents)-2000Eur

06 Odpisy

Náklady spojené s používaním prístroja pri realizácii projektu

06 Amortization

Costs associated with the use of the device during the project implementation

09 Bežné nepriame náklady

Na nevyhnutné výdavky, ktoré nesúvisia priamo s riešením projektu.

09 Indirect costs

For essential charges, which are important for laboratory operations, but not directly related to the project.

VV – C			Rozpočet projektu v EUR				
			Budget of the project in EUR				
Spoluriešiteľská organizácia : Neuroimunologický ústav SAV							
Cooperating organization: Slovak Academy of Sciences, Institute of Neuroimmunology							
Rok / Year		2022	2023	2024	2025		Celkovo / Total
01	Bežné priame náklady / Direct running costs	9 754,00	16 081,00	17 358,00	10 301,00		53 494,00
02	Mzdové náklady a ostatné osobné náklady / Wage and other personal costs	2 300,00	4 900,00	4 600,00	2 200,00		14 000,00
03	Zdravotné a sociálne poistenie / Social and health insurance	804,00	1 713,00	1 608,00	769,00		4 894,00
04	Cestovné náklady / Travel costs	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
05	Materiál / Material	6 000,00	8 498,00	10 000,00	6 602,00		31 100,00
06	Odpisy / Amortization	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
07	Služby / Services	650,00	970,00	1 150,00	730,00		3 500,00
08	Energie, vodné, stočné, komunikácie / Energy, water, communications	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
09	Bežné nepriame náklady / Indirect costs	2 100,00	2 006,00	1 750,00	0,00		5 856,00
10	Bežné náklady spolu / Total running costs	11 854,00	18 087,00	19 108,00	10 301,00		59 350,00
Celkové náklady z APVV / Total costs from APVV		11 854,00	18 087,00	19 108,00	10 301,00		59 350,00
Spolufinancovanie / Financing from other sources		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Štátne (mimo zdrojov APVV) / State (outside sources APVV)		0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
Zahraničné / Foreign		0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
Súkromné / Private		0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
Celkové náklady / Total costs		11 854,00	18 087,00	19 108,00	10 301,00	0,00	59 350,00

Rozpis predpokladaných nákladov uplatňovaných z APVV / List of expected costs covered by APVV		2022	Organizácia : Neuroimunologický ústav SAV Organization: Slovak Academy of Sciences, Institute of Neuroimmunology
02	Mzdové náklady a ostatné osobné náklady		
Mzdové náklady zahŕňajú mzdy pre vedeckých a odborných pracovníkov zapojených do riešenia projektu. Mzdy budú vyplatené ako príslušná časť mzdy, ktorá zodpovedá personálnej kapacite, ktorou sa pracovníci podieľajú na riešení projektu, prípadne ako odmeny.			
02	Wage and other personal costs		

Personnel costs include wages for scientific and specialist employees participating in the project research. The wages will be paid out in proportion to the personal capacity specified in the project proposal, or as bonuses.

03 Zdravotné a sociálne poistenie

Náklady na zdravotné a sociálne poistenie sú vypočítané vzhľadom na mzdy vo výške 34,95%.

03 Social and health insurance

Contributions to health and social insurance amount to 34.95 % of specified wages.

05 Materiál

Materiál na imunochémiiu - ELISA a Western blot (mikrotitračné platne, špičky, plastové pipety, chemikálie, membrány, pufre) _1000 Eur
Štandardné reagenty na kultiváciu buniek (kultivačné média, séra, antibiotiká, plasty-Petriho misky, platničky, špičky, pipety) _3000Eur
Chemikálie a materiál na prietokovú cytometriu- (značené protilátky anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD45RO, skúmavky) _2000Eur

05 Material

Material for immunochemistry – ELISA and Western blot (microtiter plates, pipette tips, pipettes, chemicals, transfer membranes, buffers) 1000 EUR
Standard reagents for cell cultivation (cultivation media, sera, antibiotics, plastics- Petri dishes, plates pipette tips, pipettes) 3000 EUR
Chemicals and material for flow cytometry (fluorescently-labeled antibodies anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8 anti-CD45RO, tubes) 2000 EUR

07 Služby

Prístroje používané v projekte vyžadujú pravidelný potrebný servis, drobné opravy a kalibráciu. Zverejnenie výsledkov projektu, poplatky za publikovanie článkov a farebnú dokumentáciu, poplatky za tlač posterov, príspevok na údržbu tlačiarň a kopírovacích zariadení.

