Název žadatele a součásti: Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové, partner projektu: Fakultní nemocnice Hradec Králové

Studie proveditelnosti

Předaplikační výzkum inovativních léčiv a medicínských technologií (zkráceně „InoMed“)

Zpracováno dne 16. 7. 2018
Rozsah 123 stran

Studie proveditelnosti

pro projekty předkládané v rámci Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání,

Prioritní osa 1, Investiční priorita 1, Specifický cíl 2,

výzva: **Předaplikační výzkum a Předaplikační výzkum pro ITI výzkum**

OBSAH

1. Základní údaje ... 3
2. Stručný popis projektu - abstrakt ... 3
3. Profil žadatele a partnerů ... 4
   3.1. Stručná charakteristika žadatele projektu ... 4
   3.2. Stručná charakteristika partnerů projektu ... 16
4. Výzkumné záměry ... 19
   4.1. Výzkumný záměr - Předaplikační výzkum protinádorových léčiv ... 19
      4.1.1. Abstrakt ... 19
      4.1.2. Současný stav poznání ... 20
      4.1.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu ... 23
      4.1.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky ... 25
      4.1.5. Experimentální ověření možného praktického uplatnění výzkumných výsledků včetně ošetření duševního vlastnictví ... 29
      4.1.6. Analýza potenciálu praktického uplatnění výzkumných výsledků ... 30
      4.1.7. Navázání a rozvoj spolupráce mezi výzkumnými týmy a aplikační sférou (včetně zahraničních subjektů) za účelem získání podnětů pro další rozvoj a experimentální ověření výzkumných záměrů ... 31
      4.1.8. Výzkumný tým ... 32
      4.1.9. Pořizovaná infrastruktura a vybavení, její potřebnost a využití ... 37
      4.1.10. Literatura ... 40
   4.2. Výzkumný záměr - Předaplikační výzkum léčiv a biomarkerů zaměřený na prevenci negativního dopadu protinádorové léčby na kardiovaskulární systém ... 41
      4.2.1. Abstrakt ... 41
      4.2.2. Současný stav poznání ... 42
      4.2.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu ... 44
      4.2.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky ... 45
      4.2.5. Experimentální ověření možného praktického uplatnění výzkumných výsledků včetně ošetření duševního vlastnictví ... 50
      4.2.6. Analýza potenciálu praktického uplatnění výzkumných výsledků ... 50
      4.2.7. Navázání a rozvoj spolupráce mezi výzkumnými týmy a aplikační sférou (včetně zahraničních subjektů) za účelem získání podnětů pro další rozvoj a experimentální ověření výzkumných záměrů ... 51
      4.2.8. Výzkumný tým ... 52
      4.2.9. Pořizovaná infrastruktura a vybavení, její potřebnost a využití ... 57
      4.2.10. Literatura ... 59
   4.3. Výzkumný záměr – Předaplikační výzkum nových léčiv pro metabolické onemocnění jater spojené se steatózou a cholestázou ... 60
      4.3.1. Abstrakt ... 60
      4.3.2. Současný stav poznání ... 61

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

4.3.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu ... 63
4.3.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky ... 64
4.3.5. Experimentální ověření možného praktického uplatnění výzkumných výsledků včetně ošetření duševního vlastnictví ... 68
4.3.6. Analýza potenciálu praktického uplatnění výzkumných výsledků ... 69
4.3.7. Navázání a rozvoj spolupráce mezi výzkumnými týmy a aplikační sférou (včetně zahraničních subjektů) za účelem získání podnětů pro další rozvoj a experimentální ověření výzkumných záměrů ... 69
4.3.8. Výzkumný tým ... 70
4.3.9. Pořizovaná infrastruktura a vybavení, její potřebnost a využití ... 76
4.3.10. Literatura ... 78
4.4. Výzkumný záměr - Předapliakční výzkum racionální farmakoterapie ve stáří - rozvoj a praktické uplatňování poznatků klinické farmacie v geriatrii ... 79
4.4.1. Abstrakt ... 79
4.4.2. Současný stav poznání ... 79
4.4.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu ... 81
4.4.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky ... 82
4.4.5. Experimentální ověření možného praktického uplatnění výzkumných výsledků včetně ošetření duševního vlastnictví ... 88
4.4.6. Analýza potenciálu praktického uplatnění výzkumných výsledků ... 89
4.4.7. Navázání a rozvoj spolupráce mezi výzkumnými týmy a aplikační sférou (včetně zahraničních subjektů) za účelem získání podnětů pro další rozvoj a experimentální ověření výzkumných záměrů ... 90
4.4.8. Výzkumný tým ... 91
4.4.9. Pořizovaná infrastruktura a vybavení, její potřebnost a využití ... 96
4.4.10. Literatura ... 96
5. Příprava mezinárodních projektových žádostí souvisejících s aktivitami a se zaměřením projektu ... 97
6. Odborné vzdělávání nezbytné pro realizaci výzkumných aktivit projektu ... 97
7. Aktivity vedoucí k šíření výsledků společné výzkumné činnosti a jejich výstupů ... 98
8. Řízení projektu ... 99
8.1. Plánovaná organizační struktura v době realizace projektu ... 103
8.2. Analýza rizik ... 105
9. Rozpočet ... 109
9.1. Zajištění spolufinancování v realizační fázi ... 111
10. Udržitelnost ... 112
10.1. Finanční udržitelnost ... 112
10.2. Věcná udržitelnost ... 114
11. Přílohy ... 116
12. Seznam tabulek a Obrázků ... 116
13. Seznam zkratek ... 118

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

1. ZÁKLADNÍ ÚDAJE

Položka	
Název projektu	Předaplikační výzkum inovativních léčiv a medicínských technologií (zkráceně „InoMed“)
Název žadatele	Univerzita Karlova
Počet partnerů	1 (Fakultní nemocnice Hradec Králové, FN HK)
Název součásti / součástí žadatele, které předkládají projektovou žádost (název fakulty, vysokoškolského ústavu)	Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové (FaF UK) Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové (LF HK)
Hlavní obor / oborová skupina projektu, jak je definováno ve Specifických pravidlech výzvy.[1]	1AB6 - Lékařství
Vedlejší obor/y projektu, jak je definováno ve Specifických pravidlech výzvy.	VZ 1-3 - 1AB5-Biologie VZ 4 - 1AB8 - Informatika

2. STRUČNÝ POPIS PROJEKTU - ABSTRAKT

Jádro projektu InoMed tvoří posílená výzkumná spolupráce mezi FaF UK, LF HK a FN HK v oblasti předaplikačního výzkumu. Projekt řeší 4 nadějné výzkumné oblasti s dlouhou a úspěšnou tradicí základního výzkumu a výrazným celospolečenským dopadem na zdraví a kvalitu života populace. Dle statistik WHO totiž patří nádorová, kardiovaskulární a jaterní onemocnění mezi nejčastější zdroje morbidity a mortality v rozvinutých státech. Díky stárnutí populace se situace neustále zhoršuje. Projekt InoMed je rozdělen do 4 výzkumných záměrů: VZ 1 – Předaplikační výzkum protinádorových léčiv, VZ 2 – Předaplikační výzkum léčiv a biomarkerů zaměřený na prevenci negativního dopadu protinádorové léčby na kardiovaskulární systém, VZ 3 – Předaplikační výzkum léčiv pro metabolické onemocnění jater spojené s cholestázou a steatózou a VZ 4 – Předaplikační výzkum racionální farmakoterapie ve stáří – rozvoj a praktické uplatňování poznatků klinické farmacie v geriatrii.

Projekt řeší několik dosud opomíjených problémů v oblasti předaplikačního výzkumu. Zejména si klade za cíl využít zkušenosti ze základního a klinického výzkumu a usnadnit tak možné budoucí uplatnění výsledků v praxi. K dosažení tohoto cíle přispěje vysoký stupeň interdisciplinární spolupráce napříč všemi zúčastněnými institucemi a cílené stáže mladých vědců v zahraničí. Dalším přínosem bude silná podpora mimo-projektové spolupráce s aplikační sférou v regionu, ČR i zahraničí. Tímto se předaplikační akademický výzkum více přiblíží potřebám reálné praxe. Projekt tak posílí vědeckou konkurenceschopnost výzkumných týmů v oblasti předaplikačního výzkumu, a to nejen v národním, ale i v mezinárodním srovnání. Projekt také významně rozšíří zkušenosti studentů doktorských studijních programů a mladých vědeckých pracovníků v oblasti aplikovaného výzkumu. Tím projekt také přispěje k řešení poptávky aplikační sféry po vysoce kvalifikovaných pracovnících v dotčených oborech. Projekt také pomůže implementovat priority předaplikačního výzkumu do stávajícího výzkumného zaměření participujících institucí. S tím souvisí i žádoucí zvýšení počtu a kvality

[1] *Uvádějte číslo i název, tak jak je uvedeno v SPpŽP – specifická část. SPpŽP – specifická část.*

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

výstupů jako je patentová přihláška či užitný vzor, což zvýší pravděpodobnost na využití zajímavých výsledků výzkumu v praxi.

Je tedy zřejmé, že projekt díky svému zaměření přispívá ke zvýšení kvality života a řeší velká společenská témata, a to nejen v regionu Hradecko-Pardubické aglomerace.

3. PROFIL ŽADATELE A PARTNERŮ

3.1. STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA ŽADATELE PROJEKTU

Univerzita Karlova (UK) patří mezi nejstarší univerzity v Evropě (založena císařem Karlem IV. roku 1348) a řadí se mezi 2 % nejlepších[2] a prestižních světových univerzit. V současnosti má UK 17 fakult (14 v Praze, 2 v Hradci Králové a 1 v Plzni), 3 vysokoškolské ústavy, 6 dalších pracovišť pro vzdělávací, vědeckou, výzkumnou, vývojovou a další tvůrčí činnost a pracoviště pro poskytování informačních služeb, 5 celouniverzitních účelových zařízení a rektorát jako výkonné pracoviště řízení UK. Více viz https://www.cuni.cz/UK-4.html.https://www.cuni.cz/UK-4.html.

V žebříčku QS World University Ranking 2018 UK potvrdila postavení nejlepší české univerzity, když se umístila na 317. místě.

Věda a výzkum tvoří významnou součást činnosti UK, jejíž prioritou je dále rozvíjet prestižní postavení tzv. výzkumné univerzity. Na UK působí řada špičkových výzkumných týmů, které spolupracují se zahraničními pracovišti. Možnost zapojit se do vědecké a výzkumné činnosti univerzity mají na jednotlivých fakultách také studenti. UK je nejvýkonnější vědeckou institucí v ČR, jak ukazuje např. hodnocení vědeckých výstupů Radou pro výzkum, vývoj a inovace, odborným a poradním orgánem vlády České republiky, který byl zřízen zákonem č. 130/2002 Sb., o podpoře výzkumu, experimentálního vývoje a inovací z veřejných prostředků a o změně některých souvisejících zákonů.

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové (FaF UK) vznikla v roce 1969 a navázala tak na starou a dlouholetou tradici studia farmacie na UK sahající k samým začátkům almae matris. Vedle tradičního magisterského studia Farmacie lze v současnosti v bakalářském studijním programu studovat obor Zdravotnická bioanalytika, na který navazuje magisterské studium tohoto oboru. Oba studijní programy, magisterský a bakalářský, prošly náročnou akreditací a jsou koncipovány tak, aby odpovídaly současnému stavu věd, potřebám naší i evropské praxe a jsou v souladu se studijními programy zemí Evropské unie. Absolventi obou studijních programů, Farmacie a Zdravotnické bioanalytiky, najdou uplatnění ve všech odvětvích farmacie a zdravotnictví nejen v ČR, ale i ve státech Evropské unie. FaF UK je pevně etablovanou a dynamicky se rozvíjející vědecko-výzkumnou a pedagogickou institucí, tak aby mohla poskytovat optimální infrastrukturní podmínky pro excelentní výzkum a kvalitní přípravu budoucích absolventů magisterských nebo doktorských studijních programů. V oblasti výzkumu a zejména aplikačního potenciálu výzkumu se FaF UK může pochlubit 6 udělenými patenty za rok 2016, v roce 2017 byly podány další patentové přihlášky[3].

---

[2] *Academic Ranking of World Universities, tzv. šanghajský žebříček, který každoročně srovnává více než 1 000 nejlepších světových univerzit, vybraných z více než 17 000 univerzit z celého světa, opakovaně zařadil UK v minulých letech do třetí stovky univerzit, čímž se opětovně začlenila mezi 2 % nejlepších světových univerzit.*

[3] *Viz. Informace z výroční zprávy za rok 2017*

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

FaF UK vyniká také zkušenostmi s projektovým řízením. V roce 2014 vzniklo samostatné Oddělení strategického rozvoje a evropských projektů (OSREP), které je podpůrným aparátem nejen managementu fakulty, ale především vědeckým a akademickým pracovníkům. Pracovníci OSREP jsou odborníci na jednotlivé oblasti, někteří jsou držiteli mezinárodně uznávaných certifikátů projektových manažerů. Pracovníci OSREP v roce 2017 zahájili administraci realizace schválených projektů (na FaF UK) za více než 225 mil. Kč, předložených do výzev Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání („OP VVV") v rámci nového programového období 2014 – 2020. Jednalo se např. o projekty z výzev č. 003 – Podpora excelentních výzkumných týmů v prioritní ose 1 OP, dále výzvu 014 – Budování expertních kapacit, a především předložených a schválených projektů do tzv. „4 výzvy" tj. výzvy č. 015 – ESF výzvy pro VŠ, 016 – ERDF výzvy pro VŠ, 017 – Výzkumné infrastruktury pro vzdělávací účely a 018 – Rozvoj výzkumně zaměřených studijních programů. K 31. 12. 2017 bylo za FaF UK podáno prostřednictvím Oddělení strategického rozvoje a evropských projektů 5 projektových žádostí za více než 291 mil. Kč.

Tabulka 1 Počet zaměstnanců na FaF UK

Počet zaměstnanců (FO):	257
Počet akademických pracovníků (FO):	148
Počet Ph.D. studentů:	162
Počet studentů – magisterské studium:	1 228
Počet studentů – bakalářské studium:	165

- Zdroj dat: Výroční zpráva UK za rok 2017, Výpis ze SIMS k 31. 12. 2017.

Bližší informace jsou k dispozici na internetových strákách FaF UK: viz http://www.faf.cuni.cz/.

Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové (LF HK) byla založena původně jako pobočka Univerzity Karlovy, Lékařské fakulty v Praze v říjnu 1945. Tímto LF HK navázala na staletou tradici výuky a výzkumu v lékařských vědách na UK, která sahá až k vlastnímu založení UK. Na LF HK studují budoucí bakaláři, magistři a doktoři lékařských věd. Výuku zajišťují renomovaní pedagogové – odborníci v daných oborech a fundovaní vědci. Magisterské studium zahrnuje šestileté studijní programy Všeobecné lékařství a General Medicine, pětileté studijní programy Zubní lékařství a Dentistry. Bakalářské studium je akreditováno pro studijní programy Ošetřovatelství, obor Všeobecná sestra, a Specializace ve zdravotnictví, obor Fyzioterapie. Absolventi medicíny nebo příbuzných přírodovědných oborů mohou pokračovat v postgraduálním vzdělávání v doktorských studijních programech, a to jak v českém, tak i anglickém jazyce, v prezenční i kombinované formě. Výuka studentů je zajišťována obory teoretickými, preklinickými, klinickými i preventivními. Nepostradatelnou roli ve vzdělávání lékařů má Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK). Kliniky FN HK jsou společnými pracovišti s LF HK s tím, že naprostá většina klinických vědeckých pracovníků pracuje na obou institucích. LF HK a FN HK nepojí pouze vzdělávací, ale také vědecko-výzkumná činnost. Partnerství FN HK v tomto projektu se proto v kontextu nastavené spolupráce obou institucí jeví jako naprosto přirozené.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Vědecká a výzkumná činnost patří vedle výuky k hlavním činnostem LF HK. Pracovníci i studenti řeší nebo participují na řešení mnoha projektů grantových agentur České republiky i EU týkajících se medicínského výzkumu a inovace výuky. Studenti magisterských studijních programů mají možnost připravovat se již od začátku studia k vědecko-výzkumné práci v rámci kurikula. Výsledky vědecké a výzkumné činnosti jsou prezentovány na řadě pravidelných vědeckých setkání.

Projektovým řízením se na LF HK zabývá Grantové a zahraniční oddělení (GZO), jehož činnost lze rozdělit na 4 oblasti: 1) tuzemské granty, 2) zahraniční, 3) evropské a jiné mezinárodní projekty a 4) transfer technologií. Pracovníci GZO jsou odborníci na jednotlivé oblasti, někteří jsou držiteli mezinárodně uznávaných certifikátů projektových manažerů. LF HK má bohaté zkušenosti s projekty z OP VK, OP VaVpI a dalších programů včetně těch rámcových (6. a 7. RP, žádosti do HORIZON 2020).

Tabulka 2 Počet zaměstnanců na LF HK

Počet zaměstnanců (FO):	694
Počet akademických pracovníků (FO):	487
Počet Ph.D. studentů:	230
Počet studentů – magisterské studium:	1 494
Počet studentů – bakalářské studium:	64

- Zdroj dat: Výroční zpráva UK za rok 2017, Výpis ze SIMS k 31. 12. 2017.

Bližší informace jsou k dispozici na internetových stránkách LF HK: viz https://www.lfhk.cuni.cz/.

Zásadní etapou rozvoje spolupráce obou fakult UK byla myšlenka společného kampusu v bezprostřední blízkosti **Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK).** Idea v realitu byla přeměněna v rámci projektu MEPHARED (2011–2015), finančně podpořeného z OP VaVpI, jehož předmětem byla 1. etapa výstavby. V této počáteční fázi byla realizována první budova budoucího společného kampusu UK v Hradci Králové, jejímž dokončením vznikla nová plocha pro výzkumnou a pedagogickou činnost, svou úrovní plně srovnatelná s moderními biomedicínskými centry v západní Evropě. Sousedství s FN HK umožňuje multioborovou, interdisciplinární a inovativní spolupráci v oblasti farmaceutických a biomedicínských věd. Další fáze počítá s dobudováním kampusu, resp. Výukového a výzkumného centra UK v Hradci Králové díky projektu MEPHARED II, který je aktuálně připravován do příslušných výzev[4] OP VVV. Půjde o první typ takového výzkumně-vzdělávacího centra v České republice, které umožní vzdělávání v lékařské a farmaceutické oblasti s úzkým napojením na klinickou činnost.

Posláním UK je poskytovat plnohodnotné univerzitní vzdělání, posilovat celoživotní vzdělávání a realizovat kvalitní výzkumnou činnost na srovnatelné úrovni s **nejvyspělejšími státy světa s akcentací principů mezioborové spolupráce, internacionalizace a podpory excelence výzkumu**. FaF UK má akreditovány 4

[4] Konkrétně se jedná o výzvy: 02_18_060 - ESF výzva pro vysoké školy – komplementární k velkým projektům; 02_18_061 - Rozvoj výzkumně zaměřených studijních programů – komplementární k velkým projektům; 02_18_062 - ERDF výzva pro VŠ – velké projekty

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

doktorské studijní programy (DSP) s celkem 9 otevřenými obory, které zahrnují všechny hlavní výzkumné směry v oblastech farmacie, zdravotnické bioanalytiky i některých souvisejících přírodních věd. Unikátním počinem v evropském prostoru vysokých škol je otevření pobočky FaF UK na Krétě v Řecku na MBS College v Heraklionu (v roce 2015), kde mají zahraniční studenti možnost studovat magisterský studijní program Farmacie, akreditovaný v anglickém jazyce, pod vedením českých učitelů. Na LF HK si mohou studenti vybrat jeden z 22 DSP, přičemž pro 21 z nich je akreditována také anglická mutace programu. Jednotlivé DSP pokrývají široké spektrum teoretických, preklinických a klinických oborů, přičemž cílem tohoto typu studia je příprava studentů pro vědeckou práci ve zvoleném oboru na co nejvyšší úrovni. Kromě vysokého počtu zahraničních studentů (v současnosti celkem 400) potvrzuje mezinárodní prestiž LF HK ojedinělá dlouhodobá spolupráce se špičkou světové medicíny, a to Mayo Clinic v Rochesteru, Minnesota, USA.

Současný stav - výchozí stav

FaF UK je vědecky nejvýkonnější vědeckou institucí v Královéhradeckém kraji a 5. vědecky nejvýkonnější[5] fakultou v přepočtu na jednoho akademického pracovníka v rámci 17 fakult Univerzity Karlovy. Kvalitní výzkum v oblasti biologických i chemických věd je dlouhodobě důležitou prioritou FaF UK.

Na FaF UK je výzkumná činnost dlouhodobě rozvíjena zejména v oblasti léčiv a je soustředěna v základním vědeckém programu v rámci UK – v programu PROGRES, který je na FaF UK označen Q42. FaF UK je v rámci celé ČR unikátní tím, že ve své podstatě multidisciplinární obor Farmacie úzce propojuje odborné znalosti v oblastech jak chemicky, tak biologicky orientovaných biomedicínských věd s klinickými disciplínami. Svým zaměřením patří VaV centrum na FaF UK jak do oblasti přírodních věd, tak zároveň i do oblasti zdravotnictví a tyto oblasti vzájemně propojuje. Strategií výzkumu VaV centra na FaF UK je podporovat multioborový a interdisciplinární výzkum zaměřený na rozvoj biologických, chemických, analytických, technologických i klinických disciplín, které se prakticky prolínají ve všech oblastech farmaceutických věd. Tyto mají za úkol zajistit kvalitu, účinnost a bezpečnost léčiv. Prakticky všechny výzkumné týmy se zabývají farmaceuticko-chemickými a biomedicínskými aspekty léčiv, tzn. nejen syntézou, kontrolou totožnosti a kvality, analýzou nebo přípravou vhodných formulací, ale i jejich biologickým hodnocením. Biologické hodnocení spočívá ve sledování přímé biologické aktivity, biotransformace a komplexní farmakodynamiky nových molekul. Analytické vědy, v rámci farmaceutického výzkumu, studují především biodistribuci léčiv nebo xenobiotik a stabilitu formulací lékových forem, cílenou aplikaci léčiv s pokročilými způsoby podání, z nichž značných pokroků bylo dosaženo například v oblasti transdermální aplikace. Nedílnou součástí jsou samozřejmě i socioekomomické aspekty farmakoterapie. V oblasti přírodních léčiv je pozornost věnována jak tradičním, tak především nově objeveným léčivým rostlinám, resp. jejich obsahovým látkám a činnostem objasňujícím strukturu nově izolovaných sekundárních metabolitů vyšších rostlin.

LF HK dlouhodobě klade velký důraz na vědecké a výzkumné aktivity a v průběhu své více než 70-ti leté historie na fakultě působila řada osobností se zásadním významem pro český i světový biomedicínský výzkum. Výzkumné aktivity probíhají na více než 40 nezávislých katedrách, ústavech, klinikách a dalších pracovištích. Klíčovým tématem je podpora vysoce kvalitních a produktivních vědeckých týmů s důrazem na dosažení konkurenceschopných výsledků na národní i mezinárodní úrovni. V souladu se strategickými dokumenty EU a ČR je fakultní výzkum obecně zaměřen na civilizační nemoci, stárnutí populace a personalizovanou medicínu. Výzkumníci a studenti každoročně řeší nebo se podílí na přibližně 40 výzkumných projektech

[5] *Podle Metodiky hodnocení Rady vlády pro výzkum vývoj a inovace za rok 2016.*

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

podporovaných různými agenturami včetně EU grantů. V posledních třech letech činila poskytnutá finanční podpora vědecko-výzkumným projektům celkem 240,6 mil. Kč, což přineslo 504 originálních publikací s IF. Mimo to LF HK získala v rámci projektů OP VVV 164,6 mil. Kč na vědecké přístroje. V roce 2017 zaznamenala LF HK celkem 386 záznamů v databázi RIV. Stejně jako na FaF UK jsou stěžejními výzkumnými projekty PROGRES (Q29 a Q40). Od roku 2006 LF HK každoročně organizuje unikátní konferenci studentů DSP - International Medical Postgraduate Conference v Hradci Králové, která prohlubuje mezinárodní spolupráci a rozšiřuje kontakt mladých vědců s klinickou praxí. Na LF HK je kladen důraz na aplikaci vědeckého výzkumu do klinické praxe a na spolupráci s firmami zaměřenými na oblast biomedicíny, což napomáhá širšímu využití vědeckých výsledků v praxi. Nedávno bylo dosaženo pokroku v navázání spolupráce v aplikační sféře, která přináší vývoj užitných vzorů a patentů a pomáhá zlepšit zdravotní péči, kvalitu života nebo pracovního prostředí. Důležitou roli přikládá vedení LF HK a FN HK společné vědecké konferenci, jejíž dvaadvacátý ročník se uskutečnil 24. ledna 2018. Cílem konference je zvýšit informovanost mezi akademickými pracovníky o řešených výzkumných projektech a být zároveň formou veřejné oponentury končících grantů.

Stávající výzkumné aktivity

Výzkum na **FaF UK** je v současné době řešen v rámci 7 základních oblastí výzkumu: Syntézy potenciálních léčiv a studium vztahů mezi jejich chemickou strukturou, biologickou aktivitou a toxicitou; Farmaceuticko-analytické hodnocení léčiv a dalších biologicky aktivních látek včetně vývoje a validace nových metod zejména s využitím moderních metod úpravy vzorků; Studium účinků léčiv u experimentálně navozených patologických stavů; Výzkum v klinické a sociální farmacii (analýza faktorů ovlivňující terapeutickou hodnotu, potřebu a spotřebu léčiv); Studium farmakokinetického profilu léčiv zejména s ohledem na interakce s transportními a biotransformačními proteiny a jejich význam v lékových interakcích; Výzkum lékových forem; Studium sekundárních metabolitů farmaceuticky významných rostlin, jejich biologické aktivity a toxicity. V rámci těchto 7 základních oblastí řeší různé výzkumné skupiny své výzkumné záměry.

Nejslibnější výzkumné záměry z těchto 7 oblastí byly podpořeny z programu OP VVV, v rámci projektu STARSS (vytvoření excelentního týmu v separačních vědách ve spolupráci se zahraničními pracovišti)[6] a EFSA-CDN (podpora excelentního výzkumu v oblasti bezpečnosti a účinnosti léčiv a nutraceutik, ve spolupráci se zahraničními pracovišti)[7]. LF HK a FN HK v současnosti již v rámci OP VVV spolupracují na dvou projektech, a to konkrétně na projektu PERSONMED (Centrum rozvoje personalizované medicíny u věkem podmíněných onemocnění)[8] a NANOBIO (Posilování mezioborové spolupráce ve výzkumu nanomateriálů a při studiu jejich účinků na živé organismy)[9]. Navrhovaný projekt InoMed rovněž propojuje některé ze základních oblastí výzkumu FaF UK, s výzkumnými záměry LF HK a FN HK. Pracovníci FaF UK i LF HK každoročně řeší desítky výzkumných projektů patřících mezi krátkodobé i dlouhodobé výzkumné aktivity zejména základního, ale i aplikovaného výzkumu, především z Grantové agentury UK, PRVOUK / PROGRES, SVV, a grantových agentur GA ČR, TA ČR, IGA MZ a AZV, projekty MŠMT ČR – OP VK a OP VaVpI, mezinárodní projekty typu KONTAKT, MOBILITY, COST, VISEGRAD, Norské fondy, 7. Rámcový program, infrastruktury pro výzkum, experimentální vývoj a inovace (projekt BBMRI-CZ) a další. Na řadě z těchto výzkumných projektů opět spolupracují výzkumní pracovníci a studenti obou fakult. Podrobnosti jsou k nalezení na webových stránkách fakult: http://www.faf.cuni.cz/Veda/ a https://www.lfhk.cuni.cz/Veda,-zahranici/.

[6] *Stránky věnované projektu: https://www.faf.cuni.cz/Fakulta/Evropske-projekty/STARSS/*

[7] *Stránky věnované projektu:https://www.faf.cuni.cz/Fakulta/Evropske-projekty/EFSA-CDN/*

[8] *Stránky věnované projektu:https://www.lfhk.cuni.cz/Veda,-zahranici/Granty/MSMT/OP-VVV/PERSONMED/*

[9] *Stránky věnované projektu:https://www.lfhk.cuni.cz/Veda,-zahranici/Granty/MSMT/OP-VVV/NANOBIO/*

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Předkládaný projekt je pak žádoucím doplněním a zintenzivněním interdisciplinární spolupráce FaF UK, LF HK a FN HK. Tento projekt vychází z kvalitního a úspěšného základního výzkumu participujících institucí a umožní posunout těžiště výzkumu do translační a předaplikační oblasti, která je na rozdíl od základního a čistě aplikovaného výzkumu a vývoje jen omezeně podporována z jiných veřejných zdrojů. Při výběru témat VZ tohoto projektu bylo zohledněno několik faktorů – medicínský a společenský význam témat, dosavadní úspěšnost řešení na úrovni základního výzkumu (včetně personálního a metodického zázemí), rozvinutost multidisciplinární spolupráce napříč participujícími institucemi, připravenost pro předaplikační výzkum, atraktivita pro aplikační sféru a potenciál pro budoucí uplatnění výsledků v praxi. Jak je doloženo v jednotlivých VZ, tak společenský význam navrhovaných témat je enormní, všechna témata mají dlouhou a úspěšnou tradici základního výzkumu, spolupráce při řešení již byla ve všech případech navázaná a tímto projektem bude dále prohloubena. Stávající stupeň rozpracovanosti řešení je optimální pro zahájení předaplikačního výzkumu, témata souzní se zájmem aplikační sféry v regionu, ČR i zahraničí (viz LoS) a jsou splněny předpoklady pro uplatnění výsledků v praxi.

Doložení kvality stávajících výzkumných aktivit a výzkumných pracovníků FaF UK:

5 nejvýznamnějších výsledků v oblasti vědeckých publikací pracovníků teoretických ústavů FaF HK za posledních 5 let (výzkumní pracovníci předkládaného projektu jsou uvedeni tučně, IF a citovanost dle WoS/Scopus je připojena)

1. **Vávrová K**, Henkes D, Strüver K, Sochorová M, Školová B, Witting M, Friess W, Schreml S, Meier RJ, Schäfer-Korting M, Fluhr JW, Küchler S. Filaggrin Deficiency Leads to Impaired Lipid Profile and Altered Acidification Pathways in a 3 D Skin Construct. J Invest Dermatol. 2014;134(3): 746-753. IF = 7,216, citovanost 33/36.
2. Skarydova L, Hofman J, Chlebek J, Havrankova J, Kosanova K, Skarka A, Hostalkova A, Plucha T, **Cahlikova L**, **Wsol V**. Isoquinoline alkaloids as a novel type of AKR1C3 inhibitors. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;143: 250-258. IF 4,526, citovanost 9/8.
3. Karabanovich G, Zemanová J, Smutný T, Székely R, Šarkan M, Centárová I, Vocat A, Pávková I, Čonka P, Němeček J, Stolaříková J, Vejsová M, **Vávrová K**, Klimešová V, Hrabálek A, **Pávek P,** Cole S T, Mikušová K, **Roh J.** Development of 3,5-Dinitrobenzylsulfanyl-1,3,4-Oxadiazoles and Thiadiazoles as Selective Antitubercular Agents Active Against Replicating and Nonreplicating Mycobacterium tuberculosis. J Med Chem. 2016;59(6): 2362−2380. IF = 6,259, citovanost 14/12.
4. Zemanová L, Hofman J, **Novotná E**, Musílek K, Lundová T, Havránková J, Hošťálková A, Chlebek J, **Cahlikova L, Wsol V**. Flavones inhibit the activity of AKR1B10, a promising therapeutic target for cancer treatment. J Nat Prod. 2015;78: 2666-2674. IF = 3,798, citovanost 11/10.
5. Vetrano D L, Tosato M, Colloca G, Topinková E, **Fialová D**, Gindin J, Van Der Roest H G, Landi F, Liperoti R, Bernabei R, Onder G, Study S. Polypharmacy in nursing home residents with severe cognitive impairment: Results from the SHELTER Study. Alzheimers & Dementia. 2013;9: 587-593. IF = 17,472, citovanost 11/12.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Nejvýkonnější vědečtí pracovníci FaF UK: pořadí autorů publikací dle přepočtených RIV bodů za období 2013 - 2017

Tabulka 3 Nejvýkonější vědečtí pracovníci FaF UK za roky 2013 - 2017

Jméno	Přepočtená suma korigovaných RIV bodů
doc. RNDr. Dalibor Šatínský, Ph.D.	950
doc. PharmDr. Lucie Nováková, Ph.D.	819
prof. PharmDr. Kateřina Vávrová, Ph.D.	748
Dr. Burkhard Horstkotte	705
prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.	697
prof. Ing. Vladimír Wsól, Ph.D.	669
doc. PharmDr. Veronika Nováková, PhD.	591
doc. PharmDr. Petr Zimčík, Ph.D.	540
prof. RNDr. Lenka Skálová, Ph.D.	530
prof. RNDr. Milan Pour, Ph.D.	493

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Doložení kvality stávajících výzkumných aktivit a výzkumných pracovníků FaF UK – podané a udělené patenty v posledních 4 letech, ve kterých jsou zapojeni pracovníci projektu InoMed

Tabulka 4 Patentové přihlášky FaF UK

Č. přihlášky	Č. dokumentu	Stav	Druh patentu	Název	Přihlašovatel/Majitel	Původce	Datum přihlášení	Datum zveřejnění	datum udělení
2015-444		Zveřejněná přihláška	Český	Substituovaný nitrobenzyltetrazol, jeho použití a farmaceutický přípravek ho obsahující	Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové	**Jaroslav Roh**	26.06.2016	15.02.2017	
						Jan Němeček			
						Alexandr Hrabálek			
						Věra Klimešová			
						Galina Karabanovich			
						Patrik Čonka			
						Lenka Valášková			
						Jan Zitko			
						Ondřej Janďourek			
						Barbora Servusová Vaňásková			
						Martin Krátký			
						Georgios Paraskevopoulos			
2014-892	306245	Platný dokument	Český, Mezinárodní	Substituovaný fenyltetrazol, jeho použití a farmaceutický přípravek ho obsahující	Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové	**Jaroslav Roh**	11.12.2014	22.06.2016	14.09.2016
						Jan Němeček			
						Alexandr Hrabálek			
						Věra Klimešová			
						Galina Karabanovich			
						Petr Pávek			
						Pavel Sychra			
	306408					Galina Karabanovich	11.12.2014	22.06.2016	30.11.2016

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

2014-891		Platný dokument	Český	Dinitrofenyl oxadiazol nebo triazol, jeho použití a farmaceutický přípravek ho obsahující	Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové	**Jaroslav Roh** Alexandr Hrabálek Věra Klimešová **Petr Pávek**			
2014-890	306321	Platný dokument	Český	Substituovaný dinitrofenyltetrazol, jeho použití a farmaceutický přípravek ho obsahující	Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové	Jan Němeček **Jaroslav Roh** Alexandr Hrabálek Věra Klimešová Galina Karabanovich **Petr Pávek** Petr Klemera Monika Kuchařová Petr Rejchrt Petr Klemera Monika Kuchařová Petr Rejchrt Petr Klemera doc. Monika Kuchařová	11.12.2014	22.06.2016	19.10.2016

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Doložení kvality stávajících výzkumných aktivit a kvality výzkumných pracovníků LF HK:

5 nejvýznamnějších výsledků v oblasti vědeckých publikací pracovníků teoretických ústavů LF HK za posledních 5 let (výzkumní pracovníci předkládaného projektu jsou uvedeni tučně, IF a citovanost dle WoS/Scopus je připojena)

1. **Štěrba M**, **Popelová O,** Vávrová A, Jirkovský E, Kovaříková P, Geršl V, Šimůnek T. Oxidative stress, redox signaling, and metal chelation in anthracycline cardiotoxicity and pharmacological cardioprotection. Antioxid Redox Signal. 2013;18(8):899-929. IF = 7,093, citovanost 113/135.
2. **Adamcová M**, **Lenčová-Popelová O**, Jirkovský E, Mazurová Y, Palička V, Geršl V, **Štěrba M.** Experimental determination of diagnostic window of cardiac troponins in the development of chronic anthracycline cardiotoxicity and estimation of its predictive value. Int J Cardiol 2015; 201:358-367. IF 4,638, citovanost 4/4.
3. Grim J, **Hroch M**, **Chládek J**, Petera J, Martínková J. Kinetically Guided Neoadjuvant Chemoradiotherapy Based on 5-Fluorouracil in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. Clin Pharmacokinet. 2015;54(5):503-15. IF = 4,83, citovanost 1/1.
4. **Kučera O,** Mezera V, Moravcová A, **Endlicher** R, Lotková H, Drahota Z, Červinková Z**.** In vitro toxicity of epigallocatechin gallate in rat liver mitochondria and hepatocytes. Oxid Med Cell Longev. 2015;2015:476180. IF = 4,492 citovanost 5/23.
5. **Habartová K, Havelek R**, Seifrtova M, Kralovec K, **Cahlíková L**, Chlebek J, Čermáková E, Mazánková N, Maříková J, Kuneš J, Nováková L, **Řezáčová M**. Scoulerine affects microtubule structure, inhibits proliferation, arrests cell cycle and thus culminates in the apoptotic death of cancer cells. Sci Rep. 2018;8(1):4829. IF = 4,259, citovanost 0/0.

Nejvýkonnější vědečtí pracovníci teoretických ústavů LF HK: pořadí autorů publikací dle přepočteného sumárního IF za rok 2016-2018 (metodika přepočtu je odlišná od FaF UK).

Tabulka 5 Nejvýkonější vědečtí pracovníci LF HK za roky 2016 – 2018

Jméno	
1. prof. MUDr. Milan Holeček, DrSc	12.07
2. doc. PharmDr. Martin Štěrba, Ph.D.	**7.76**
3. prof. PharmDr. Emil Rudolf, Ph.D.	7.63
4. prof. MUDr. Martina Řezáčová, Ph.D.	**6.98**
5. doc. MUDr. Lenka Borská, Ph.D.	5.98
6. doc. Ing. Jan Kremláček, Ph.D.	4.06
7. prof. MUDr. Zuzana Červinková, Csc.	3.58
8. MUDr. Pavel Tomšík, Ph.D.	**3.53**

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Vybrané podané a udělené patenty v posledních 5 letech za LF HK:

LF HK v posledních jedenácti letech podala celkově 24 přihlášek k patentům, a to jak sama, tak i s partnery. Díky dlouhodobé spolupráci, kterou má LF HK nastavenou s FN HK, je právě nemocnice nejčastějším partnerem při podávání patentových přihlášek. Tyto zkušenosti zaručí správné a úplné patentové přihlášky.

Tabulka 6 Patentové přihlášky LF HK

Č. přihlášky	Č. dokumentu	Stav	Druh patentu	Název	Přihlašovatel/ Majitel	Původce	Datum přihlášení	Datum zveřejnění	datum udělení
2018-212		Zveřejněná přihláška	český	Derivát 2-morfolino-3,4-dihydrochinazolin-4-onu s aromatickými substituenty v poloze 8-, způsob jeho přípravy a jeho použití	Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové Fakultní nemocnice Hradec Králové	**Mgr. Martin Andrš, Ph.D.**	03.05.2018		
						PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.			
						PharmDr. Ondřej Soukup, Ph.D.			
						Mgr. et Mgr. Rafael Doležal, Ph.D.			
						prof. MUDr. Martina Řezáčová, Ph.D.			
						Mgr. Martina Seifrtová, Ph.D.			
						Mgr. Monika Pospíšilová			
						Naděžda Mazánková			
						doc. PharmDr. Daniel Jun, Ph.D.			
						prof. Ing. Kamil Kuča, Ph.D.			
						pplk. doc. PharmDr. Aleš Tichý, Ph.D.			
2014-610	305757	Platný dokument	český, evropský	Zařízení pro měření a monitorování tlakových pulzů	Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové	doc. Ing. Josef Hanuš, CSc.	08.09.2014	02.03.2016	
						RNDr. Aleš Bezrouk, Ph.D.			
						RNDr. Jiří Záhora, Ph.D.			
						MUDr. Mikuláš Vachek			
						prof. MUDr. Svatopluk Řehák, CSc.			
						MUDr. Vladimír Mašín, Ph.D.			
2013-1075	305387		český			prof. MUDr. Milan Bláha, CSc.	30.12.2013	26.08.2015	

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

		Platný dokument		Propojovací zařízení přístrojů pro extrakorporální eliminace	Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové Fakultní nemocnice Hradec Králové	prof. MUDr. Jaroslav Dršata, CSc.			
						prof. MUDr. Hana Langrová, Ph.D.			
						prof. MUDr. Vladimír Bláha, CSc.			