07 Services

The equipment used in the project will require regular service, small repairs, and calibration. Publication of the results of the project, fees for publishing articles and color documents, fees for printing posters, contribution to the maintenance of printers and copiers.

09 Bežné nepriame náklady

Na nevyhnutné výdavky, ktoré nesúvisia priamo s riešením projektu.

09 Indirect costs

For essential charges, which are important for laboratory operations, but not directly related to the project.

Rozpis predpokladaných nákladov uplatňovaných z APVV / List of expected costs covered by APVV

2023

Organizácia: Neuroimunologický ústav SAV
Organization: Slovak Academy of Sciences, Institute of Neuroimmunology

02 Mzdové náklady a ostatné osobné náklady

Mzdové náklady zahŕňajú mzdy pre vedeckých a odborných pracovníkov zapojených do riešenia projektu. Mzdy budú vyplatené ako príslušná časť mzdy, ktorá zodpovedá personálnej kapacite, ktorou sa pracovníci podieľajú na riešení projektu, prípadne ako odmeny.

02	Wage and other personal costs
Personnel costs include wages for scientific and specialist employees participating in the project research. The wages will be paid out in proportion to the personal capacity specified in the project proposal, or as bonuses.	
03	Zdravotné a sociálne poistenie
Náklady na zdravotné a sociálne poistenie sú vypočítané vzhľadom na mzdy vo výške 34,95%.	
03	Social and health insurance
Contributions to health and social insurance amount to 34.95 % of specified wages.	
05	Materiál
Reagencie a chemikálie pre molekulárnu biológiu (kity na mutagenézu, kity na purifikáciu a analýzu DNA/RNA, chemikálie na purifikáciu proteínov, kity na sekvenovanie) _3000 Eur Chemikálie na fluorescenčné značenie proteínov (succinimidyl ester of Alexa Fluor) – 750Eur Značené protilátky na prietokovú cytometriu (protilátky anti-CD19, anti-CD20, anti-CD27, anti-CD38, anti-IgD, anti-CD24) _2500 Eur Materiál na imunochémiu (sekundárne protilátky anti-human IgG/HRP, anti-human IgM/HRP, anti-human IgA/HRP, iné chemikálie - TMB-one, Tween20, PBS) _1500 Eur Laboratórny materiál (čistiace prípravky a prípravky na sterilizáciu, gáza, laboratórne utierky, dezinfekčné prostriedky, ochranné pracovné pomôcky, rukavice, rúška) _748 Eur	
05	Material
Reagents and chemicals for molecular biology (mutagenesis kits, kits for DNA/RNA purification and analysis, chemicals for protein purification, DNA sequencing kits) 3000 EUR Chemicals for proteins fluorescent labeling (succinimidyl esters of Alexa Fluors) 750 EUR Fluorescently labeled antibodies for flow cytometry (anti-CD19, anti-CD20, anti-CD27, anti-CD38 anti-CD24 anti-IgD) 2500 EUR Material for immunochemistry (secondary antibodies anti-human IgG-HRP, anti-human IgM-HRP, anti-human IgA-HRP, other chemicals (TMB-one, Tween 20, PBS) 1500 EUR Laboratory material (material for cleaning and sterilization, tissues, disinfection, protective gloves, face masks) 748 EUR	
07	Služby
Prístroje používané v projekte vyžadujú pravidelný potrebný servis, drobné opravy a kalibráciu. Zverejnenie výsledkov projektu, poplatky za publikovanie článkov a farebnú dokumentáciu, poplatky za tlač posterov, príspevok na údržbu tlačiarí a kopírovacích zariadení.	
07	Services
The equipment used in the project will require regular service, small repairs, and calibration. Publication of the results of the project, fees for publishing articles and color documents, fees for printing posters, contribution to the maintenance of printers and copiers.	
09	Bežné nepriame náklady
Na nevyhnutné výdavky, ktoré nesúvisia priamo s riešením projektu.	
09	Indirect costs
For essential charges, which are important for laboratory operations, but not directly related to the project.	