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

3.2. STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA PARTNERŮ PROJEKTU

Fakultní nemocnice Hradec Králové (FN HK) je špičkovým zdravotnickým zařízením, které patří mezi nejvýznamnější poskytovatele zdravotní péče v České republice. Nemocnice prošla v posledních letech etapou rozvoje svých kapacit a představuje bázi poskytující specializovanou a superspecializovanou péči, v řadě případů se spádem celorepublikovým, což vyplývá z jejího postavení jakožto fakultní nemocnice v systému českého zdravotnictví.

Cílem FN HK ve výzkumu je, ve vybraných perspektivních oblastech s potřebným lidským potenciálem a odpovídající infrastrukturou, získat postavení výzkumného pracoviště se špičkovou kvalitou výzkumu, schopného zapojovat se do evropských výzkumných aktivit. V této oblasti FN HK úzce spolupracuje s LF HK a dalšími výzkumnými institucemi.

Neméně významným cílem je vytvářet vazby se subjekty z aplikační sféry tak, aby se zvýšila úspěšnost komercionalizace získaných výsledků a prohloubila se spolupráce ve výzkumných projektech financovaných privátní sférou.

Navržený projekt je jedním z nástrojů realizace výše uvedených cílů. V souladu s dlouhodobou strategií výzkumu ve FN HK je ustaveno sedm výzkumných směrů/výzkumných skupin: Operační trauma a nové operační postupy; Vývoj a hodnocení léčiv; S věkem spojená onemocnění; Neurovědy; Klinická a experimentální gastroenterologie; Moderní trendy v onkologii; Rozvoj nových diagnostických postupů.

Dosavadní výborné vztahy s UK a jejími královéhradeckými fakultami se projevily již při výuce studentů v rámci fakultních činností nemocnice. Následně byla identifikována společná snaha o rozvinutí úzké spolupráce také v oblasti podpory inovací a transferu znalostí do aplikační sféry za podpory organizačního zajištění platformy pro takovou spolupráci.

Centrum biomedicínského výzkumu (CBV) je stále se rozšiřující výzkumné pracoviště, které bylo založeno v roce 2011 ve FN HK. Hlavním cílem centra je řešit samostatně projekty a podporovat základní i aplikovaný výzkum ve FN HK. Jeho zaměstnanci jsou většinou mladí a perspektivní regionální vědci s různými odbornostmi. CBV se soustředí především na problematiku výzkumu a vývoje léčiv, *in vitro* a *in vivo* farmakologii, toxikologii, biochemii a proteomiku. Hlavní oblastí ve vývoji léčiv je momentálně vývoj nových léčebných nástrojů pro neurodegenerativní nemoci, jako je Alzheimerova nemoc. CBV má plně vybavenou laboratoř organické syntézy, biochemickou, farmakologickou a toxikologickou laboratoř, laboratoř proteomiky a analytické chemie.

Výzkum prováděný v oblasti proteomiky se soustředí především na vývoj nových potenciálních diagnostických nástrojů. Proteomická skupina spolupracuje s klinickými i mezioborovými pracovišti FN HK na společných projektech, ve kterých zajišťuje proteomické analýzy jak na kvalitativní, tak kvantitativní úrovni, s cílem charakterizovat změny na proteinové úrovni, ke kterým dochází během různých patologických stavů. Jedná se především o hledání nových proteinových markerů, které umožní časnou detekci probíhající nemoci. Mezi další perspektivní oblasti, do kterých aplikuje proteomický přístup, patří hodnocení působení léčiv na proteinové úrovni s cílem lépe porozumět mechanismu účinku a identifikovat pacienty, kteří z dané farmakoterapie mohou profitovat nebo srovnávání nádorových buněk od pacientů se stabilním průběhem nemoci oproti těm, u kterých došlo k rapidnímu zhoršení stavu, s cílem identifikovat prognostické markery.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tým pracovníků má zkušenosti s metodami, které takové "nové" změny na proteinové úrovni umí, jak odhalit, tak posléze cíleně ověřit nezávislými metodami na větším počtu vzorků, resp. pacientů. V neposlední řadě má skupina na starosti vedení DSP studentů a zavádění nových přístupů a metodik do projektů jak v rámci FN HK, tak do projektů mezinárodních.

Pracoviště proteomické skupiny CBV FN HK je vybaveno moderní analytickou instrumentací nutnou pro realizaci experimentů v rámci projektu. Versatilní konfigurace LC-MS systému umožňuje provádění jak explorativních, tak cílených proteomických analýz. Hmotnostní spektrometr Q-Exactive Plus (Thermo Scientific) je vhodný jak pro identifikační experimenty a globální proteomické studie, stejně jako pro verifikační fáze pomocí cílených proteomických přístupů. Jako vhodný doplněk tohoto klíčového analytického přístroje jsou pak k dispozici 2 kapalinové chromatografy (Thermo Scientific).

Aktivita Ústavu klinické biochemie a diagnostiky (ÚKBD) je mimo jiné zaměřená na analýzy, požadované v rámci různých výzkumných úkolů a studií, organizačně jsou tyto činnosti zaměřeny na oblasti: 1) požadování rutinních a speciálních stanovení, 2) žádosti o referenční intervaly pro vybraná stanovení, 3) žádosti o kopie osvědčení a certifikátů. ÚKBD provádí veškerá deklarovaná rutinní a speciální stanovení také pro výzkumné projekty pro různé zadavatele od akademických subjektů až po firemní aplikační sféru. Pro výzkumné účely provádí ÚKBD případně i další analýzy, umožňuje-li to přístrojové vybavení a kapacitní možnosti laboratoří.

Pracovníci obou pracovišť rovněž vedou pregraduální a postgraduální studenty a usilují o zavádění nových přístupů a metodik nejen na klinikách a pracovištích FN HK v rámci interních projektů, ale také v rámci vlastních tuzemských i mezinárodních projektů. Výzkumníci zapojených pracovišť každoročně řeší krátkodobé i dlouhodobé výzkumné záměry zejména základního, ale i aplikovaného výzkumu, především z grantových agentur GA ČR, TAČR, AZV, Norské fondy, dále projekty tzv. Institucionálního výzkumu, dále projekty MŠMT ČR – OP VK a OP VaVpI.

5 nejvýznamnějších výsledků v oblasti vědeckých publikací pracovníků teoretických ústavů FN HK za posledních 5 let (výzkumní pracovníci předkládaného projektu jsou uvedeni tučně, údaje včetně IF a citovanosti dle WoS/Scopus)

1. Nepovimová E, Uliassi E, **Korábečný J,** Peña-Altamira L E, Samez S, Pesaresi A, Garcia G E, Bartolini M, Andrisano V, Bergamini C, Fato R, Lamba D, Roberti M, Kuca K, Monti B, Bolognesi M L. Multitarget drug design strategy: quinone-tacrine hybrids designed to block amyloid-beta aggregation and to exert anticholinesterase and antioxidant effects. J. Med. Chem., 2014, 57, 8576-8589. IF = 5,480, citovanost 71/73.
2. **Kovaříková H**, Bubancová I, Laco J, Sieglová K, Vosmiková H, Vosmik, M, Dundr P, Němejcová K, Michálek J, Palička V, **Chmelařová M**. Deregulation of selected microRNAs in sinonasal carcinoma: Value of miR-21 as prognostic biomarker in sinonasal squamous cell carcinoma. Head Neck., 2017, 12, 2528-2536. IF = 3,376, citovanost 1/2.
3. **Fabrik I,** Link M, Putzová D, Plzáková L, Lubovská Z, Philimonenko V, Pávková I, Řehulka P, Kročová Z, Hozák P, Santic M, Stulík J. The Early Dendritic Cell Signaling Induced by Virulent Francisella tularensis Strain Occurs in Phases and Involves the Activation of Extracellular Signal-Regulated Kinases (ERKs) and p38 In the Later Stage. Mol. Cell. Proteomics, 2018, 17, 95–108. IF = 6,540, citovanost 0/0.
4. Lenčo J, **Vajrychová M,** Pimková K, Prokšová M, Benková M, Klimentová J, Tambor V, Soukup O. Conventional-flow Liquid Chromatography-Mass Spectrometry for Exploratory Bottom-up Proteomic Analyses. Anal. Chem., 2018, 90, 5381-5389. IF = 6,320, citovanost 0/0.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

5. **Andrš M**, **Muthná D, Řezáčová M,** Seifrtová M, Šiman P, **Korábečný J**, Benek O, Doležal R, Soukup O, Jun D, Kuča K. Novel caffeine derivatives with antiproliferative activity. RSC Advances. 2016, 6, 32534-32539. IF = 3.289. citovanost 2/2.

Nejvýkonnější vědečtí pracovníci FN HK: pořadí autorů publikací dle přepočteného sumárního IF za rok 2016:

Tabulka 7 Nejvýkonější pracovníci FN HK

Titul před	Jméno	Příjmení	Titul za	Součet IF 2016	Součet IF 2017	Celkový součet IF
prof. Ing.	Kamil	Kuča	Ph.D.	123,387	82,186	205,573
PharmDr.	Ondřej	Soukup	Ph.D.	47,070	61,551	108,621
MUDr.	Pavlína	Králíčková	Ph.D.	0,720	76,665	77,385
PharmDr.	**Jan**	**Korábečný**	**Ph.D.**	**34,052**	**39,959**	**74,011**
MUDr.	David	Belada	Ph.D.	41,636	26,763	68,399
doc. MUDr.	Lukáš	Smolej	Ph.D.	20,927	39,410	60,337
doc. PharmDr.	Kamil	Musílek	Ph.D.	36,880	19,546	56,426
MUDr.	Tomáš	Vaňásek	Ph.D.	2,199	47,831	50,030
doc. MUDr.	Marian	Kacerovský	Ph.D.	42,407	7,055	49,462
Mgr.	Eugenie	Nepovimová		19,743	29,718	49,461
Mgr.	Rafael	Doležal	Ph.D.	21,398	25,743	47,141
doc. PharmDr.	Daniel	Jun	Ph.D.	16,768	29,686	46,454
doc. MUDr.	Jan	Laco	Ph.D.	42,705	1,736	44,441
doc. RNDr.	Lenka	Kujovská Krčmová	Ph.D.	14,410	21,666	36,076
RNDr.	Jana	Janočková	Ph.D.	16,507	18,290	34,797
prof. MUDr.	Aleš	Ryška	Ph.D.	22,765	10,507	33,272
prof. MUDr.	Jan	Bureš	CSc.	25,798	6,469	32,267
prof. MUDr.	Vladimír	Palička	CSc., dr. h. c.	22,409	7,623	30,032
prof. MUDr.	Vladimír	Maisnar	Ph.D.	29,325	0,000	29,325
doc. RNDr.	Dagmar	Solichová	Ph.D.	13,577	9,969	23,546
MUDr.	Jaroslav	Dušek	Ph.D.	21,726	0,000	21,726
Mgr.	Lukáš	Górecki		8,798	10,427	19,225
RNDr.	Dávid	Maliňák	Ph.D.	15,623	3,041	18,664
prof. MUDr.	**Zdeněk**	**Zadák**	**CSc.**	**0,000**	**18,652**	**18,652**
doc. MUDr.	Pavel	Žák	Ph.D.	6,179	11,702	17,881

Finanční příspěvek FN HK v projektu bude 10.042.840,- Kč (viz příloha žádosti o podporu „Principy partnerství“).

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

4. VÝZKUMNÉ ZÁMĚRY

4.1. VÝZKUMNÝ ZÁMĚR - PŘEDAPLIKAČNÍ VÝZKUM PROTINÁDOROVÝCH LÉČIV

4.1.1. Abstrakt

V rámci tohoto výzkumného záměru bude prováděn předaplikační výzkum **nových originálních a nově klinicky zavedených látek** jako potenciálních budoucích **protinádorových** léčiv, které by mohly přispět ke zvýšení kvality péče, a tudíž i kvality života onkologických pacientů.

Studované látky, které jsou předmětem našeho zájmu, můžeme rozdělit do tří základních kategorií:

1) Syntetické **nízkomolekulární inhibitory** kináz příbuzných fosfatidylinositol 3-kináze (PI3K) se zaměřením na selektivní **inhibici ATR**. Jedním z dobře známých faktorů určujících rezistenci nádorových buněk je absence, mutace nebo zvýšená aktivita kináz příbuzných PI3K podílejících se na detekci poškození DNA - Ataxia telangiectasia mutated (ATM), Ataxia telangiectasia and Rad3-related (ATR) a DNA-dependent protein kináza (DNA-PK). Potlačení aktivity těchto kináz může různou měrou vést k zabránění zástavy buněčného cyklu po poškození DNA a zároveň tak zvýšit množství buněk, které vstoupí do replikace, mitózy s nereparovanou DNA, a podlehne tak apoptóze.

2) Nově izolované přírodní **alkaloidy** a jejich **semisyntetické deriváty**: Z našich dosavadních výsledků vyplývá, že jako perspektivní přírodní struktury se z pohledu protinádorové terapie jeví isochinolinové alkaloidy, které patří do některého z následujících strukturních typů: benzylisochinolinový (bersavin), protoberberinový (scoulerin) a benzo[*c*]fenanthridinový (chelidonin a homochelidonin). Tyto alkaloidy byly izolované z rostlin *Corydalis cava*, *Berberis vulgaris* a *Chelidonium majus*. Mezi další zajímavé alkaloidy z pohledu jejich protinádorového účinku patří látky izolované z rostlin čeledi Amaryllidaceae spadající do některého z následujících strukturních typů: lykorinového, haemanthaminového, krininového nebo montaninového. Tyto látky se zdají být vhodnými farmakofory pro přípravu semisyntetických derivátů, které budou dále testovány a na základě analýzy výsledků strukturně-aktivitní studie budou připraveny další série těchto derivátů.

3) **Klinicky významné inhibitory proteinových kináz (PKi):** Inhibitory PKi jsou skupinou nových nízkomolekulárních léčiv, která zásadním způsobem ovlivnila cílenou protinádorovou terapii. V našich předchozích studiích jsme u některých PKi ze skupiny inhibitorů tyrosinkináz (TKi) a cyklin-dependentních kináz (CDKi) prokázali další mechanismus účinku, než pro který byly připraveny, a to inhibiční účinek vůči karbonyl redukujícím enzymům. Významná inhibice byla zjištěna zejména u enzymů patřících do skupiny aldo-ketoreduktáz (AKR) a dehydrogenáz/reduktáz s krátkým řetězcem (SDR) o nichž je známo, že metabolizují antracyklinová léčiva na méně účinné sekundární alkoholy. Na základě těchto výsledků lze předpokládat, že PKi působí jako protinádorové látky s duálním účinkem, tj. že kromě vlastní protinádorové aktivity ovlivňují také metabolismus antracyklinů a mohou tak pomoci k překonání antracyklinové rezistence, která je častou příčinou selhání protinádorové terapie.

Po úvodní charakterizaci chemické stability molekul v podmínkách pro pokusy *in vivo* a *in vitro* budou u studovaných látek hodnoceny klíčové aspekty farmakodynamiky: V pokusech *in vitro* bude hodnoceno ovlivnění proliferace a viability na panelu lidských nádorových buněčných linií a výsledky budou porovnány s referenčními cytostatiky pro daný typ nádoru. Selektivita protinádorového účinku bude posouzena stanovením toxicity vůči nenádorovým buňkám. Následně je u vybraných látek hodnocena molekulární

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

podstata cytostatického účinku, konkrétně stanovením poškození integrity DNA, aktivace klíčových signálních drah buněčné smrti (reparační děje, předčasná senescence, mitotická katastrofa, autofagie, apoptóza), změny exprese genů, změny aktivity enzymů (zejména ATM, ATR, cyklin-dependentních kináz, karbonylreduktáz). Nejperspektivnější látky budou studovány *in vivo* na zvířecím modelu (včetně xenotransplantace lidských tumorů), a to již v souvislosti s farmakokinetikou a metabolickým profilováním.

Předaplikační výzkum nových potenciálních protinádorových léčiv navazuje na expertízu řešitelského kolektivu v relevantní oblasti základního výzkumu a umožní posun směrem k výsledkům zajímavým pro farmaceuticky orientované firmy i v mezinárodním kontextu, jak dokládá i vyjádření zájmu ze strany firmy Eli Lilly.

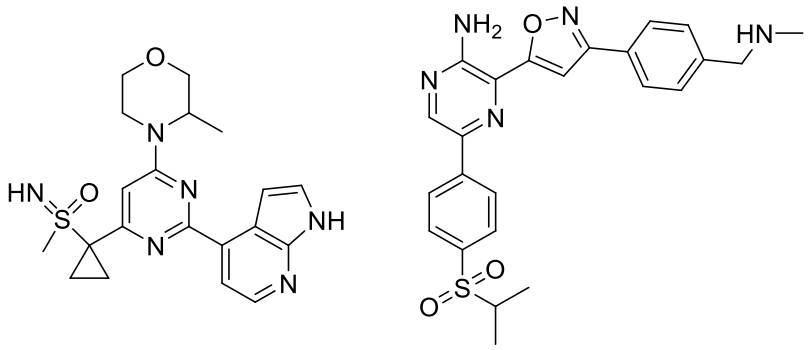
4.1.2. Současný stav poznání

Během posledních deseti let se zhoubná nádorová onemocnění stala jednou z hlavních příčin úmrtí na celém světě. Základní strategií protinádorové léčby jsou konvenční radioterapie nebo chemoterapie a chirurgický přístup, které jsou u některých specifických druhů nádorových onemocnění kombinovány s cílenou biologickou terapií. V průběhu doby byl v chemoterapii sice zaznamenán velký pokrok, avšak primární mechanismus účinku většiny používaných látek zůstává stejný – poškození molekuly DNA rychle proliferujících nádorových buněk a následné spuštění programované buněčné smrti. Analogickým způsobem působí i radioterapie. Závažným problémem je rozvoj rezistence nádorových buněk vůči použitému chemoterapeutiku, případně může docházet ke vzniku mnohočetné lékové rezistence, kdy jsou nádorové buňky necitlivé vůči působení chemoterapeutik lišících se jak strukturně, tak mechanismem účinku. Z uvedených důvodů je vývoj nových chemoterapeutik, které by působily jiným mechanismem účinku, či měly zásadně odlišnou strukturu, stále aktuální a potřebný. Eukaryotické buňky disponují komplexem buněčných mechanismů pro opravu různých typů poškození DNA, shrnovaných pod zkratku DDR – „DNA damage response“. DDR je složitý proces, který v iniciální fázi zahrnuje aktivaci proteinů z rodiny proteinkináz příbuzných fosfatidylinositol-3-kináze (PIKKs). Následně dochází ke spuštění mnoha signalizačních drah, zahrnujících aktivaci check-point kináz (Chk1, Chk2), aktivaci transkripčního faktoru p53, inhibici cyklin-dependentních kináz (CDK), což v konečném důsledku vede k opravě DNA, zástavě buněčného cyklu nebo indukci buněčné smrti (*Harper et al., 2007; Jackson and Bartek, 2009; Marechal and Zhou 2013; Hoglund et al. 2011*).

PIKKs jsou slibným cílem v moderní protinádorové terapii. Rodina PIKK obsahuje šest členů mající rozmanité biologické funkce, v DDR hrají přední roli tři z nich: Ataxia-telangiectasia mutated (ATM), Ataxia-telangiectasia and Rad3-related (ATR) a DNA-dependentní protein kináza (DNA-PK). Bylo zjištěno, že u nádorových buněk jsou dráhy DDR velmi často poškozeny v důsledku genetických mutací. Na jedné straně tyto mutace obvykle iniciují tumorigenezi, na straně druhé ale narušují reparační mašinerii DDR. Z tohoto pohledu je **ATR kináza** obzvláště příhodným cílem vývoje nových léčiv. Mutace v ATR genu jsou extrémně vzácné. Naproti tomu geny komponent komplementární DDR dráhy ATM/p53 signalizace patří mezi nejčastěji mutované nádorové supresory. Buňky s vadným ATM/p53 jsou proto více závislé při opravách DNA poškození na ATR. Inhibice ATR tak může nejen selektivně senzitizovat rakovinné buňky k radio- či chemo-terapii, ale i přímo indukovat jejich buněčnou smrt v důsledku nemožnosti opravit chyby při replikaci DNA během proliferace (*Andrs et al., 2016a; Fokas et al., 2014; Reaper et al., 2011*). První inhibitory ATR byly popsány koncem 90. let minulého století, většina dnes známých ATR inhibitorů se však začala objevovat až okolo roku 2010. Průkopnickou molekulou v tomto ohledu se stala LY294002 vyvinutá firmou Eli Lilly jako inhibitor

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

fosfatidylinositol-3-kinasy (PI3K) (*Vlahos et al., 1994*). Později se však ukázalo, že tato sloučenina je pan-kinázovým inhibitorem rodiny PIKK *(Lee et al., 2006*). Z LY294002 byla vyvinuta následně celá řada inhibitorů lipidových kináz jako např. PI-103 nebo PIK-75, které oproti parentní sloučenině vykazovaly ATR-inhibiční potenciál v mikromolární až submikromolární oblasti hodnot IC_{50} (*Park et al., 2008; Zheng et al., 2011*). Dalšími předlohovými strukturami se staly přírodní látky wortmannin a kofein, které však působí neselektivně (*Sarkaria et al., 1998; Sarkaria et al., 1999*). Z literatury dále stojí za zmínku NVP-BEZ235 vyvinutý firmou Novartis, který je však rovněž silným pan-kinázovým inhibitorem PIKK (*Maira et al., 2008*). Veškerá klinická testování, zaměřená zejména na terapii solidních tumorů, byla ukončena a dále není s touto sloučeninou pokračováno. ETP-46464 je strukturně příbuzným analogem NVP-BEZ235 s excelentní aktivitou vůči ATR (nanomolární hodnoty IC_{50}), který však neprokázal vhodné farmakokinetické vlastnosti a dále ve studiu jeho účinnosti nebylo pokračováno (*Teng et al., 2015*). Po roce 2010 se objevuje na tomto poli několik patentů, z nichž většina pochází od firem AstraZeneca a Vertex Pharmaceuticals (*Llona-Minguez et al., 2014*). Sloučeniny na těchto patentech uvedené se vyznačují zpravidla selektivním profilem vůči ATR kináze. Z výčtu stovek sloučenin lze jmenovat kandidátní léčivo firmy AstraZeneca AZD6738 (Obr. 2.1), které je v současné době v druhé fázi klinického testování v monoterapii nebo kombinační terapii (s olaparibem, acalabrutinibem, MEDI4736, karboplatinou a dalšími) různých maligních nádorů (solidní tumory, lymfocytární leukemie aj.) (*Min et al., 2017*). Vertex Pharmaceuticals naproti tomu cílí výhradně na kombinační léčbu tumorů, přičemž nejvíce probádanou sloučeninou nacházející se v druhé fázi klinických testů je VX-970 (kombinace s cisplatinou, gemcitabinem, karboplatinou a topotekanem). VX-970 je možné v literatuře dohledat též pod názvem VE-822 (*Fokas et al., 2012; Thomas et al., 2017*).



Obrázek 1 ATR inhibitory v klinickém testování: AZD6738 a VE – 822

Mnohočetná léková rezistence (multidrug resistance, MDR) je závažnou příčinou selhání klasické protinádorové farmakoterapie. Ačkoliv „tradiční“ cytostatika mají stále klíčovou úlohu v terapii nádorových onemocnění, obrovský nárůst poznatků o molekulární podstatě nádorové transformace umožnil vývoj nových tzv. cílených léčiv, mezi něž se řadí i inhibitory proteinových kináz (PKi). Je známo, že PKi vykazují menší množství vedlejších účinků a lepší bezpečnostní profil než klasická cytostatika. Od zavedení imatinibu do klinické praxe v roce 2001 (*Cohen et al., 2002*) došlo k velkému rozvoji v oblasti PKi – byla připravena a do klinické praxe uvedena celá řada nových látek, zejména ze skupiny inhibitorů tyrosinkináz (např. dasatinib a ibrutinib) (*Brave et al., 2008; Cameron and Sanford, 2014*) a cyklin-dependentních kináz (např. palbociclib a ribociclib) (*Shah et al., 2018; Walker et al., 2016*). U mnohých PKi bylo zjištěno, že mohou působit duálním mechanismem: vykazovat vlastní protinádorovou aktivitu a zároveň působit na farmakokinetické

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

mechanizmy MDR, zejména měnit aktivitu biotransformačních enzymů. Jako příklad lze uvést dinaciclib a roscovitin, které interagují nejen s ABC transportéry, ale i s karbonyl redukujícími enzymy (CREs) a mohou tak zásadním způsobem ovlivnit metabolismus dalších současně podávaných léčiv. Tuto skutečnost jsme prokázali u antracyklinů, kdy inhibice ABC transportérů a CREs vedla ke zvýšení citlivosti antracyklinrezistentních nádorových buněk vůči daunorubicinu (*Cihalova et al., 2013; Cihalova et al., 2015*). Mezi nejaktivnější biotransformační enzymy degradující antracyklinová cytostatika patří antracyklinreduktázy AKR1A1, AKR1B1, AKR1B10, AKR1C3, AKR7A2 a CBR1 (*Bains et al. 2010*), které se spolu s dalšími podílí na přeměně antracyklinů na jejich méně účinné sekundární alkoholy (*Bains et al., 2013*). Souvislost mezi intracelulární koncentrací daunorubicinolu a expresí antracyklinreduktáz byla prokázána například u akutní myeloidní leukémie (*Varatharajan et al., 2012*). Zvýšená exprese antracyklinreduktáz je rovněž spojována se sníženou citlivostí nádorových buněk vůči chemoterapeutikům (*Bortolozzi et al., 2018; Birthwistle et al., 2009; Camós et al. 2006; Gal et al., 2006; Laffin and Petrash, 2012*). Kromě vlivu na metabolismus antracyklinů se enzymy AKR1B1, AKR1C1 a AKR1C3 podílí také na syntéze prostaglandinů a významně tak podporují proliferaci nádorových buněk (*Barski et al., 2008; Nagata et al., 2011*). Na základě uvedených dat lze tedy předpokládat, že PKi jako inhibitory AR mohou představovat nový přístup, jak zvýšit účinnost protinádorové léčby a překonat antracyklinovou rezistenci, představující jednu ze závažných překážek v úspěšné chemoterapii solidních nádorů.

Léčiva odvozená od přírodních látek hrají významnou roli v prevenci a léčbě nádorových onemocnění. Alkaloidy a jejich syntetická/polosyntetická analoga představují v současné době téměř polovinu klinicky používaných farmak; příkladem mohou být vinca alkaloidy či analoga kamptothecinu, které jsou široce používány k léčbě nádorových onemocnění různého původu (*Cragg and Newman, 2013*). Rostoucí počet nových studií ukazuje, že i alkaloidy dalších strukturních typů s doposud necharakterizovanými či pouze okrajově studovanými biologickými účinky představují zdroj pestrých látek pro vývoj nových chemoterapeutik. Je zřejmé, že **sekundární metabolity rostlin** jsou v současnosti, ale i do budoucna, významným zdrojem nejen pro farmaceutický výzkum, ale i průmysl takový, buď jako individuální látky, nebo farmakofory pro přípravu semisyntetických derivátů. Mezi takovéto látky patří celá řada isochinolinových alkaloidů izolovaných z čeledí Fumariaceae, Papaveraceae, Berberidaceae. Některé z těchto látek v rámci různých screeningových studií prokázaly protinádorový potenciál, ale studie vedoucí k objasnění mechanismu jejich působení stále chybí. Další skupinou přírodních látek bazické povahy zajímavých z pohledu protinádorového působení (*Vaneckova et al., 2016*) patří alkaloidy čeledi Amaryllidaceae, které se vyznačují originální strukturou (látky přítomné pouze v rostlinách zmíněné čeledi) a formálně jsou řazeny k isochinolinovým alkaloidům na základě jejich biogenetického původu. Sloučeniny, které jsou z pohledu biologické aktivity nejzajímavější, patří zároveň mezi nejrozšířenější alkaloidy v rostlinách této čeledi. Jejich případná izolace z rostlinného materiálu je tedy poměrně snadná a možná i ve vysokém výtěžku; jmenovitě se jedná o alkaloidy lykorin a haemanthamin. Zmíněný alkaloid haemantamin, u něhož bylo prokázáno inhibiční působení i vůči p53null nádorovým buňkám (*Havelek et al., 2014*) a kromě vlastní indukce buněčné smrti ovlivňuje u nádorových buněk i epigenetické modifikace (*Seifrtova et al., 2017*), patří v současné době mezi nejzajímavější látky.

Ve všech zmíněných oblastech tedy existuje značný potenciál pro další rozvoj, který směřuje k výsledkům aplikovatelným ve farmaceutickém průmyslu – vývoji nových protinádorových léčiv jak pro monoterapii, tak s potenciálem překonat rozvoj lékové rezistence.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

4.1.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu

Výzkumná skupina ADINACO **FaF UK** dlouhodobě pracuje na tématu izolace, strukturní identifikace (s důrazem na určení absolutní konfigurace), a přípravě derivátů isochinolinových a Amaryllidaceae alkaloidů. Tyto izolované a semisyntetické sloučeniny jsou z pohledu jejich protinádorové aktivity testovány ve spolupráci s pracovišti **LF HK**. Dosud bylo v rámci společného výzkumu podrobeno studiu 98 alkaloidů nebo jejich semisyntetických derivátů. U celé řady izolovaných alkaloidů a jejich derivátů, byla zjištěna významná protinádorová aktivita současně s nízkou toxicitou vůči zdravým a klidovým buňkám *in vitro*. Jako perspektivní struktury z pohledu protinádorové terapie se jeví isochinolinové alkaloidy patřící do následujících strukturních typů: benzylisochinolinové (bersavin), protoberberinové (scoulerin) (*Habartova et al., 2018)* a benzo[*c*]fenanthridinové (chelidonin a homochelidonin; *Havelek et al. 2016*). Tyto sloučeniny byly izolované v rámci fytochemických studií z rostlin *Corydalis cava*, *Berberis vulgaris* a *Chelidonium majus*. Z pohledu protinádorové aktivity patří mezi velmi zajímavé látky také alkaloidy čeledi Amaryllidaceae, které jsou formálně řazeny mezi isochinolinové alkaloidy, ale tvoří samostatnou skupiny jedinečných struktur. Protinádorovým potenciálem disponují především Amaryllidaceae alkaloidy řadící se do následujících strukturních typů: lykorinového (lykorin), haemanthaminového (haemanthamin), krininového (distichamin) nebo montaninového (pankracin) (*Havelek et al., 2017*).

Bersavin a berbamin v našich experimentech vykazovaly významnou antiproliferační a cytotoxickou aktivitu vůči nádorovým liniím rozdílných histotypů, zejména vůči leukemickým buňkám (MOLT-4 a Jurkat), buňkám ovariálního karcinomu (A2780), buňkám karcinomu děložního hrdla (HeLa) a buňkám karcinomu prsu MCF-7. Ačkoliv je **berbamin** v preklinickém vývoji intenzivně studován pro svou inhibiční aktivitu na růst a viabilitu nádorových kultur, mechanismus jeho působení není dosud objasněn (*Zhang et al., 2017*). Berbamin představuje do budoucna slibné protinádorové léčivo nejen jako látka aplikovaná v monoterapii. Berbamin posloužil jako prekurzor pro přípravu semisyntetického derivátu 4 - chlorbenzoyl berbaminu, který vykazoval silné antiproliferační působení na buněčné linie mnohočetného myelomu (*Liang et al., 2016*). Jiná recentní studie popsala synergický efekt berbaminu a konvenčního chemoterapeutika paklitaxelu u experimentálního modelu gliomu (*Jia et al., 2017*). **Bersavin** představuje nový alkaloid, který byl poprvé izolován a popsán skupinou ADINACO FaF UK, a jehož vliv na proliferaci a viabilitu nádorových kultur byl charakterizován ve spolupráci s LF HK. V porovnání s berbaminem jsme u bersavinu pozorovali výraznější antiproliferační a cytotoxický účinek na nádorové buňky. **Pankracin isomer** je z pohledu biologické aktivity málo prozkoumaný alkaloid montaninového strukturního typu. Naše iniciální experimenty ukázaly, že expozice nádorových buněk isomeru pankracinu v mikromolárních koncentracích vedla k významné inhibici růstu a viability nádorových buněk. Nejvnímavější byly k působení isomeru pankracinu buňky MOLT-4, Jurkat, MCF-7, SAOS-2 a A549. Ačkoliv dostupné studie považují pankracin spolu s haemanthaminem a haemanthidinem za protinádorově nejúčinnější alkaloidy Amaryllidaceae, mechanismus působení isomeru pankracinu není dosud objasněn (*Cedrón et al., 2015*). U alkaloidů berbaminu, bersavinu a pankracinu tedy nejsou kromě prokázaného cytotoxického účinku zatím popsány molekulární mechanismy jejich působení. Ty budou podrobně studovány v rámci předkládaného projektu.

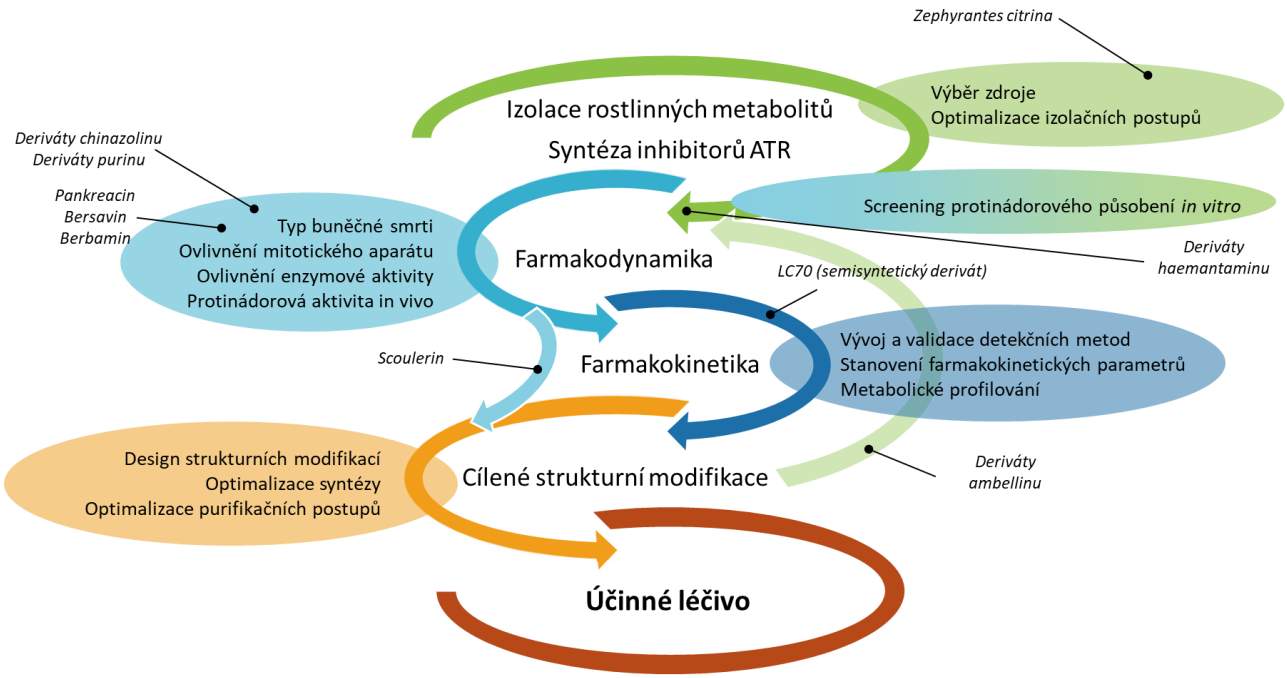
Cytotoxicky působící látky (především **haemanthamin** a **scoulerin**; (*Havelek et al., 2014, Seifrtova et al., 2017*), jejichž mechanismus působení na buněčné úrovni již objasněn byl v rámci našich experimentů, byly použity pro přípravu pilotní série derivátů (alifatické, aromatické estery) za účelem objasnění vztahu struktura-účinek (SAR-study). V rámci těchto prvotních studií se podařilo připravit látky, které disponovaly stejnou nebo vyšší protinádorovou aktivitou vůči širokému spektru buněčných nádorových linií. Zde je tedy zřejmý potenciál pro pokračující vývoj (příprava dalších typů derivátů) těchto látek, jako potenciálních léčiv

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

pro terapii nádorových onemocnění. V rámci první série derivátů byla připravena látka pracovně označená jako **LC-70**. Tento derivát haemanthaminu vykázal v rámci *in vitro* screeningových studií až pětinásobně vyšší inhibici růstu nádorových buněk než přírodní látka. Příprava derivátů haemantaminu vychází rovněž ze snahy modifikovat poměrně rychlou eliminaci z organismu, která byla prokázána v rámci farmakokinetických studií (*Hroch et al., 2016*). V průběhu řešení předloženého projektu bude výrazně prohloubena započatá spolupráce týkající se vývoje nových látek pro terapii nádorových onemocnění (*Habartova et al., 2018; Safratova et al., 2018; Seifrtova et al., 2017; Havelek et al., 2017; Chlebek at el., 2016; Havelek et al., 2016; Hroch et al., 2016; Havelek et al., 2014*).

Příprava a studium syntetických **nízkomolekulárních inhibitorů** kináz příbuzných PI3K se zaměřením na selektivní **inhibici ATR** představuje nový záměr vycházející z existujících zkušeností a spolupráce partnerů projektu - Centra biomedicínského výzkumu **FN HK** a Ústavu lékařské biochemie **LF HK**. V rámci spolupráce těchto pracovišť již bylo připraveno a testováno několik sérií potenciálních inhibitorů DNA-dependentní proteinkinázy (přihláška vynálezu pod zn. PV 2018-212), jako významnější cíl se však v současnosti jeví inhibice kinázy ATR. Nově plánovaný výzkum metodicky naváže na úspěšnou sérii syntetických inhibitorů ATR odvozených od dimethylxantinů (*Andrs et al., 2016b*). V rámci předkládaného projektu budou syntetizovány, charakterizovány a následně hodnoceny *in vitro* a *in vivo* protinádorové účinky sloučenin odvozených od 2 - aminopyrazinu (sloučeniny strukturně příbuzné VE-821, VE-822 a VX-970), u nichž lze na základě *in silico* modelování předpokládat selektivní inhibici ATR.

Výzkum zabývající se vztahem mezi PKi a karbonyl redukujícími enzymy (CREs) probíhá ve spolupráci s katedrou Farmakologie a toxikologie (FaF UK). V rámci spolupráce byla u celé řady PKi prokázána jejich schopnost interagovat s ABC transportéry a/nebo s CREs. Do projektu budou zařazeny zejména klinicky významné PKi nacházející se v současnosti ve 3. a 4. fázi.



Obrázek 2 Schéma plánovaných úkonů v rámci výzkumného záměru protinádorových léčiv

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Testování biologické účinnosti připravených sloučenin bude prováděno v laboratořích modernizovaných a vybudovaných za podpory OP VaVpI (projekty MOTUL CZ.1.05/4.1.00/11.0249 a MEPHARED CZ.1.05/4.1.00/04.0152) a povede tak zároveň k intenzivnějšímu využití této infrastruktury. Aktivity projektu dále rozvíjí výzkumné směry a metodiky zavedené v rámci projektu OPVK Postdoci na UK CZ.1.07/2.3.00/30.0022. Výše zmíněná spolupráce pracovišť všech tří partnerských institucí (LF HK, FaF UK, FN HK) dosud prokazatelně významně přispěla k rozvoji poznání v oblasti základního výzkumu potenciálních protinádorových léčiv, její slibné výsledky jsou vhodným podkladem pro posun do předaplikační oblasti.