List of expected costs covered by APVV		Neuroimmunology
02	Mzdové náklady a ostatné osobné náklady	
Mzdové náklady zahŕňajú mzdy pre vedeckých a odborných pracovníkov zapojených do riešenia projektu. Mzdy budú vyplatené ako príslušná časť mzdy, ktorá zodpovedá personálnej kapacite, ktorou sa pracovníci podieľajú na riešení projektu, prípadne ako odmeny.		
02	Wage and other personal costs	
Personnel costs include wages for scientific and specialist employees participating in the project research. The wages will be paid out in proportion to the personal capacity specified in the project proposal, or as bonuses.		
03	Zdravotné a sociálne poistenie	
Náklady na zdravotné a sociálne poistenie sú vypočítané vzhľadom na mzdy vo výške 34,95%.		
03	Social and health insurance	
Contributions to health and social insurance amount to 34.95 % of specified wages.		
05	Materiál	
Chemikálie na prietokovú cytometriu- (značené protilátky anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8, anti-CD45RO, skúmavky)_2000Eur Plasty na imunochemiiu (ELISA) a kultiváciu buniek (skúmavky, mikroplošnice, špičky, misky, sterilizačné filtre, pipety)_5000 Eur Ingredencie na kultiváciu buniek (trypsin EDTA, DMEM, L-glutamin, fetálne hovädzie sérum, penicilín-streptomycín, HEPES)_2000 Eur Chemikálie pre ELISA a Western-blot (membrány, pufré, sekundárne protilátky)_1000Eur		
05	Material	
Chemicals and material for flow cytometry (fluorescently-labeled antibodies anti-CD3, anti-CD4, anti-CD8 anti-CD45RO, tubes) 2000 EUR Plastics for immunochemistry (ELISA) and cell cultivation (tubes, microplates, pipette tips, dishes, sterilization filters, pipettes) 5000 EUR Reagents for celll cultivation (trypsin, DMEM, L-glutamine, fetal calf serum, penicillin-streptomycin, HEPES) 2000 EUR Chemical for ELISA and Western-blot (membranes, buffers, secondary antibodies) 1000 EUR		
07	Služby	
Prístroje používané v projekte vyžadujú pravidelný potrebný servis, drobné opravy a kalibráciu. Zverejnenie výsledkov projektu, poplatky za publikovanie článkov a farebnú dokumentáciu, poplatky za tlač posterov, príspevok na údržbu tlačiarí a kopírovacích zariadení.		
07	Services	
The equipment used in the project will require regular service, small repairs, and calibration. Publication of the results of the project, fees for publishing articles and color documents, fees for printing posters, contribution to the maintenance of printers and copiers.		
09	Bežné nepriame náklady	
Na nevyhnutné výdavky, ktoré nesúvisia priamo s riešením projektu.		
09	Indirect costs	
For essential charges, which are important for laboratory operations, but not directly related to the project.		

Rozpis predpokladaných nákladov uplatňovaných z APVV / List of expected costs covered by APVV		2025	Organizácia: Neuroimunologický ústav SAV Organization: Slovak Academy of Sciences, Institute of Neuroimmunology
02	Mzdové náklady a ostatné osobné náklady		
Mzdové náklady zahŕňajú mzdy pre vedeckých a odborných pracovníkov zapojených do riešenia projektu. Mzdy budú vyplatené ako príslušná časť mzdy, ktorá zodpovedá personálnej kapacite, ktorou sa pracovníci podieľajú na riešení projektu, prípadne ako odmeny.			
02	Wage and other personal costs		
Personnel costs include wages for scientific and specialist employees participating in the project research. The wages will be paid out in proportion to the personal capacity specified in the project proposal, or as bonuses.			
03	Zdravotné a sociálne poistenie		
Náklady na zdravotné a sociálne poistenie sú vypočítané vzhľadom na mzdy vo výške 34,95%.			
03	Social and health insurance		
Contributions to health and social insurance amount to 34.95 % of specified wages.			
05	Materiál		
Štandardné reagenty na kultiváciu buniek (kultivačné média, séra, antibiotiká, plasty-Petriho misky, platničky, špičky, pipety) _3600Eur Laboratórny materiál (čistiace prípravky a prípravky na sterilizáciu, gáza, laboratórne utierky, dezinfekčné prostriedky, ochranné pracovné pomôcky, rukavice, rúška)_3002 Eur			
05	Material		
Standard reagents for cell cultivation (cultivation media, sera, antibiotics, plastics- Petri dishes, plates pipette tips, pipettes) 3600 EUR Laboratory material (material for cleaning and sterilization , tissues, disinfection, protective gloves, face masks) 3002 EUR			
07	Služby		
Prístroje používané v projekte vyžadujú pravidelný potrebný servis, drobné opravy a kalibráciu. Zverejnenie výsledkov projektu, poplatky za publikovanie článkov a farebnú dokumentáciu, poplatky za tlač posterov, príspevok na údržbu tlačiarň a kopírovacích zariadení.			
07	Services		
The equipment used in the project will require regular service, small repairs, and calibration. Publication of the results of the project, fees for publishing articles and color documents, fees for printing posters, contribution to the maintenance of printers and copiers.			
09	Bežné nepriame náklady		
Na nevyhnutné výdavky, ktoré nesúvisia priamo s riešením projektu.			
09	Indirect costs		
For essential charges, which are important for laboratory operations, but not directly related to the project.			