4.1.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky

***Cíl 1:* Návrh a syntéza nových ATR inhibitorů a testování jejich protinádorové aktivity**

Popis postupů: Až teprve koncem roku 2017 byla objasněna krystalografická struktura ATR kinasy v komplexu s ATR-interagujícím proteinem (*Rao et al., 2018*). Tento objev výrazně přispívá k hledání nových malých molekul na bázi inhibitorů pomocí tzv. computer-aided drug design (CADD) přístupu. Kombinací flexibilního dockingu aktivního místa a molekulové dynamiky budou získány virtuálním high-throughput screeningem nové tzv. lead structures. Ty se budou profilovat zejména z dostupných databází (např. ZINC databáze). Předpokládaným výstupem bude 10 slibných cílových struktur (lead structures), které jsou komerčně dostupné a jejichž inhibiční potenciál bude ověřen metodikami *in vitro*. Nejúčinnější z nich bude dále chemicky modifikována např. s využitím Toplissova přístupu. Kritickým aspektem bude zachování fyzikálně-chemických parametrů, důraz bude kladen na dodržování Lipinského pravidla pěti nebo Wagerova CNS MPO modelu (*Wager et al., 2010*). Druhý přístup v současné době mnohem lépe reflektuje potřeby léčiva pro biodostupnost, distribuci a je předpokladem dobrého farmakokinetického profilu. Závěrem bude definován vztah mezi strukturou a účinkem. Předpokladem je získání 10 lead structures a 10 dalších derivátů odvozených z nejúspěšnějšího hitu.

Paralelně s metodikou popsanou výše bude na základě racionálního designu navrhnuto a připraveno 10 nových kandidátních molekul na bázi ATR inhibitorů. Předlohová chemická struktura ATR inhibitorů vykazuje řadu všeobecných rysů, které lze vyčíst při pohledu na struktury AZD6738 a VE-822 a které jsou shrnuty na obrázku č. 1 úvodní kapitoly. Klíčové pro zachování vysoké afinity k ATR kináze jsou především i) základní pyrazinový heterocyklus, který má ii) v poloze 2 - primární amino skupinu, dále iii) v poloze 3- akceptorovou skupinu vodíkových atomů a iv) v poloze 5 - aryl nebo heteroaryl zpravidla nesoucí polární hlavu k zajištění dobré solubility. Obdobným postupem bude po syntéze následovat *in vitro* stanovení, z kterého bude vyselektována jedna sloučenina. Z ní budou odvozeny a připraveny další deriváty s potenciálně vyšším inhibičním účinkem. Identita a čistota všech připravených derivátů bude charakterizována pomocí standardních metod – $^{1}H/^{13}C$-NMR, IR, LC-HRMS, elementární analýza.

Připravené sloučeniny budou podrobeny testování protinádorové aktivity. Na panelu nádorových buněčných linií v porovnání s buňkami zdravými (kultura normálních lidských fibroblastů a-či lymfocytů) bude stanovena cytotoxická/cytostatická aktivita. U aktivních látek provedeme biologické studie k objasnění intracelulárního mechanismu jejich účinku – stanovíme distribuci buněčné populace v jednotlivých fázích buněčného cyklu, replikaci, mitózu, indukci jednovláknových nebo dvouvláknových zlomů DNA a aktivaci apoptózy. Následně budeme hodnotit schopnost látek ovlivňovat expresi a aktivitu proteinů molekulárních signalizačních drah vedoucích k detekci poškození DNA, reparaci nebo indukci programované buněčné smrti nádorových buněk.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Perspektivní látky, které vykáží při *in vitro* experimentech slibné výsledky, budou dále testovány *in vivo* na myších modelech (Erlichův allogenní tumor či xenografty lidských tumorů), kde bude stanovena maximální tolerovatelná dávka a sledovány protinádorové účinky v monoterapii, případně v kombinaci s dalšími běžně užívanými cytostatiky.

Tento cíl rovněž navazuje na další výzkumné záměry projektu:

Ve spolupráci se skupinou VZ 3 budou vyvinuty metodiky pro stanovení koncentrací látek, které se prokáží jako účinné, v různých biologických matricích zahrnující např. plasmu, moč, žluč, tkáňové nebo buněčné homogenáty. Výsledky budou využity k výpočtu základních farmakokinetických parametrů, jako je AUC, clearance, distribuční objem, biologický poločas, apod. Na základě těchto parametrů bude zhodnocena vhodnost uvažovaného kandidáta pro další vývoj. U perspektivních látek bude možné provést *in vitro* metabolické profilování s využitím lidských jaterních mikrozomů a získat tak základní vhled do jejich metabolizmu v lidském organizmu, aby bylo možné následně optimalizovat jejich strukturu směrem k výhodnější metabolické stabilitě a celkové farmakokinetice.

U nejnadějnějších inhibitorů bude ve spolupráci se skupinou VZ 2 provedeno hodnocení vlivu nových ATR inhibitorů na antracykliny-indukovanou kardiotoxicitu. Protože lze předpokládat případné užití v kombinaci s těmito účinnými protinádorovými léčivy, je na místě vyloučit, že by tato kombinace mohla také vést k nežádoucí zvýšené genotoxicitě v kardiomyocytech a následně i ke zvýšenému riziku kardiotoxicity a srdečního selhání. V této souvislosti bude rovněž prostudován vliv ATR inhibitorů na aktivitu a expresi antracyklinreduktáz – zejména AKR7A2 a CBR1, které jsou vysoce zastoupené v myokardu a jsou zodpovědné za přeměnu antracyklinů na jejich méně účinné a kardiotoxické sekundární alkoholy (doxo-, dauno- a idarubicinol).

Výstupy: Cílem experimentální práce bude určit nadějné kandidáty selektivních inhibitorů ATR kinázy pro další fáze preklinického a klinického vývoje protinádorového léčiva. Výsledky jednotlivých etap budou publikovány v mezinárodních časopisech (viz harmonogram), v případě velmi slibných výsledků se budeme ucházet o patentovou ochranu.

Stanovení rizik: Tento pracovní úkon nenese vysokou míru rizika. Akademičtí pracovníci zařazení v této části výzkumu mají bohatou zkušenost s *in silico* metodami, racionálním návrhem i syntézou sloučenin (FN HK) i s testováním protinádorového účinku *in vitro* i *in vivo* (LF HK, FaF UK). Naše pracoviště disponují zavedenými metodami pro všechny fáze experimentu. Návrh a syntéza sloučenin jsou koncipovány jako dvě paralelní větve, které se navzájem nepřekrývají, čímž je navýšen potenciál k získání účinného ATR inhibitoru.

Cíl 2: Syntéza a hodnocení protinádorového účinku semisyntetických derivátů haemantaminu a ambellinu, posouzení C-70-haemanthaminu jako kandidátního léčiva

Popis postupů: Haemantamin, alkaloid crininového typu, jeví významné antiproliferativním účinky. Naše výsledky ukazují jeho signifikantní aktivitu proti rakovinným buněčným liniím MOLT-4, Jurkat, HL-60, A549, HeLa, MCF7, COLO-201, HT-29, SW480 a SAOS. Prokázali jsme, že haemantamin indukoval apoptózu spojenou s aktivací kaspáz, snížením potenciálu mitochondriální membrány a zastavením buněčného cyklu v G1 a G2/M fázi. Po vývoji a validaci analytické metody na našem pracovišti byla provedena farmakokinetická studie, která však prokázala rychlou eliminaci z organismu. S cílem eliminaci snížit byla připravena pilotní série semisyntetických derivátů, z nichž nejlepší působení *in vitro* jeví LC-70-haemanthamin. V rámci předkládaného projektu bude porovnán mechanismus protinádorového potenciálu a mechanismu působení a LC-70-H a haemanthaminu *in vitro* na panelu buněčných linií a prostudována farmakodynamika

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

a farmakokinetika *in vivo* na myším modelu. Souběžně bude pokračovat návrh a syntéza další série semisyntetických derivátů haemantaminu a ambellinu a jejich následné testování. Pro screening účinnosti a testování mechanismu účinku budou využity shodné přístupy jako u Cíle 1, včetně případného testování kardiotoxicity a vlivu na aktivitu antracyklinreduktáz ve spolupráci se skupinou VZ 2.

Výstupy: Cílem experimentální práce bude navrhnout a připravit protinádorově účinný derivát s vhodnými farmakokinetickými vlastnostmi pro další fáze preklinického a případně klinického vývoje protinádorového léčiva. Výsledky jednotlivých etap budou publikovány v mezinárodních časopisech (viz harmonogram), v případě velmi slibných výsledků se budeme ucházet o patentovou ochranu.

Stanovení rizik: Tento pracovní úkon nese střední míru rizika. Akademičtí pracovníci zařazení v této části výzkumu mají bohatou zkušenost s izolací alkaloidů z rostlinných materiálů, racionálním návrhem i syntézou sloučenin (ADINACO FaF UK) i s testováním protinádorového účinku *in vitro* i *in vivo* (LF HK, FaF UK). Naše pracoviště disponují zavedenými metodami pro všechny fáze experimentu a všechny plánované aktivity budou provedeny, nelze však zaručit, že se derivatizací podaří zlepšit farmakokinetické parametry na míru nutnou pro postup do další fáze.

Cíl 3: Zhodnocení molekulární aspektů účinku bisbenzylisochinolinových alkaloidů bersavinu a berbaminu a dále isomeru montaninového alkaloidu pankracinu jakožto potenciálních „lead structures“

Popis postupů: V návaznosti na zjištění významného antiproliferačního a cytotoxického působení uvedených alkaloidů budou v rámci předkládaného projektu podrobně studovány molekulární mechanismy jejich působení, zejména stanovení poškození integrity DNA, aktivace klíčových signálních drah buněčné smrti (reparační děje, ovlivnění buněčného cyklu, předčasná senescence, mitotická katastrofa, autofagie, apoptóza), změny exprese genů, epigenetické změny (acetylace histonů, metylace DNA), změny aktivity enzymů (zejména ATM, ATR, cyklin-dependentních kináz, karbonylreduktáz). Na základě získaných výsledků bude vyhodnoceno, zda studované alkaloidy jsou vhodné pro další vývoj, případně zda jsou vhodné jako lead-structure pro přípravu derivátů.

Výstupy: Cílem experimentální práce bude určit nadějné lead-structures pro další fáze preklinického výzkumu protinádorového léčiva. Výsledky budou publikovány v mezinárodních časopisech (viz harmonogram).

Stanovení rizik: Tento pracovní úkon nese malou míru rizika. Akademičtí pracovníci zařazení v této části výzkumu mají bohatou zkušenost se studiem molekulárních mechanismů působení potenciálně protinádorových látek, alkaloidy již byly v dostatečném množství a čistotě připraveny a naše pracoviště disponují potřebným vybavením, zavedenými metodikami i znalostmi pro všechny plánované experimenty.

Cíl 4: Izolace, identifikace a purifikace a studium protinádorové aktivity alkaloidů z rostliny Zephyranthes citrina a dalších rostlin vybraných na základě screeningových studií

Popis postupů: Na základě výsledků provedených studií byla pro izolaci alkaloidů vybrána rostlina z čeledi Amarylidaceae *Zephyranthes citrina*. Analýza alkaloidního extraktu z malého množství rostlinného materiálu (50 g), ukázala přítomnost minimálně dvaceti alkaloidů různých strukturních typů, z nichž celá řada doposud nebyla vůbec izolována a studována z pohledu protinádorového účinku. Tato rostlina je také bohatým zdrojem haemanthaminu, který bude využit pro další přípravu derivátů v rámci SAR-studií (viz cíl 2). V rámci předkládaného projektu bude provedena izolace, purifikace a charakterizace jednotlivých alkaloidů z cca 50 kg rostlinného materiálu. Izolované sloučeniny budou screeningově testovány z pohledu protinádorové aktivity, aktivní látky budou podrobeny detailnímu studiu za účelem objasnění mechanismu účinku (viz cíl 3).

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Další alkaloidy budou izolovány z rostlin, které budou vybrány pro fytochemické studie, po provedení screeningových studií a analýzách, tak jak bylo aplikováno při výběru rostliny *Z. citrina*.

Výstupy: Cílem experimentální práce je identifikace protinádorově aktivních alkaloidů s dosud nepopsanou biologickou aktivitou. Výsledky budou publikovány v mezinárodních časopisech (viz harmonogram). V případě pozitivního výsledku mohou navázat aktivity směřující k podrobné charakteristice molekulárního mechanismu působení látek, farmakodynamiky a farmakokinetiky.

Stanovení rizik: Tento pracovní úkon nenese velkou míru rizika. Akademičtí pracovníci zařazení v této části výzkumu mají bohatou zkušenost s izolací alkaloidů z rostlinných materiálů (ADINACO FaF UK) i s testováním protinádorového účinku *in vitro* i *in vivo* (LF HK, FaF UK). Naše pracoviště disponují potřebným vybavením, zavedenými metodikami i znalostmi pro všechny plánované experimenty. Vzhledem k bohatému spektru alkaloidů detekovaných v rámci našich předběžných výzkumů je navýšen potenciál k získání účinné látky.

Cíl 5: Studium vlivu inhibitorů proteinových kináz (PKi) na aktivitu karbonyl redukujících enzymů

Popis postupů: Nejprve budou vybrány PKi nacházející se ve 3. a 4. fázi klinického hodnocení a PKi schválené pro použití v nádorové terapii. U těchto látek bude proveden základní screening jejich aktivity *in vitro* vůči nejvýznamnějším antracyklinreduktázám (AR) (AKR1A1, AKR1B1, AKR1B10, AKR1C3, AKR7A2 a CBR1). V případě zjištění inhibičního vlivu PKi na rekombinantně připravené AR, budou stanoveny základní kinetické parametry, IC_{50} a inhibiční konstanta Ki. Schopnost PKi inhibovat AR bude ověřena také na buněčné linii *ex vivo*, u které bude zvýšená exprese AR dosažena pomocí transientní transfekce. Pomocí kombinačních studií bude dále vyhodnocen potenciál PKi zvyšovat účinek antracyklinů u nádorových buněk se zvýšenou expresí AR. Ve spolupráci s VZ 2 bude také ověřeno, že stejný mechanismus nemůže být zodpovědný za akcentaci kardiotoxicity antracyklinů. Zkoumán bude také vliv PKi na základní expresi AR u nádorových buněk, a to jak na úrovni mRNA, tak i na úrovni proteinu.

Výstupy: Cílem experimentální práce bude nalézt PKi se slibným inhibičním účinkem na významné antracyklinreduktázy s předpokladem, že by tato léčiva mohla pomoci zvýšit úspěšnost protinádorové léčby a překonat lékovou rezistenci. Výsledky budou publikovány v mezinárodních časopisech a doufáme, že budou také zajímavé a přínosné pro odborníky a lékaře pohybující se přímo v klinické praxi.

Stanovení rizik: Výzkumný úkol má střední míru rizika. Akademičtí pracovníci pracující na tomto výzkumném tématu mají s uvedenou problematikou dlouholetou zkušenost. Jednotlivé metody jsou na pracovišti dobře zavedeny a rutinně používány.

Harmonogram výzkumných aktivit: Harmonogram výzkumné aktivity tvoří Přílohu č. 2 studie proveditelnosti.

Tabulka 8 Tabulka VZ 1 Indikátory 4.1.4.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 02 11 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	9

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Indikátor 2 02 16 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	4*
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0

** Celkový počet publikací VZ 1 = 7 (z toho 2 publikace se zahraničním spoluautorstvím).*

4.1.5. Experimentální ověření možného praktického uplatnění výzkumných výsledků včetně ošetření duševního vlastnictví

Obecný algoritmus ošetření duševního vlastnictví: Duševní vlastnictví nabyté v rámci řešení projektu InoMed bude adekvátně chráněno národním patentem a mezinárodní patentovou přihláškou PCT (Patent Cooperation Treaty), která umožňuje vstup do zahraničních fází patentového řízení a udělení národního, resp. regionálního patentu v téměř 150 smluvních státech. Předmětem patentové ochrany může být jak nově vzniklá chemická entita, tak postup její přípravy a možné terapeutické využití. Předmětem patentové ochrany se může stát i nově objevené terapeutické využití již dříve popsané sloučeniny. V průběhu řešení projektu InoMed budou informace o připravovaných sloučeninách a jejich vlastnostech a užití sledovány v klíčových vědeckých i patentových databázích (SciFinder, Reaxys, PubMed, Google Scholar, Espacenet). V případě, že budou nalezeny sloučeniny/užití sloučenin/postupy, které překonávají dosavadní stav techniky a nebyly v dostupných databázích popsány, bude další postup možné ochrany duševního vlastnictví konzultován s Centrem transferu biomedicínských technologií (FN HK) či s Centrem pro přenos poznatků a technologií (UK). V případě, kdy budou výsledky předběžně vyhodnoceny jako problematické z hlediska „novosti“ či „vynálezecké činnosti“, bude uvažováno o patentové rešerši u Úřadu průmyslového vlastnictví, který potvrdí či vyvrátí potenciál daného výsledku k patentování. V případě, kdy budou výsledky vyhodnoceny jako nezávadné z hlediska novosti či vynálezecké činnosti, bude spolu s výše zmíněnými centry vybrán vhodný patentový zástupce. Ve spolupráci s ním bude vypracována národní patentová přihláška, naformulovány klíčové patentové nároky a patentová přihláška bude podána Úřadu průmyslového vlastnictví. V případě pozitivního výsledku úplného průzkumu Úřadu průmyslového vlastnictví, kdy nebudou nalezeny žádné relevantní dokumenty, které by byly na závadu „novosti“ či „vynálezecké činnosti“ patentových nároků, bude patentová přihláška přeložena do anglického jazyka a podána formou mezinárodní patentové přihlášky PCT.

Specifika ochrany duševního vlastnictví v rámci VZ 1: Primárními výstupy tohoto VZ budou kvalitní vědecké publikace a rozvoj předaplikačního výzkumu na pracovištích. Nicméně předpokládáme vznik nejméně jedné PCT. Námi provedená analýza trhu/patentový screening ukázala, že nově vyvíjené/testované sloučeniny v rámci tohoto VZ doposud nebyly nikde uveřejněny, tj. nejsou předmětem patentové ochrany ani nebyly publikovány akademickou sférou. K ochraně duševního vlastnictví bude přistoupeno pouze tehdy, bude-li nová struktura/nově odhalený mechanismus u sloučenin převyšovat potenciál vybraného standardu (např. vyšší ATR inhibiční potenciál pro nové sloučeniny v porovnání s VX-970 či jiným selektivním inhibitorem této kinázy). V tomto případě bude patentová ochrana vždy předcházet publikační aktivitě, navzájem se však nevylučují. Potenciálními zájemci o výsledky spojené s tímto VZ jsou farmaceutické firmy, které mají své sloučeniny v první fázi klinického hodnocení – např. Celgene, EMD Serono (Merck), Novartis, případně

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

vlastník olaparibu - AstraZeneca nebo naopak jejich konkurenti, kteří ve svém portfoliu tyto látky nemají, ale vyrábí léky na terapii onkologických onemocnění (např. firma Eli Lilly, s kterou FN HK již aktivně spolupracuje v rámci programu „Lilly Open Innovation Drug Discovery, viz přiložený Letter of support příloha č. 5 studie proveditelnosti). Pro potenciální zájem hovoří zvyšující se incidence nádorových onemocnění (= vyšší poptávka trhu) a zmírnění regulatorních překážek v USA a Evropě při povolování terapie již ve fázi klinických hodnocení. Silnou stránku VZ pro ochranu duševního vlastnictví představuje rovněž relativně nízká cena malých molekul v porovnání s biologickými přípravky a fakt, že na trhu (tj. 4. fáze klinického hodnocení) dosud nejsou uvedeny obdobné přípravky.

Práce na patentu budou koordinovány všemi partnery VZ. V případě rozhodnutí o možnosti ochrany duševního vlastnictví ve společné části výzkumu bude dosaženo dohody o podílu autorů a institucí. UK i FN HK mají kompatibilní systémy při postupech ochrany duševního vlastnictví, což je deklarovatelné např. při podávání společného patentu mezi LF HK a FN HK (český patent „Derivát 2-morfolino-3,4-dihydrochinazolin-4-onu s aromatickými substituenty v poloze 8-, způsob jeho přípravy a jeho použití“).