VV – C			Rozpočet projektu v EUR				
			Budget of the project in EUR				
Sumárny rozpočet projektu / Summary budget of the project							
Rok / Year		2022	2023	2024	2025		Celkovo / Total
01	Bežné priame náklady / Direct running costs	37 284,00	67 218,00	66 310,00	29 868,00		200 680,00
02	Mzdové náklady a ostatné osobné náklady / Wage and other personal costs	5 999,00	12 355,00	11 919,00	5 926,00		36 199,00
03	Zdravotné a sociálne poistenie / Social and health insurance	2 099,00	4 323,00	4 169,00	2 074,00		12 665,00
04	Cestovné náklady / Travel costs	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
05	Materiál / Material	24 000,00	40 498,00	40 000,00	16 602,00		121 100,00
06	Odpisy / Amortization	4 536,00	9 072,00	9 072,00	4 536,00		27 216,00
07	Služby / Services	650,00	970,00	1 150,00	730,00		3 500,00
08	Energie, vodné, stočné, komunikácie / Energy, water, communications	0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
09	Bežné nepriame náklady / Indirect costs	9 057,00	15 981,00	16 175,00	7 467,00		48 680,00
10	Bežné náklady spolu / Total running costs	46 341,00	83 199,00	82 485,00	37 335,00		249 360,00
Celkové náklady z APVV / Total costs from APVV		46 341,00	83 199,00	82 485,00	37 335,00		249 360,00
Spolufinancovanie / Financing from other sources		0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Štátne (mimo zdrojov APVV) / State (outside sources APVV)		0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
Zahraničné / Foreign		0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
Súkromné / Private		0,00	0,00	0,00	0,00		0,00
Celkové náklady / Total costs		46 341,00	83 199,00	82 485,00	37 335,00	0,00	249 360,00



VV – D	Harmonogram a výstupy projektu / Project schedule and outcomes
01	Očakávané výstupy riešenia

Kategória	Výstupy	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	
Publikácie a citácie	1.02 Počet publikácií v zahraničných karentovaných časopisoch		1	2	2	1			
Výstupy do vzdelávania a popularizácie vedy	4.1 Počet účastníkov formálneho alebo neformálneho vzdelávania vedy		50	50	50				
Výstupy do vzdelávania a popularizácie vedy	4.3 Počet diplomových prác súvisiacich s riešeným projektom		1	1					
Výstupy do vzdelávania a popularizácie vedy	4.4 Počet PhD študentov, ktorých témy doktorandských prác súvisia s riešeným projektom		1	1					
Ostatné výsledky	5.4 Počet usporiadaných/zorganizovaných konferencií		2	1	1				
Pridaná hodnota projektu	6.6 Počet vyvolaných projektov výskumu a vývoja, ktoré priamo nadväzujú na riešený projekt, predložených v rámci SR do APVV, VEGA a pod.			1	1				

VV – D	Harmonogram a výstupy projektu / Project schedule and outcomes
02	Anticipated outcomes