Tabulka 9 VZ 1 Indikátory 4.1.5.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 20 11 Mezinárodní patentové přihlášky (PCT) vytvořené podpořenými subjekty	1
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0

4.1.6. Analýza potenciálu praktického uplatnění výzkumných výsledků

NEREALIZUJEME

Tabulka 10 VZ 1 Indikátory 4.1.6.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: nejčastější formou bude vlastní analýza, součástí může být například vyjádření zájmu formou „Letter of Interest“.Letter of Interest“. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	nerelevantní
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	nerelevantní

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

4.1.7. Navázání a rozvoj spolupráce mezi výzkumnými týmy a aplikační sférou (včetně zahraničních subjektů) za účelem získání podnětů pro další rozvoj a experimentální ověření výzkumných záměrů

Realizace projektu podpoří další rozvoj a kooperaci výzkumných týmů v rámci projektu a usnadní spolupráci s dalšími vědecko-výzkumnými institucemi a aplikační sférou včetně žádoucí internacionalizace výzkumu. Jedním z významných pozitivních dopadů projektu bude navázání či posílení výměny informací s aplikační sférou formou mimoprojektové spolupráce. Pro facilitaci této interakce budou sloužit společné konference/workshopy s networkingovými aktivitami a konzultace. Tento vklad nejenže zvýší úspěšnost předaplikačního výzkumu, ale do budoucna by též mohl umožnit jeho snadnější aplikaci v praxi. Klíčovými partnery pro tuto část předkládaného projektu jsou biotechnologická firma Contipro a.s. a farmaceutická firma Eli Lilly (LoS viz přílohy č. 4 a č. 5 studie proveditelnosti).

Společnou sféru zájmu s Contipro a.s. představuje způsob aplikace protinádorových léčiv pomocí pokročilých „drug-delivery“ systémů (DDS) na bázi kyseliny hyaluronové. Zatímco v rámci předkládaného projektu je plánován zejména vývoj nových účinných látek, firma Contipro a.s. se mj. specializuje i na vývoj moderních DDS. Vzájemnou součinností v oblasti zavedených i nových potenciálních léčiv by tak mohl být podpořen potenciál pro vznik pokročilých inovativních léčivých přípravků.

V rámci spolupráce s farmaceutickou firmou Eli Lilly jsme již v minulosti navázali kooperaci při screenování nově připravených sloučenin (tzv. LILLY OPEN INNOVATION DRUG DISCOVERY PROGRAM) na další potenciální cíle (tzv. off-target screening). Smyslem této spolupráce je objevení zajímavého a neočekávaného účinku sloučenin. Mohou tak být identifikovány nové „structure lead“ nebo „hit compounds“. Vše je navíc děláno zaslepeně (firma nezná struktury sloučenin) a s nulovými náklady pro instituci, která sloučeniny poskytla. Spoluprací s firmou Eli Lilly tak lze dojít k poznatkům, které mohou být reciprocně využity pro nové výzkumné aktivity a k navázání spolupráce s dalšími subjekty, které se již danou problematikou delší dobu zabývají (z toho pak plynoucí společné publikace, navazující projekty aj.).

V rámci řešení VZ 1 je také plánována dlouhodobá stáž pro Mgr. D. Hulcovou na Univerzitě v Bologni (University of Bologna, Department for Life Quality Studies, Via Zamboni, 33 - 40126 Bologna) v rámci výzkumné skupiny prof. Vincenzy Andrisano. Pracovníci této skupiny se zabývají biologickou aktivitou látek přírodního i syntetického původu jako potenciálních léčiv v terapii civilizačních onemocnění (nádorová, neurodegenerativní a další onemocnění). V rámci pobytu se Mgr. Hulcová bude podílet na hodnocení biologické aktivity látek izolovaných z rostlin a připravených derivátů na domácím pracovišti. Tyto látky budou studovány z pohledu dalších potenciálních cílů využitelných v terapii nádorových onemocnění (především inhibice GSK-3β). Dalším úkolem Mgr. Hulcové bude zvládnout techniku hodocení aktivity GSK-3β, tak aby tato metoda mohla být zavedena na domácím pracovišti.

Dále je plánována i druhá dlouhodobá stáž pro nově přijatého postdoktoranda na Univerzitě v Kielu (University Medical School Schleswig-Holstein, Institute of Toxicology and Pharmacology for Natural Scientists, Kiel, Germany) v rámci výzkumné skupiny prof. E. Masera nebo na Univerzitě v Oxfordu (University of Oxford, Botnar Research Centre, Oxford, United Kingdom) v rámci výzkumné skupiny prof. J. E. Dunforda. S oběma pracovními skupinami máme dlouholetou spolupráci podpořenou mnoha společnými publikacemi a pracovníci těchto skupin se zabývají studiem významných lidských karbonyl redukujících enzymů (predikce, syntéza, purifikace, biologické testování, atd.) a především jejich rolí v terapii civilizačních onemocnění (nádorová, neurodegenerativní a další onemocnění). V rámci pobytu se bude postdoktorand učit molekulárně biologické techniky spojené s přípravou vektorů a prací s buněčnými liniemi, které budou

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

zásadní pro řešení VZ 1. Hlavním úkolem bude osvojení těchto technik a přenesení některých nových na naše pracoviště.

Tabulka 11 VZ 1 Indikátory 4.1.7.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: nejčastější formou bude navázání spolupráce, deklarované například na základě Memoranda o porozumění či jiného adekvátního smluvního vztahu. Dále jsou výstupem například organizace společných seminářů, stáže, twinning, (včetně zahraničních subjektů), publikace výzkumných výsledků ve spolupráci s aplikační sférou.twinning, (včetně zahraničních subjektů), publikace výzkumných výsledků ve spolupráci s aplikační sférou. (uveďte název, stručný popis a plánovanou cílovou hodnotu)	- 2 x MoU - 2 x výzkumné stáže
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů.	nerelevantní

4.1.8. Výzkumný tým

Složení týmu, role, výzkumné aktivity a harmonogram náboru

Výzkumný tým tohoto VZ bude veden prof. V. Wsólem (vedoucí Katedry biochemických věd, FaF UK), který je současně klíčovým pracovníkem projektu. Jeho zástupcem bude prof. M. Řezáčová (vedoucí Ústavu lékařské biochemie, LF HK). Dalšími seniorskými výzkumníky budou doc. L. Cahlíková (FaF UK), Dr. E. Novotná (FaF UK) a Dr. J. Korábečný (FN HK). Tým seniorských výzkumníků je složen z významných odborníků na studovanou problematiku s různou specifickou odborností a zkušenostmi s interdisciplinárním výzkumem (viz jednotlivá podrobná CV v příloze č. 7 a 11 žádosti o podporu). Senioršti výzkumníci budou garantovat vědeckou kvalitu daných částí VZ, budou zodpovídat za plánování a organizaci výzkumné práce, případné schvalovací procesy, interpretaci výsledků a publikační činnost. Dále bude na projektu pracovat 6 juniorských výzkumníků s různou oborovou kvalifikací (viz jednotlivá stručná CV v příloze) - Dr. D. Hulcová (FaF UK), Dr. A. Mrkvicová (LF HK), Dr. D. Muthná (LF HK), Dr. P. Tomšík (LF HK) + 1 PostDoc (FN HK) a 1 PostDoc (FaF UK). Junioršti výzkumníci budou samostatně provádět výzkumnou činnost, vyhodnocovat výsledky, prezentovat je na konferencích a ve spolupráci se seniorskými výzkumníky zpracovávat do publikací. Významným způsobem budou do projektu zapojeni také 5 PhD studentů (celkem 1,7 FTE) a 5 laborantů (celkem 2,0 FTE). Podrobná CV seniorských výzkumníků a stručná CV juniorských výzkumníků jsou přiložena jako Příloha č. 7 a č. 19 žádosti o podporu.

Vedoucí VZ: prof. Ing. Vladimír Wsól, Ph.D. – Senior researcher **- 0,1 FTE** na VZ (citační ohlas dle WoS/Scopus 914/954 a H-index 19/19), profesor Biochemie a expert v oblastech xenobiochemie, metabolismu léčiv a enzymologie. Spolu se svým zástupcem bude jako vedoucí VZ řídit a koordinovat chod celého VZ, plnění jednotlivých cílů a indikátorů/milníků. Řešení VZ bude průběžně konzultovat s jednotlivými seniorskými výzkumníky, kteří budou zodpovídat za jednotlivé podskupiny a plnění dílčích úkolů. Sám bude přímo zodpovídat zejména za výběr studovaných inhibitorů proteinových kináz a za průběh testování interakcí léčiv

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

s cílovými enzymy, vyhodnocování a publikaci výsledků a bude spolupracovat na přípravě patentové přihlášky.

Zástupce vedoucího VZ za LF HK: prof. MUDr. Martina Řezáčová, Ph.D. – Senior researcher **- 0,1 FTE** (citační ohlas dle WoS/Scopus 609/699 a H-index 16/18), profesorka Lékařské chemie a biochemie, expertka na nádorovou biologii, genotoxicitu, molekulární účinky protinádorových léčiv. Zodpovídá za průběh testování cytotoxicity *in vitro* i *in vivo* a studium mechanismů indukce buněčné smrti nádorových buněk *in vitro*. Spolu s hlavním vedoucím VZ se bude podílet na řízení VZ a plnění cílů a milníků. Sama bude zodpovídat za plánování a koordinaci testování biologického účinku nových potenciálních cytostatik, návaznost a průběh *in vitro* i *in vivo* hodnocení, a publikací výsledků. Dále koordinuje spolupráci týmu VZ 1 s řešitelským týmem VZ 2 a VZ 3.

Doc. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D. – Senior researcher VZ/FaF UK **- 0,2 FTE** (citační ohlas dle WoS/Scopus 247/273 a H-index 11/12), docentka farmakognozie a expertka v oblasti sekundárních metabolitů rostlin se specializací na alkaloidy Amaryllidaceae. Zodpovídá za izolaci alkaloidů z přírodního materiálu a jejich kompletní identifikaci. Dále bude zodpovědná za oblast návrhů a přípravy derivátů vybraných alkaloidů za účelem SAR studií, včetně publikace těchto výsledků a přípravu patentové přihlášky.

PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D. – Senior researcher VZ/FN HK **- 0,1 FTE** na VZ (citační ohlas dle WoS/Scopus 910/947 a H-index 16/17), expert v oblasti návrhu, syntézy a vývoje nových léčiv ve vztahu k neurodegenerativním chorobám, antidotních prostředků při otravách nervově paralytickými látkami a protinádorových léčiv na bázi inhibitorů serin/threonin proteinových kinas. Bude zodpovídat za návrh a syntézu nových inhibitorů ATR. Dále bude plánovat, řídit a interpretovat dosažené výsledky s následnou publikační činností.

RNDr. Eva Novotná, Ph.D. – Senior researcher VZ/FaF UK **- 0,2 FTE** (citační ohlas dle WoS/Scopus 241/196 a H-index 11/11). Expertka na přípravu rekombinantních enzymů a jejich testování. Zodpovídá za přípravu antracyklinreduktáz a testování jejich interakcí se studovanými léčivy. Zodpovídá také za přípravu buněčných linií se zvýšenou expresí antracyklinreduktáz a plánování kombinačních studií.

Mgr. Daniela Hulcová – PostDoc (junior researcher) VZ/FaF UK **- 1,0 FTE** (obhajoba Ph.D. je plánována do nastoupení pracovníka do projektu, tzn. do února 2019). Bude zodpovědná za izolaci alkaloidů z rostlin, které budou vybrány na základě screeningových studií. Bude provádět MS analýzy a jejich vyhodnocování izolovaných alkaloidů a jejich připravených derivátů.

Mgr. Alena Mrkvicová, Ph.D. – PostDoc (junior researcher) VZ/LF HK **- 0,2 FTE**. Expertka na studium genové exprese. Bude zodpovídat za detekci exprese klíčových genů pomocí RT-PCR a dalších metod a statistickou analýzu výsledků a spolupracovat na publikaci výsledků.

PharmDr. Darina Muthná, Ph.D. – PostDoc (junior researcher) VZ/LF HK **- 0,3 FTE.** Bude zodpovídat za provedení a hodnocení viability buněčných linií, detekci proteinů a analýzu jejich post-translačních modifikací pomocí western blot.

MUDr. Pavel Tomšík, Ph.D. – PostDoc (junior researcher) VZ/LF HK - **0,3 FTE.** Expert na studie protinádorového působení látek *in vivo*. Bude zodpovídat za plánování, provedení a vyhodnocení studií *in vivo,* včetně stanovení maximální tolerované dávky, implantace tumoru, studie protinádorového působení, histologického zpracování vzorků a statistického zpracování dat a bude spolupracovat na vyhodnocování, interpretaci a publikaci výsledků. Koordinuje analýzu parametrů farmakokinetiky a farmakodynamiky kandidátních léčiv ve spolupráci s doc. Hrochem z VZ 3.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

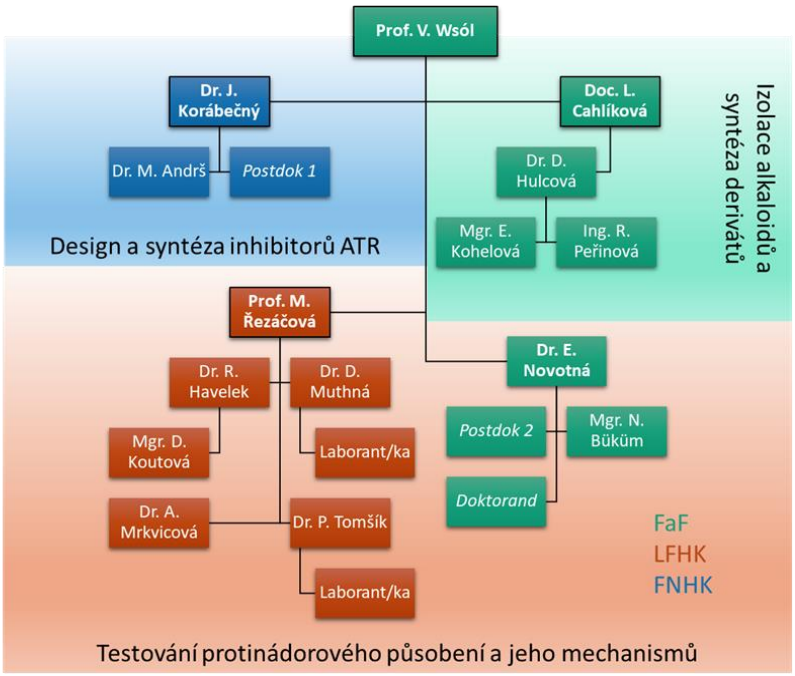
1. PostDoc – junior researcher VZ/FN HK – **0,6 FTE** – nově vybraný člen výzkumného týmu na pozici organického syntetika se zkušeností z oblasti vývoje nových léčiv a se základními znalostmi medicinální chemie. Bude výhradně provádět organickou syntézu a následnou analýzu nových inhibitorů ATR, dále se bude podílet na vyhodnocování vztahu mezi strukturou a na publikační činnosti.

2. PostDoc – junior researcher VZ/FaF UK – **1,0 FTE** – nově vybraný člen výzkumného týmu, který bude mít zkušenosti v oblasti práce s buněčnými liniemi a jejich transfekce. Bude mít hlavní roli v *in vitro* cytotoxicitních a kombinančních studiích a při vyhodnocování jejich výsledků. Dále bude hodnotit vliv PKi na expresi antracyklinreduktáz u buněčných linií pomocí metod RT-PCR a western blotu.

Celkem 5 studentů DSP – **1,7 FTE** bude významně zapojeno do dílčích aspektů VZ jako je izolace nových alkaloidů, jejich modifikace metodami organické syntézy, dále *in vitro* hodnocení jejich cytotoxického profilu, stanovení vztahu mezi strukturou a účinkem. Budou se rovněž podílet na publikační činnosti.

Celkem 5 laborantorních pracovníků - 2,0 FTE budou podporovat experimentální výzkum ve specifických oblastech prováděním zavedených rutinních laboratorních metod.

Odborní konzultanti VZ pro specifické dílčí činnosti - PharmDr. Martin Andrš, Ph.D. (FN HK), návrh nových molekul ATR inhibitorů, stanovení metodických postupů syntézy, vyhodnocování výsledků, publikační činnosti), **Dr. R. Havelek** – (LF HK) - vyhodnocování specifických aspektů biologické aktivity alkaloidů, konzultant biostatistik (LF HK) – bude nominován



Obrázek 3 Hiearchie a oblasti zapojení řešitelů

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tabulka rolí a míry zapojení členů odborného týmu do projektu. Uvádějte obsazené i zatím neobsazené pozice.

Tabulka 12 Tabulka s členy odborného týmu VZ 1

Jméno a příjmení (u zatím neobsazených pozic uveďte „bude nominován “)	**Zaměstnavatel** (žadatel, partner projektu)	**H-index** (jmenovitě uvedení členové)	**Typ** - excelentní - klíčový - řadový člen	**Pozice v týmu** (vedoucí, výzkumník, technik,…)	Úvazek v době realizace projektu. Uváděné roky jsou kalendářní a odpovídají rozpočtovým rokům projektu.					
					2017	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**
Prof. Ing. Vladimír Wsól, Ph.D.*	FaF UK	19/19	Klíčový	Vedoucí, Senior researcher	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1
PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.**	FN HK	16/17	Klíčový	Senior researcher	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1
prof. MUDr. Martina Řezáčová, Ph.D.	LF HK	16/18	Řadový člen	Senior researcher	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1
Doc. Ing. Lucie Cahlíková, Ph.D	FaF UK	11/11	Řadový člen	Senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
RNDr. Eva Novotná, Ph.D.	FaF UK	11/11	Řadový člen	Senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
Mgr. Daniela Hulcová	FaF UK	3/3	Řadový člen	Junior researcher	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0
PostDoc 1 (bude nominován)	FN HK	-	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,6	0,6	0,6	0,6
Postdoc 2 (bude nominován)	FaF UK	-	Řadový člen	Junior researcher	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0
PharmDr. Darina Muthná, Ph.D.	LF HK	8/6	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,3	0,3	0,3	0,3
MUDr. Pavel Tomšík, Ph.D.	LF HK	7/7	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,3	0,3	0,3	0,3
Mgr. Alena Mrkvicová, Ph.D.	LF HK	6/7	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Bude nominován (3)	FaF UK	-	Řadový člen	Laboratorní pracovník	-	-	1,5	1,5	1,5	1,5
Bude nominován (2)	LF HK	-	Řadový člen	Laboratorní pracovník	-	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Bude nominován (4)	FaF UK	-	Řadový člen	DSP studující	-	-	1,2	1,2	1,2	1,2
Bude nominován (1)	LF HK	-	Řadový člen	DSP studující	-	-	0,5	0,5	0,5	0,5
RNDr. Radim Havelek, Ph.D.[10] – konzultant – specifických aspektů biologické aktivity alkaloidů	LF HK	9/10	Řadový člen	Konzultant	-	-	0,05	0,05	0,05	0,05
Bude nominován (1) – konzultant biostatistik[11]	LF HK	-	Řadový člen	Konzultant	-	-	0,02	0,02	0,02	0,02
PharmDr. Martin Andrš, Ph.D - konzultant návrhu nových molekul ATR inhibitorů	FN HK	-	Řadový člen	Konzultant	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1

[10] Přepočet DPP, DPČ byl proveden na základě metodiky Seznam mezd/platů a možné postupy stanovení mezd/platů pro zaměstnance/pracovníky podílející se na realizaci projektů OP VVV (počítáno 160 hod./měs.) http://www.msmt.cz/strukturalni-fondy-1/zpusobilost-mezd-platu-op-vvv

[11] Přepočet DPP, DPČ byl proveden na základě metodiky Seznam mezd/platů a možné postupy stanovení mezd/platů pro zaměstnance/pracovníky podílející se na realizaci projektů OP VVV (počítáno 160 hod./měs.) http://www.msmt.cz/strukturalni-fondy-1/zpusobilost-mezd-platu-op-vvv

**Úvazek pouze jako vedoucí VZ 1, v projektu dále ještě jako Garant projektu*

***Úvazek pouze jako Senior researcher VZ 1, v projektu dále ještě jako Garant projektu za FN HK*

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tabulka 13 VZ 1 Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech	4,9 FTE

Výsledky klíčových a excelentních členů odborného týmu dosažené v posledních 5 letech

Uvedené informace jsou doloženy v CV klíčových členů týmů i všech seniorských výzkumníků viz příloha č. 7 žádosti o podporu. Žebříčky jednotlivých pracovníků jsou obsaženy v kapitole č. 3 studie proveditelnosti.