Category	Outcomes	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	
Publications and citations	1.02 Interantional current contents publications		1	2	2	1			
Outputs into education and popularization of science	4.1 Participants in formal and informal education		50	50	50				
Outputs into education and popularization of science	4.3 Master theses accomplished within project		1	1					
Outputs into education and popularization of science	4.4 PhD students which will be trained within project		1	1					
Other outcomes	5.4 Organization of conferences		2	1	1				
Project added value	6.6 Induced R&D projects referring to this project submitted within Slovak Republic			1	1				

VV – D			Harmonogram a výstupy projektu / Project schedule and outcomes
03			Harmonogram projektu
Začiatok etapy	Koniec etapy	Názov etapy	
01.07.2022	31.03.2023	Vývoj testu na analýzu pamäťových B-buniek indukovaných očkovaním alebo infekciou	
01.07.2022	30.06.2023	Vývoj pseudovírusového testu na stanovenie protilátok inhibujúcich nové varianty SARS-CoV-2 s mutáciami v Spike proteíne	
01.07.2022	31.01.2025	Longitudinálne monitorovanie bunkovej imunitnej odpovede vyvolanej očkovaním alebo infekciou	
01.07.2022	31.03.2025	Longitudinálne monitorovanie humorálnej imunitnej odpovede vyvolanej očkovaním alebo infekciou	
01.07.2022	31.03.2025	Štúdium vplyvu imunodeficiencií na imunitnú odpoveď vyvolanú očkovaním u detí	
01.02.2025	30.06.2025	Analýza dát	

VV – D			Harmonogram a výstupy projektu / Project schedule and outcomes
04			Project schedule
Begin of phase	End of phase	Phase name	
01.07.2022	31.03.2023	Development of assay for the analysis of memory B-cells induced by vaccination and by infection	
01.07.2022	30.06.2023	Development of pseudoviral assay for the evaluation of antibodies inhibiting new variants of SARS-CoV-2 with mutations in Spike	
01.07.2022	31.01.2025	The longitudinal monitoring of the cellular immune response induced by vaccination and by infection	
01.07.2022	31.03.2025	The longitudinal monitoring of the humoral and cellular immune response induced by vaccination and by infection	
01.07.2022	31.03.2025	The study of impact of immunodeficiencies on vaccine-induced immune response in children	
01.02.2025	30.06.2025	Data analysis	

Zoznam prístrojov v projekte / List of Devices in Project

Názov / Name	Popis / Description
BioTek PowerWave HT, Microplate Spectrophotometer	Spektrofotometer sa bude používať na stanovenia hladín/titrov väzbových protilátok (izotypov IgG, IgM a IgA), ktoré sa špecificky viažu na SARS-CoV-2 proteíny/antigény (Spike proteín a nukleokapsidový proteín) pomocou ELISA. Prítomnosť špecifickej protilátky voči antigénu sa vyhodnotí spektrofotometricky.
BD LSRFortessa™ Cell Analyzer	Flow cytometer (BD LSRFortessa™ Cell Analyzer) sa bude používať na stanovenie hladín pamäťových Spike-špecifických T-buniek (CD4, CD8), ktoré vznikajú ako odpoveď na vírusovú infekciu (SARS-CoV-2) alebo na vakcináciu.

VV – E	Čestné vyhlásenie štatutárneho zástupcu žiadateľskej organizácie
Ja, dolu podpísaný/á Mgr. Michal Fresser, štatutárny zástupca záväzne vyhlasujem, že: - organizácia má platné osvedčenie o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj v zmysle § 18 ods. 2 písm. f) zákona č. 172/2005 Z.z. v znení neskorších predpisov a je evidovaná v zozname spôsobilých osôb vykonávať výskum a vývoj; - všetky informácie obsiahnuté v dokumentácii návrhu sú pravdivé; - organizácia má, resp. zabezpečí vlastné zdroje na spolufinancovanie projektu*; - predložený návrh projektu nebol a nie je financovaný z iných zdrojov (národných alebo zahraničných); - organizácia neposkytne žiadnu nepriamu štátnu pomoc v zmysle špecifických podmienok výzvy; - organizácia nie je daňovým dlžníkom; - organizácia nie je dlžníkom poistného na sociálnom poistení (dôchodkovom, nemocenskom, garančnom a úrazovom poistení, poistení v nezamestnanosti, poistení do rezervného fondu solidarity) a dlžníkom príspevkov na starobné dôchodkové sporenie; - organizácia nie je dlžníkom poistného na zdravotnom poistení (za každú zdravotnú poisťovňu); - organizácia nie je v likvidácii; - voči organizácii nie je vedený výkon rozhodnutia (nie je relevantné pre subjekty verejnej správy); - voči organizácii nebolo začaté konkurzné/reštrukturalizačné konanie (nie je relevantné pre subjekty verejnej správy); - na majetok organizácie nie je vyhlásený konkurz (nie je relevantné pre subjekty verejnej správy); - voči organizácii nebol zamietnutý návrh na vyhlásenie konkurzu pre nedostatok majetku (nie je relevantné pre subjekty verejnej správy); - organizácia neporušila zákaz nelegálnej práce a nelegálneho zamestnávania podľa osobitného predpisu za obdobie od jeho účinnosti (1. Apríl 2005) a v prípade porušenia nelegálneho zamestnávania cudzinca podľa § 2 ods. 2 písm. c) zákona č. 82/2005 Z. z. o nelegálnej práci a nelegálnom zamestnávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov za obdobie piatich rokov od porušenia tohto zákazu; - organizácia má vysporiadané finančné vzťahy so štátnym rozpočtom; - organizácia bude súčinná pri poskytovaní dokladov, ktoré preukazujú splnenie podmienok na poskytnutie dotácie v zmysle zákona 523/2004 Z. z.; - som si vedomý poskytnutia informácií o výskume a vývoji, na ktorý boli poskytnuté finančné prostriedky zo štátneho rozpočtu za účelom zverejnenia v súlade s platnou legislatívou SR; - som si vedomý povinnosti zverejnenia informácií o technickej infraštruktúre výskumu a vývoja, ktorú budujeme z poskytnutých prostriedkov štátneho rozpočtu alebo z prostriedkov Európskej únie na centrálnom informačnom portáli; - som si vedomý skutočnosti, že v zmysle znenia verejnej výzvy, APVV zverejní podľa § 19 ods. 8 zákona č. 172/2005 Z. z. v znení neskorších predpisov na webovej stránke www.apvv.sk rozhodnutie o žiadostiach odporúčených aj neodporúčených orgánom APVV na financovanie v rozsahu: číslo žiadosti, názov projektu, žiadateľ; - som si vedomý povinnosti popularizovať výsledky riešenia projektu s cieľom zrozumiteľným spôsobom informovať verejnosť o prínosoch výsledkov a výstupov výskumu a vývoja; - predložený návrh projektu po svojej obsahovej stránke nebude financovaný z národných zdrojov iných grantových schém ako z príslušnej grantovej schémy APVV. Ako štatutárny zástupca svojím podpisom zodpovedám za správnosť a pravdivosť údajov, uvedených v tejto elektronickej žiadosti. V prípade vyzvania zo strany APVV nahradím toto čestné vyhlásenie aktuálnymi potvrdeniami príslušných úradov. Som si vedomý, že v prípade zistenia, že údaje uvedené v predmetnom vyhlásení nie sú pravdivé, žiadosť bude vyradená alebo zmluva o poskytnutí prostriedkov nebude podpísaná, prípadne dôjde k odstúpeniu od zmluvy. * len v prípade povinnosti spolufinancovať projekt	
Názov žiadateľskej organizácie	AXON Neuroscience R&D Services SE
Meno štatutárneho zástupcu (I, II)	Mgr. Michal Fresser
V zastúpení (uvedte čitateľne meno)	
Podpis štatutárneho zástupcu	
Miesto	
Dátum	