4.1.9. Pořizovaná infrastruktura a vybavení, její potřebnost a využití

První část investičních nákladů pořizovaných v rámci projektu bude sloužit k pořízení přístrojů, které budou součástí dvou nově zakládaných laboratoří pro izolační práce sekundárních metabolitů rostlin a přípravu jejich polosyntetických derivátů budou využitelné i dalšími pracovními skupinami v případě potřeby. Tyto laboratoře jsou v současné době vybaveny pouze laboratorními stoly, digestoří a pracovními stoly. Nové laboratoře je potřebné vybavit přístroji, jako jsou vakuové odparky, UV kabinety, analytické váhy, bezpečnostní skříně a boxy na chemikálie a hořlaviny, tak aby byla umožněna práce za účelem izolace sekundárních metabolitů a přípravy jejich derivátů. V rámci projektu bude také rozšířeno aplikační použití stávající sestavy Flash chromatografie, a to nákupem a instalací ELSD detektoru. Pomocí tohoto detektoru bude možné vizualizovat látky bez běžných chromoforů (přítomnost aromatického jádra, konjugovaného systému dvojných vazeb apod.) za účelem jejich separace a biologického testování. Pořízení skleněné preparační kolony 70/460 cpl pro zmiňovanou Flash chromatografii, umožní zpracování až gramových množství extraktů v jednom kroku, což výrazně urychlí separační práce.

Název položky: **Flow splitter kit pro ELSD C-650**

Počet kusů položky: 1

Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 50 tis. Kč

Charakteristické vlastnosti: Flow splitter kit pro ELSD C-650 umožní připojení ELSD detektoru, který umožní rozšíření aplikační šíře stávající sestavy flash chromatography.

Účel pořizovaného vybavení: Rozšíření aplikační šíře stávající sestavy flash chromatography.

Připravenost infrastruktury: Kompletní sestava flash chromatography je připravena na připojení ELSD detektoru, který bude připojen společně s popisovaným Flow splitter kit pro ELSD C-650 pro flash chromatografii (Sepacore).

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Název položky: **ELSD detektor**

Počet kusů položky: 1

Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 455 tis. Kč

Charakteristické vlastnosti: ELSD detektor je potřebný pro doplnění stávající flash chromatography pro detekci látek bez dvojné vazby (např. chinolizidinové alkaloidy apod.)

Účel pořizovaného vybavení: Detektor je pořizován z důvodu rozšíření možností stávající sestavy flash chromatography.

Připravenost infrastruktury: Kompletní sestava flash chromatography je připravena na připojení ELSD detektoru, který bude připojen společně s výše uvedeným Flow splitter kit pro ELSD C-650 pro flash chromatografii (Sepacore).

Druhá část Investičních nákladů bude sloužit k pořízení přístrojů, které budou součástí nové laboratoře pro práci s buněčnými liniemi. V současné chvíli je na katedře biochemických věd dostupná pouze jedna laboratoř, ve které je povolena práce s buněčnými liniemi a zároveň i jejich genetické modifikace (příprava geneticky modifikovaných organismů, GMO). Tato stávající laboratoř (velikost cca 12 m^2) je vybavená jedním laminárním boxem a CO_2 inkubátorem a umožňuje práci pouze jednoho vědeckého pracovníka. Jak samotná práce s buněčnými kulturami, tak zejména příprava GMO je velmi náročná na bezpečnost, přesnost a čistotu. V rámci projektu tedy plánujeme zařízení a vybavení druhé laboratoře. Zařízení nové laboratoře, zejména pořízení nového laminárního boxu a inkubátoru rozšíří kapacitní možnosti a umožní studium buněčných linií, jejich regulací a modifikací za různých podmínek zároveň (např. nastavení různých podmínek v inkubátorech – humidita, množství O_2). Součástí vybavení laboratoře bude také mikroskop s fluorescencí, chlazená centrifuga s výměnnými rotory a PCR cycler, které umožní rutinní operace, jakými jsou manipulace s buněčnými liniemi, jejich transfekce, izolace RNA, její přepis do cDNA a PCR reakce.

Název položky: **CO2 inkubátor pro buněčné kultury**

Počet kusů položky: 1

Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 250 tis Kč

Charakteristické vlastnosti: Středně velký inkubátor splňující vysoké nároky na čistotu a přesnost, zajišťující velmi přesné udržení teploty a relativní vlhkosti ve vnitřním prostoru, vnitřní prostor s antimikrobiálními vlastnostmi, snadné čištění, vestavěný systém horkovzdušné sterilizace, možnost nastavení různých podmínek (koncentrace CO2, popř. O2) výhodou.

Účel pořizovaného vybavení: Přístroj rozšíří kultivační kapacitu v pracovní skupině prof. Wsóla. Přístroj bude sloužit jako druhý CO2 inkubátor, rozšíří kapacitní možnosti a umožní studium buněčných linií, jejich regulace a modifikace za různých podmínek zároveň (např. nastavení různých podmínek v inkubátorech – humidita, množství O2).

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Připravenost infrastruktury: Přístroj bude umístěn v nově zařízené laboratoři Katedry biochemických věd FaF UK.

Název položky: **: Bezpečnostní (biohazard) box**

Počet kusů položky: 2

Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 260 tis Kč

Charakteristické vlastnosti: Biohazard box s šířkou pracovní plochy 120 cm s možností připojení plynu, vakua a elektrickou zásuvkou a UV lampou.

Účel pořizovaného vybavení: Přístroj rozšíří kapacitu v pracovní skupině prof. Wsóla, zajistí bezpečnost a čistotu při práci s buněčnými liniemi.

Připravenost infrastruktury: Přístroj bude umístěn v nově zařízené laboratoři Katedry biochemických věd FaF UK.

Název položky: **: Chlazená centrifuga s výměnnými rotory**

Počet kusů položky: 1

Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 285 tis Kč

Charakteristické vlastnosti: Chlazená centrifuga s výměnnými rotory (výkyvný rotor pro 15 a 50 ml zkumavky, úhlový rotor pro 1,5/2 ml zkumavky), rotor/nástavec pro MTP destičky).

Účel pořizovaného vybavení: Přístroj umožní rutinní manipulaci s buněčnými liniemi, izolaci RNA, DNA a proteinů (pracovní skupina prof. Wsóla).

Připravenost infrastruktury: Přístroj bude umístěn v nově zařízené laboratoři Katedry biochemických věd FaF UK.

Název položky: **: PCR cycler**

Počet kusů položky: 1

Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 165 tis Kč

Charakteristické vlastnosti: PCR cycler s 96-jamkovým univerzálním blokem a víkem pro zkumavky 0,2 ml a 96-jamkové PCR destičky, možnost nastavení gradientu výhodou.

Účel pořizovaného vybavení: Přístroj rozšíří kapacitu v pracovní skupině prof. Wsóla. Využití pro izolaci RNA, její přepis do cDNA, PCR reakce.

Připravenost infrastruktury: Přístroj bude umístěn v nově zařízené laboratoři Katedry biochemických věd FaF UK.

Název položky: **: Fluorescenční mikroskop**

Počet kusů položky: 1

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 455 tis Kč

Charakteristické vlastnosti: Fluorescenční mikroskop, DAPI, FITC, TRITC, možnost pozorování objektů na destičkách, kultivačních lahvičkách, v počítacích komůrkách i sklíček s mikroskopickými preparáty.

Účel pořizovaného vybavení: Mikroskop bude využit při práci s buněčnými liniemi (počítání buněk, pozorování buněk a jejich jader, sledování transfekce apod.) v pracovní skupině prof. Wsóla.

Připravenost infrastruktury: Přístroj bude umístěn v nově zařízené laboratoři Katedry biochemických věd FaF UK.

Tabulka 14 VZ 1 Indikátor 4.1.9.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 41 01 Počet rozšířených či modernizovaných výzkumných pracovišť	0,5
Indikátor 2 05 00 Počet výzkumných pracovníků, kteří pracují v modernizovaných výzkumných infrastrukturách	31, 0

4.1.10.Literatura

Andrs M. et al. Curr Cancer Drug Targets. 2016;16(3):200-8.
Andrs M. et al. RSC Advances 2016; 6 (39): 32534-32539
Bains OS et al. J Pharmacol Exp Ther. 2010 Dec;335(3):533-45.
Bains OS et al. J Pharmacol Exp Ther. 2013 Nov;347(2):375-87.
Barski OA et al. Drug Metab Rev. 2008;40(4):553-624.
Birthwistle J et al. Mutat Res. 2009 Mar 9;662(1-2):67-74.
Bortolozzi R et al. Br J Cancer. 2018 Apr;118(7):985-994.
Brave M. et al. Clin Cancer Res. 2008 Jan 15;14(2):352-9.
Cameron F. and Sanford M. Drugs. 2014 Feb;74(2):263-71.
Camós M. et al. Cancer Res. 2006 Jul 15;66(14):6947-54.
Cedrón et al., Molecules. 2015; 20, 13854-13863.
Cihalova D. et al. PLoS One. 2013 Dec 23;8(12):e83467.
Cihalova D. et al. Biochem Pharmacol. 2015 Dec 1;98(3):465-72.
Cragg GM. and Newman DJ. Biochim Biophys Acta. 2013;1830(6):3670-95.
Cohen M. et al., The Oncologist. 2002; 7 (5): 390-392.
Fokas E. et al. Cell Death Dis. 2012; 3, e441. 3, e441.
Fokas E. et al. Cancer Treat. Rev., 2014; 40: 109-117.
Gal H et al. Leukemia. 2006 Dec;20(12):2147-54.
Habartova K. et al., Sci Rep. 2018 Mar 19;8(1):4829.
Harper JW. et al. Mol. Cell. 2007; 28 (5): 739–745.
Havelek R. et al. Chem Biol Interact. 2017 Sep 25;275:121-132.
Havelek R. et al. Phytomedicine. 2016 Mar 15;23(3):253-66.
Havelek R. et al. Phytomedicine. 2014; 21(4):479-90.

Hoglund A. et al. Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2011; 17 (22): 7067–7079.
Hroch M. et al. Biomed Chromatogr. 2016 Jul;30(7):1083-91
Chlebek J. et al. Nat Prod Commun. 2016 Jun;11(6):753-6.
Jackson SP. and Bartek J. Nature. 2009; 461 (7267): 1071–1078.
Jia et al., Evid Based Complement Alternat Med. 2017; 8152526.
Laffin B. and Petrash JM. Front Pharmacol. 2012 Jun 6;3:104.
Lee CM. et al. Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res. 2006; 12 (1): 250–256.
Liang et al., Cancer Invest. 2016; 34(10):496-505.
Llona-Minguez S. et al. Expert Rev. Mol. Med. 2014; 16, e10.
Maira S-M. et al. Mol. Cancer Ther. 2008; 7 (7): 1851–1863.
Marechal A. and Zou L. Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2013; 5 (9).
Min A. et al. Mol. Cancer Ther. 2017; 16 (4): 566–577.
Nagata N. et al. FEBS J. 2011 Apr;278(8):1288-98.
Park S. et al. Leukemia 2008; 22 (9): 1698–1706.
Rao Q. et al. Cell Res. 2018, 28 (2): 143–156.
Reaper PM. et al. Nat. Chem. Biol. 2011; 7: 428-430t a
Safratova M. et al, Arch Pharm Res. 2018 Feb;41(2):208-218.
Sarkaria JN. et al. Cancer Res. 1998; 58 (19): 4375–4382.
Shah A. et al. Clin Cancer Res. 2018 Feb 7. pii: clincanres.2369.2017.
Seifrtová M. et al. Phytomedicine. 2017; 35:1-10.
Teng, P. et al. Gynecol. Oncol. 2015; 136 (3): 554–561.
Thomas A et al. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 2017; JCO2017766915.
Varatharajan S. et al. Eur J Clin Pharmacol. 2012 Dec;68(12):1577-86.
Vaněčková N. et al. RSC Advances. 2016; 6:80114-80120.
Vlahos CJ. et al. J. Biol. Chem. 1994; 269 (7): 5241–5248.
Wager TT. et al. ACS Chem. Neurosci. 2010, 1 (6): 435–449.
Walker AJ. et al. Clin Cancer Res. 2016 Oct 15;22(20):4968-4972.
Zhang et al., Cytotechnology. 2017; 70(1):321-329.
Zheng Z. et al. Mol. Pharmacol. 2011; 80 (4): 657–664.

4.2. VÝZKUMNÝ ZÁMĚR - PŘEDAPLIKAČNÍ VÝZKUM LÉČIV A BIOMARKERŮ ZAMĚŘENÝ NA PREVENCI NEGATIVNÍHO DOPADU PROTINÁDOROVÉ LÉČBY NA KARDIOVASKULÁRNÍ SYSTÉM

4.2.1. Abstrakt

Kardiovaskulární toxicita protinádorových léčiv v poslední době dramaticky nabývá na medicínském a společenském významu, což úzce souvisí s narůstajícím množstvím pacientů, kteří díky úspěšné onkologické léčbě dlouhodobě přežívají nádorová onemocnění. Sledování těchto pacientů přineslo důkazy o výrazném nárůstu kardiovaskulární morbidity a mortality oproti běžné populaci. Velký podíl na tomto problému má toxické poškození myokardu protinádorovými léčivy a rozvoj srdečního selhání. Reálné možnosti aktivní prevence či redukce této toxicity jsou zatím stále omezené, což otvírá možnosti pro předaplikační výzkum. Tento VZ je založen na dlouhodobé spolupráci nositele a spolunositele navrhovaného projektu (FaF UK a LF HK) a jejich partnera (FN HK) v oblasti základního experimentálního a klinického výzkumu kardiotoxicity protinádorových léčiv. V rámci široké interdisciplinární spolupráce budou tyto zkušenosti využity pro potřeby předaplikačního výzkumu ve třech konkrétních oblastech – 1) výzkum nových možností farmakologické ochrany myokardu před toxicitou cytostatik, 2) využití moderních proteomických a molekulárně-biologických

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

metod pro podporu předaplikačního výzkumu kardiotoxicity a farmakologické kardioprotekce a 3) cílený experimentální a klinický výzkum nových neinvazivních biomarkerů pro časnou detekci kardiotoxicity a individualizaci léčby. Pro tyto účely bude použita široká škála zavedených metod a přístupů na různých úrovních – chemická syntéza a charakterizace nových potenciálních léčiv a proléčiv, experimenty *in vitro* (rekombinantní enzymy, primární kardiomyocyty a nádorové buněčné linie), experimenty *in vivo* (komplexní translační modely chronické toxicity protinádorových léčiv) a v případě biomarkerů toxicity také klinická studie. Přínos VZ pro výzvou definované cíle bude zejména ve zvýšení kvality biomedicínského výzkumu v uvedené oblasti s důrazem na aplikační potenciál získaných poznatků. Současně se díky tomu významně rozšíří zkušenosti studentů a akademických pracovníků spolupracujících institucí v oblasti předaplikačního výzkumu. K tomuto také podstatně přispěje mimoprojektová spolupráce s domácí i zahraniční aplikační sférou zaměřující se na související typ výzkumu.

4.2.2. Současný stav poznání

Kardiovaskulární (KVS) onemocnění jsou nejvýznamnější příčinou mortality ve vyspělých zemích a nádorová onemocnění je následují hned na druhém místě. Moderní protinádorová léčba dramaticky zlepšila přežití pacientů s mnoha různými typy nádorů (jen v USA je nyní takových pacientů přes 16 milionů), často však za cenu významné toxické zátěže organismu (*Clasen and Wald, 2018; Pudil, 2017; Zamorano et al., 2016*). Studie zaměřené na tyto pacienty ukazují výrazný nárůst KVS morbidity a mortality. Například pacienti, kteří v dětském věku prodělali úspěšnou léčbu nádorového onemocnění, mohou mít až 15krát vyšší riziko srdečního selhání a 10krát vyšší riziko ischemické choroby srdeční oproti běžné populaci (*Oeffinger et al., 2006*). KVS mortalita je v některých případech dokonce významnější než riziko úmrtí na původně léčené nádorové onemocnění. Společenská a medicínská závažnost problému je evidentní a akutní potřeba jeho řešení dokonce vedla ke vzniku nového interdisciplinárního oboru kardio-onkologie (*Clasen and Wald, 2018; Pudil, 2017; Zamorano et al., 2016*).

Projevy KVS toxicity protinádorových léčiv mohou být různé, nicméně toxické postižení myokardu ústící v srdeční selhání patří mezi klinicky nejzávažnější formy. Významnou srdeční dysfunkci mohou navodit nejen klasická chemoterapeutika, zejména antracyklinová cytostatika (ANT), ale překvapivě i nová biologicky cílená léčiva jako trastuzumab či sunitinib (*Clasen and Wald, 2018; Zamorano et al., 2016*). Zvláštní pozornost pak vyžaduje kombinace ANT s rizikovou biologicky cílenou léčbou (např. s trastuzumabem). Celková kumulativní dávka ANT je sice omezena a k dispozici jsou i speciální lékové formy ANT s cílenou distribucí, ale riziko kardiotoxicity se tím v klinické praxi zcela eliminovat nepodařilo (*Clasen and Wald, 2018*). Léčba vzniklého srdečního selhání je obtížná a proto je klíčová včasná neinvazivní detekce kardiotoxicity, individualizace léčby (s přihlédnutím k rizikovým faktorům a biomarkerům poškození myokardu) a účinná kardioprotekce (*Biasillo et al., 2017*). Uvedený postup je zvlášť významný u vysoce rizikových pacientů, kteří např. trpí určitou formou srdeční dysfunkce ještě před diagnózou a léčbou nádorového onemocnění (*Ameri et al., 2018*). Současné možnosti prevence toxického poškození KVS systému při zachování protinádorové účinnosti léčby jsou ovšem omezené. Proto se v této oblasti otvírá prostor pro experimentální a klinický předaplikační výzkum (*Biasillo et al., 2017*).

ANT (např. doxorubicin či daunorubicin) jsou velmi účinná protinádorová léčiva nepostradatelná při léčbě řady nádorů jako karcinom prsu, sarkomy nebo leukémie. Hlavní část protinádorového účinku se přičítá inhibici topoisomerasy IIα (Top2a) a tvorbě zlomů v DNA. Klinicky významné jsou zejména chronické formy

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

kardiotoxicity ANT, které se rozvíjejí v závislosti na kumulativní dávce ANT v průběhu měsíců až let po ukončení léčby (*Clasen and Wald, 2018; Zamorano et al., 2016*). Výsledkem je vznik ireverzibilní kardiomyopatie a srdečního selhání. Mechanismus kardiotoxicity ANT byl dlouhá léta spojován především s přímým poškozením kardiomyocytů oxidačním stresem či produkcí toxických redukovaných metabolitů 13C-OH ANT (*Sterba et al., 2013*). Novější informace ovšem ukazují na klíčovou úlohu topoisomerasy IIβ (Top2b) (*Zhang et al., 2012*), což je dominantní isoforma Top2 enzymu v kardiomyocytech. Dle této teorie by většina buněčných dějů pozorovaných při ANT kardiotoxicitě (včetně oxidačního stresu, poškození mitochondrií či apoptózy) mohla být následkem této interakce (*Vejpongsa and Yeh, 2014*). Bohužel molekulární podstata ANT kardiotoxicity je evidentně velmi komplexní a zatím nedostatečně popsaná. Stále velmi nejasné jsou klíčové molekulární změny determinující přechod mezi subklinickou a klinicky manifestní toxicitou, což znesnadňuje časnou detekci kardiotoxicity a cílenou kardioprotekci.

Vnímavost pacientů k ANT kardiotoxicitě vykazuje významnou inter-individuální variabilitu (*Biasillo et al., 2017; Clasen and Wald, 2018*). Farmakogenetické analýzy zatím poskytly málo prakticky využitelných údajů k predikci individuálního rizika (*Blanco et al., 2012*). Některé teorie naznačují, že významná část uvedené variability může být založena na rozdílech ve farmakokinetice parentní látky či jejího hlavního metabolitu 13C-OH ANT v plazmě a/nebo v myokardu (*Blanco et al., 2012; Menna et al., 2012*). Bohužel podrobnější důkazy chybí, takže tyto dílčí poznatky zatím nelze prakticky využít. Další možnosti, jak predikovat riziko kardiotoxicity ANT a případně včas přizpůsobit léčbu, spočívají ve využití biomarkerů, např. vysokosenzitivního stanovení srdečních troponinů (hs cTn) T a I v plazmě či stanovení NT-proBNP (*Clasen and Wald, 2018; Oeffinger et al., 2006; Zamorano et al., 2016*). Oba typy biomarkerů jsou v této oblasti již delší dobu studovány v experimentálních i klinických studiích a opakovaně jsou zmiňovány v kontextu tvorby nových kardio-onkologických guidelines. Nicméně k rutinnímu uplatnění těchto biomarkerků při monitorování kardiotoxicity v klinické praxi zatím nedošlo. Jedním z komplikujících faktorů je absence jasného doporučení pro načasování odběru krve po podání ANT s ohledem na optimální diagnostickou a prediktivní hodnotu biomarkeru (*Clasen and Wald, 2018*). Naše experimentální studie jasně prokázala, že diagnostické okno troponinů (Tn) po podání ANT se významně liší od diagnostického okna Tn u akutního infarktu myokardu, což zřejmě souvisí s odlišným charakterem myokardiálního poškození (*Adamcova et al., 2015*). Aplikovatelnost těchto výsledků je ale třeba dále podrobněji zkoumat v experimentu i v klinických podmínkách, kde tyto informace téměř chybí. V současné době také stále narůstá zájem o neproteinové markery, jako je např. micro RNA (miRNA) či tzv. long non-coding RNA (lncRNA). Ačkoliv se užití neproteinových markerů jeví jako poměrně nadějné, u ANT kardiotoxicity bylo zatím zkoumáno jen omezeně (*Ruggeri et al., 2018*).