VV – E Čestné vyhlásenie štatutárneho zástupcu spoluriešiteľskej organizácie	
Ja, dolu podpísaný/á doc. MVDr. Norbert Žilka, DrSc., štatutárny zástupca záväzne vyhlasujem, že: - organizácia má platné osvedčenie o spôsobilosti vykonávať výskum a vývoj v zmysle § 18 ods. 2 písm. f) zákona č. 172/2005 Z.z. v znení neskorších predpisov a je evidovaná v zozname spôsobilých osôb vykonávať výskum a vývoj; - všetky informácie obsiahnuté v dokumentácii návrhu projektu a týkajúce sa organizácie, za ktorú sa predkladá toto čestné vyhlásenie sú pravdivé; - organizácia neposkytne žiadnu nepriamu štátnu pomoc v zmysle špecifických podmienok výzvy; - organizácia nie je daňovým dlžníkom; - organizácia nie je dlžníkom poistného na sociálnom poistení (dôchodkovom, nemocenskom, garančnom a úrazovom poistení, poistení v nezamestnanosti, poistení do rezervného fondu solidarity) a dlžníkom príspevkov na starobné dôchodkové sporenie; - organizácia nie je dlžníkom poistného na zdravotnom poistení (za každú zdravotnú poisťovňu); - organizácia nie je v likvidácii; - voči organizácii nie je vedený výkon rozhodnutia (nie je relevantné pre subjekty verejnej správy); - voči organizácii nebolo začaté konkurzné/reštrukturalizačné konanie (nie je relevantné pre subjekty verejnej správy); - na majetok organizácie nie je vyhlásený konkurz (nie je relevantné pre subjekty verejnej správy); - voči organizácii nebol zamietnutý návrh na vyhlásenie konkurzu pre nedostatok majetku (nie je relevantné pre subjekty verejnej správy); - organizácia neporušila zákaz nelegálnej práce a nelegálneho zamestnávania podľa osobitného predpisu za obdobie od jeho účinnosti (1. Apríl 2005) a v prípade porušenia nelegálneho zamestnávania cudzinca podľa § 2 ods. 2 písm. c) zákona č. 82/2005 Z. z. o nelegálnej práci a nelegálnom zamestnávaní a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov za obdobie piatich rokov od porušenia tohto zákazu; - organizácia má vysporiadané finančné vzťahy so štátnym rozpočtom; - organizácia bude súčinná pri poskytovaní dokladov, ktoré preukazujú splnenie podmienok na poskytnutie dotácie v zmysle zákona 523/2004 Z. z.; - som si vedomý povinnosti poskytnutia informácií o výskume a vývoji, na ktorý boli poskytnuté finančné prostriedky zo štátneho rozpočtu za účelom zverejnenia v súlade s platnou legislatívou SR; - som si vedomý povinnosti zverejnenia informácií o technickej infraštruktúre výskumu a vývoja, ktorú budujeme z poskytnutých prostriedkov štátneho rozpočtu alebo z prostriedkov Európskej únie na centrálnom informačnom portáli; - som si vedomý povinnosti popularizovať výsledky riešenia projektu s cieľom zrozumiteľným spôsobom informovať verejnosť o prínosoch výsledkov a výstupov výskumu a vývoja; Ako štatutárny zástupca svojim podpisom zodpovedám za správnosť a pravdivosť údajov, uvedených v tejto elektronickej žiadosti, týkajúcich sa organizácie, za ktorú sa predkladá toto čestné vyhlásenie. V prípade vyzvania zo strany APVV sa zaväzujem nahradiť toto čestné vyhlásenie aktuálnymi potvrdeniami príslušných úradov. V prípade zistenia, že údaje uvedené v predmetnom vyhlásení nie sú pravdivé, beriem na vedomie, že žiadosť bude vyradená alebo zmluva o poskytnutí prostriedkov nebude podpísaná, prípadne dôjde k odstúpeniu od zmluvy.	
Názov spoluriešiteľskej organizácie	Neuroimunologický ústav SAV
Meno štatutárneho zástupcu (I, II)	doc. MVDr. Norbert Žilka, DrSc.
V zastúpení (uvedte čitateľne meno)	
Podpis štatutárneho zástupcu	
Miesto	
Dátum	

PODPISOVÁ STRANA

Na znak súhlasu s obsahom tejto zmluvy zmluvné strany prikladajú podpisy osôb oprávnených konať v ich mene:

Podpis:

Dátum:

19-

V mene: AXON Neuroscience R&D Services SE

Meno a priezvisko: Michal Fresser

Oprávnenie konať: Predseda predstavenstva

Podpis:

Dátum:

19-10-2022

V mene: Neuroimunologický ústav SAV

Meno a priezvisko: Norbert Žilka

Oprávnenie konať: Riaditeľ