Myokard lze také před ANT kardiotoxicitou chránit pomocí farmakologické kardioprotekce. Jediným léčivem s jasně prokázaným kardioprotektivním účinkem proti ANT kardiotoxicitě v experimentu i klinické praxi je dexrazoxan (DEX) (*Sterba et al., 2013*). Tento fakt je také doložen závěry nezávislých metaanalýz klinických studií (*van Dalen et al., 2011*). Ty jasně dokládají, že léčba DEX je nejen účinná, ale také, že nemá významný negativní vliv na protinádorovou aktivitu ANT. Klinické užití DEX je v této indikaci schváleno v Evropě i v USA, ale ve skutečnosti je významně omezeno obavami z nežádoucích účinků (např. myelosuprese či zvýšené riziko sekundárních malignit). Opodstatněnost těchto obav je předmětem odborných diskusí a na základě nových dat nyní dochází k přehodnocování doporučení příslušných úřadů pro dohled nad léčivy (*Reichardt et al., 2018*). Velká část těchto nežádoucích účinků patrně souvisí s účinkem DEX na Top2a. DEX byl totiž původně vyvíjen jako protinádorová látka a jeho kardioprotektivní potenciál byl zachycen náhodně, proto byly jeho deriváty a analoga z hlediska kardioprotektivních účinků studovány jen velmi omezeně. Neujasněný vztah struktury a kardioprotektivního účinku DEX také souvisí s nejasnostmi v mechanismu účinku. Tradičně se

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

předpokládalo, že za účinek DEX zodpovídá jeho metabolit ADR-925, který by měl v kardiomyocytech chelatovat ionty železa a tím bránit produkci toxických hydroxylových radikálů. Série našich experimentálních studií však poukázala na to, že chelatace iontů železa pravděpodobně přímo nesouvisí s kardioprotektivním účinkem (*Sterba et al., 2013*). Naše zatím nepublikovaná data dokonce přímo ukazují, že chelatační metabolit ADR-925 za kardioprotektivní účinek DEX vůbec nezodpovídá. Naopak máme čím dále víc důkazů o klíčovém významu inhibice Top2b v kardiomyocytech (*Lencova et al., 2016*). Zatímco derivatizace DEX na dioxopiperazinových cyklech ve většině případů vedla ke ztrátě Top2b aktivity a zároveň i kardioprotektivního účinku, modifikace spojovacího řetězce pozitivně modulovala Top2b aktivitu i kardioprotektivní účinnost (nepublikovaná data). Zajímavý kardioprotektivní účinek jsme také pozorovali *in vitro* u sobuzoxanu (*Vavrova et al., 2013*), což je léčivo užívané v Japonsku k léčbě leukémie. V organismu je sobuzoxan metabolizován na ICRF-154, který se liší od DEX pouze absencí jedné methylové skupiny. Tato data ve spojení s našimi zkušenostmi umožnují předaplikační výzkum v této oblasti, který by mohl přinést novou indikaci pro již zavedené léčivo, jakož i zcela nové originální deriváty DEX a jejich pro-léčiva s optimalizovanými farmaceutickými, farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi. Do dnešního dne také byly minimálně prozkoumány kardioprotektivní účinky strukturně odlišných inhibitorů Top2b, ačkoliv přinejmenším podle pilotních dat vykazují významný předaplikační potenciál (*Vavrova et al., 2013*).

Z výše uvedeného souhrnu současného stavu poznání v oblasti kardiotoxicity a kardioprotekce antineoplastických látek jasně vyplývá potenciál a atraktivita této problematiky pro předaplikační výzkum, spolupráci s aplikační sférou, jakož i možná budoucí uplatnitelnost výsledků v klinické praxi.

4.2.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu

Předaplikační výzkum v oblasti KVS toxicity protinádorových léčiv a farmakologické protekce navazuje na dlouhodobý a úspěšný základní a klinický výzkum, který na LF HK, FaF UK a FN HK probíhá již více než 25 let. Tento fakt je doložitelný desítkami společných publikací v prestižních časopisech s IF (často v Q1 daného oboru), multidisciplinární spoluprací v rámci tematicky zaměřeného Univerzitního výzkumného Centra UK „Cardio-Tox HK“ (UNCE 204019/304019/2012-2017), ale také úspěšným řešením řady velkých grantových projektů GAČR a IGA (viz jednotlivé CV seniorských výzkumníků). Senioršti výzkumníci jsou uznávanými odborníky v této oblasti s významným citačním ohlasem jejich vědecké práce, zvanými přednáškami na prestižních mezinárodních konferencích, působností v expertních panelech odborných společností a redakčních radách odborných časopisů se souvisejícím zaměřením. V rámci předchozího výzkumu byly zavedeny a validovány základní metody a modely, které jsou spolu se špičkovým instrumentálním vybavením přímo dostupné pro předaplikační výzkum. Jedná se např. o metody chemické syntézy bisdioxopiperazinových derivátů DEX, *in vitro* hodnocení Top2 aktivity, *in vitro* hodnocení kardioprotektivní aktivity na isolovaných neonatálních kardiomyocytech a ovlivnění protinádorového účinku na modelu lidských nádorových linií, komplexní *in vivo* model chronické ANT kardiotoxicity u králíka s významným translačním potenciálem a postupy diagnostiky a klinického studia kardiotoxicity (*Adamcova et al., 2015; Horacek et al., 2014; Jirkovska et al., 2015; Lencova et al., 2016; Vavrova et al., 2013*). Důležitá je také dlouhodobá zkušenost a přístrojové zázemí na straně partnera (FN HK) v oblasti biomarkerů, proteomických a molekulárně-biochemických metod (např. stanovení miRNA). I v této oblasti již byla spolupráce navázána a prověřena v předchozích společných vědeckých projektech. Cíle tohoto VZ byly formulovány na základě konkrétních dat a zkušeností, které byly získány v rámci dosavadního základního výzkumu nositele,

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

spolunositele a partnera projektu. Velká část dosažených výsledků byla již členy řešitelského kolektivu publikována a část dat se v současnosti k publikaci připravuje (viz Současný stav poznání). Publikace dosavadních i budoucích výsledků bude prováděna vždy tak, aby neohrozila předaplikační potenciál tohoto VZ a možnou ochranu duševního vlastnictví. Členové řešitelského kolektivu mají zkušenosti i ze spolupráce s aplikační sférou (např. Generi-Biotech, Contipro, Apotex - Kanada, D-Pharm - Izrael). V poslední době byla rovněž navázána spolupráce s americkou firmou TopoGen (nové Top2b inhibitory jako kardioprotektiva) (*Jirkovska et al., 2015*) a japonskou farmaceutickou firmou Zenyaku Pharmaceuticals (sobuzoxan a jeho deriváty jako potenciální kardioprotektiva). Projekt též navazuje na předchozí projekty OP VK - CZ.1.07/2.3.00/09.0129 (Physi-Sci-Net), CZ.1.07/2.3.00/30.0022 (PostDoci na UK I), kterých se členové tohoto výzkumného týmu zúčastnili. Vazba VZ na stávající výzkum žadatele a partnera je prokazatelně velmi silná. Tento projekt umožní přenést bohaté zkušenosti získané v průběhu dosavadního základního experimentálního a klinického výzkumu do předaplikační oblasti.

4.2.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky

Ačkoliv odborný zájem o kardiovaskulární toxicitu protinádorové léčby exponenciálně narůstá, tento potenciál byl zatím z hlediska aplikovaného výzkumu jen málo využit, což otevírá možnosti pro předaplikační výzkum v tomto projektu. V rámci tohoto VZ se zaměříme hned na několik oblastí, kde lze předpokládat významný přínos pro klinickou praxi. Pozornost bude věnována zejména: a) novým možnostem farmakologické ochrany myokardu před toxicitou ANT cytostatik, b) podpoře předaplikačního výzkumu kardiotoxicity protinádorových léčiv pomocí moderních proteomických a transkriptomických metod, c) biomarkerům kardiotoxicity (případně kardioprotekce), které by mohly přispět k predikci individuálního rizika u jednotlivých pacientů.

K řešení uvedených cílů bude použita kombinace dvou základních strategických přístupů. První bude založen na využití současných znalostí základního výzkumu k cílené optimalizaci léčiv a biomarkerů, u kterých již byl prokázán jasný potenciál pro užití v oblasti kardio-onkologie, ale zatím z nejrůznějších důvodů nebyly náležitě využity v klinické praxi. Druhou strategií bude studium inovativních postupů, které byly úspěšně aplikovány v jiných oblastech kardiovaskulárního a biomedicínského výzkumu, ale jejich potenciál v oblasti kardio-onkologie nebyl zatím využit nebo zůstává nejasný.

<u>Cíl 1:</u> Nové možnosti farmakologické ochrany myokardu před toxicitou ANT cytostatik.

Při řešení tohoto cíle budeme postupovat dvěma hlavními směry. První bude spočívat v přípravě nových derivátů a analogů jediného klinicky dostupného kardioprotektiva DEX. Druhý přístup bude zaměřen na strukturně odlišné inhibitory Top2b popsané v literatuře a cílenou obměnu jejich struktury vedoucí k optimalizaci kardioprotektivního účinku. Tento předaplikační výzkum by měl přinést nová potenciální kardioprotektivní léčiva, která by mohla být díky selektivnějšímu účinku na Top2b v myokardu účinnější a bezpečnější než je DEX. Potlačením či eliminací Top2a účinku bychom mohli snížit či úplně odstranit některé klíčové limitace spojované s používáním DEX, a to např. riziko myelotoxicity při kombinaci s ANT nebo obavy o interferenci s protinádorovým účinkem ANT. Zároveň bude vyhodnocen kardioprotektivní potenciál sobuzoxanu, který je registrován pouze pro léčbu nádorových onemocnění, ale díky svému aktivnímu

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

metabolitu velmi blízkému DEX by mohl být také účinný proti ANT kardiotoxicitě, což naznačují i naše pilotní data.

Na základě dosavadních zkušeností s obměnou chemické struktury DEX s cílem optimalizovat kardioprotektivní účinek se zaměříme na modifikace spojovacího řetězce, protože zde jsme již zaznamenali dílčí úspěchy v rámci základního výzkumu. Standardními postupy chemické syntézy připravíme série derivátů DEX, kde budou na klíčový dvouuhlíkatý ethan-1,2-diylový spojovací řetězec napojeny boční alkylové řetězce. U nadějných derivátů vneseme na konec bočního alkylu vybrané funkční skupiny, např. hydroxylovou skupinu či aminoskupinu, které umožní přípravu pro-léčiv s výhodnějšími farmaceutickými vlastnostmi. DEX i řada jeho derivátů totiž vykazuje velmi nízkou rozpustnost ve vodných roztocích, což komplikuje přípravu vhodných farmaceutických formulací, experimentální výzkum, ale i klinické užití. Právě vnesené funkční skupiny na bočních alkylech budou využity pro přípravu ve vodě rozpustných hemiesterů či monoamidů dikarboxylových kyselin. Další možností využitelnou při přípravě pro-léčiv bude funkcionalizace koncových imidových skupin, analogicky s klinicky užívaným sobuzoxanem. Dále se zaměříme na strukturně odlišné inhibitory Top2 popsané v literatuře s významným účinkem na Top2b, např. merbaron. Cílem těchto modifikací bude zvýšit selektivitu účinku na Top2b v kardiomyocytech a tím i účinnost a bezpečnost uvedených nových derivátů. Identita a čistota všech připravených derivátů bude charakterizována pomocí standardních metod – $^{1}H/^{13}C$-NMR, IR, LC-HRMS, elementární analýza.

Všechny připravené deriváty budou hodnoceny a porovnány s DEX *in vitro* na zavedených a validovaných modelech pomocí stanovení a) inhibiční aktivity na rekombinantních enzymech Top2a/Top2b, b) inhibice a deplece Top2b v izolovaných potkaních neonatálních kardiomyocytech (NVCM), c) cytoprotektivního účinku vůči ANT toxicitě na NVCM, d) ovlivnění protinádorové aktivity ANT na modelu lidských nádorových buněk (HL-60 popř. MCF-7) (viz např. *Jirkovska et al., 2015; Vavrova et al., 2013*). Na základě výsledků těchto pokusů budou vybrány nejslibnější deriváty pro další hodnocení na komplexním modelu chronické ANT kardiotoxicity u králíka (viz např. *Jirkovska et al., 2015, Lencova et al., 2016*). Zde bude kardioprotektivní potenciál hodnocen pomocí vlivu na mortalitu a dále pomocí biomarkerů kardiotoxicity (cTnT), hodnocení funkce levé komory echokardiograficky i katetrizačně pomocí histopatologického vyšetření myokardu a molekulárních a biochemických markerů myokardiálního poškození (např. exprese ANP a BNP). V průběhu těchto pokusů bude stanovena koncentrace DEX derivátů v plazmě (HPLC-MS/MS) pro včasné odhalení event. problému v jejich farmakokinetice. Vybrané nadějné kandidátní látky (tzv. „lead candidates“) budou podrobeny další optimalizaci, podstoupí test vlivu na protinádorovou aktivitu ANT na *in vivo* modelu (xenotransplantace MCF-7 buněk NuNu myším - spolupráce s Dr. Tomšíkem VZ 2). Zároveň bude ošetřena ochrana duševního vlastnictví. Kardioprotektivní účinek sobuzoxanu (léčivý přípravek Perazolin®, Zenyaku Pharmaceuticals, Japonsko) bude rovněž hodnocen v klinicky relevantních dávkách na modelu chronické ANT kardiotoxicity u králíka.

<u>Cíl 2:</u> Moderní proteomické a molekulárně-biologické metody pro podporu předaplikačního výzkumu kardiotoxicity a farmakologické kardioprotekce

Racionální vývoj strategií pro prevenci a časnou diagnózu kardiotoxicity protinádorové léčby je výrazně limitován nedostatečným porozuměním molekulární podstaty její patogeneze. Většina dostupných dat byla získána na nedostatečně validovaných experimentálních modelech. V drtivé většině se jednalo pouze o jednotlivá pozorování testující předem vybranou hypotézu. Komplexnější a objektivnější vhled do molekulární podstaty kardiotoxicity protinádorových léčiv a úspěšné protekce pomocí DEX stále chybí, což je možné překonat využitím proteomických metod. Tyto přístupy jsou velmi vhodné pro objevný výzkum,

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

protože umožňují současné hodnocení stovky až tisíce molekulárních parametrů, z nichž mohou hrát principiální roli ty, které byly zatím opomíjené. Navíc jsou tyto metody ze své podstaty jen minimálně zatíženy individuálním „bias“ výzkumníků a interpretovány vždy v širších souvislostech. V minulosti jsme získali zajímavé informace o ANT kardiotoxicitě pomocí proteomické analýzy založené na diferenciální gelové elektroforéze (2D-DIGE) (*Sterba et al., 2011*). Nověji jsme otestovali možnosti tzv. shotgun proteomické analýzy při charakterizaci buněčné linie H9c2 (*Lenco et al., 2015*). Tím ale možnosti moderních proteomických metod v oblasti ANT kardiotoxicity nebyly ani zdaleka vyčerpány. Tento přístup také nebyl zatím vůbec použit pro studium srdečního selhání navozeného novými biologicky cílenými léčivy jako např. sunitinibem. Velká pozornost je nyní věnována také regulaci genové exprese pomocí miRNA. I naše výzkumná skupina nalezla v rámci základního výzkumu ANT kardiotoxicity zajímavé změny miRNA mj. spojené s genotoxickým účinkem ANT (zatím nepublikovaná data). Hlubší náhled do změn na úrovni miRNA s pomocí miRNA arrayí nebo chipů zatím není k dispozici. Uvedené analýzy by přitom mohly přispět k identifikaci nových biomarkerů kardiotoxicity a kardioprotekce i nových cílů pro farmakologickou intervenci (tzv. „drugable targets“).

V rámci řešení uvedeného cíle bude provedena globální proteomická analýza *in vitro* účinku ANT, DEX a kombinace DEX+ANT na zavedeném a dobře validovaném modelu NVCM. Na tyto experimenty naváže cílená proteomická analýza Top2b. Dále bude provedena globální proteomická analýza chronické ANT kardiotoxicity na *in vivo* modelu u králíka. Zde se zaměříme na změny v proteomu spojené s kardiotoxicitou ve fázi subklinické (nízká kumulativní dávka ANT ≈ 300 mg/m^2, bez detekovatelného vlivu na systolickou srdeční funkci) a ve fázi plně rozvinuté kardiotoxicity provázené významnou srdeční dysfunkcí (kumulativní dávka ANT 500 mg/m^2). Zároveň bude provedena také globální proteomická analýza chronické kardiotoxicity indukované novějším biologicky cíleným léčivem (sunitinibem) u potkana. Globální proteomické LC-MS/MS analýzy budou založeny na tzv. shotgun přístupu, ve kterém bude využita kvantifikace proteinů izobarickým značením, popř. i tzv. label-free přístup. Identifikace a kvantifikace proteinů bude provedena na hybridním hmotnostním spektrometru s vysokým rozlišením a přesností hmoty QExactive Plus (Thermo Scientific). Kromě toho ve vybraných vzorcích provedeme i transkriptomickou miRNA analýzu zaměřenou na kardiotoxicitu pomocí TaqMan™ Advanced miRNA cards (ThermoFisher Scientific), případně GeneChip™ miRNA 4.0 Arraye (ThermoFisher Scientific).

<u>Cíl 3:</u> Cílený experimentální a klinický výzkum nových neinvazivních biomarkerů pro časnou detekci kardiotoxicity ANT a individualizaci léčby.

V rámci řešení tohoto cíle se zaměříme na optimalizaci užití vysoko-sensitivního stanovení srdečního troponinu (hs cTn) pro citlivou detekci kardiotoxicity ANT a predikci budoucího rizika srdečního selhání. Pozornost bude věnována především vhodnému načasování odběrů krve pro stanovení cTnT vzhledem k podání ANT. Ve druhé části budou v plazmě stanoveny vybrané miRNA (a případně lnc RNA) jako potenciální biomarkery kardiotoxicity. Rovněž bude vyhodnoceno, zda koncentrace 13C-OH ANT metabolitu v plazmě a myokardu pokusných zvířat souvisí se závažností kardiotoxicity. V experimentu navážeme na naše zkušenosti získané v rámci základního výzkumu. Použijeme opět model chronické ANT kardiotoxicity u králíka. Krev pro stanovení cTnT (Elecsys Tropo T hs STAT, Roche Diagnostics) bude odebírána vždy před podáním ANT a pak za 4-6 h, 24 h a 168 h po 1., 5. 8. a 10. cyklu podání ANT. Získané výsledky budou následně korelovány s funkčními parametry LK a s dalšími známkami kardiotoxicity s cílem zhodnotit prediktivní hodnotu stanovení hs cTnT v jednotlivých intervalech. Také bude sledováno, zda koncentrace parentní molekuly ANT a 13C-OH metabolitu ANT v plazmě a/nebo myokardu souvisí s klinickou závažností kardiotoxicity u jednotlivých jedinců. Vhodný „timing“ pro stanovení cTnT bude zároveň řešen i v klinické studii. Sledovanou

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

populací budou pacientky léčené pro karcinom prsu (HER2 +/- forma) a pacienti s hematologickými maligními onemocněními (akutní a chronická leukemie, popř. myelom). Pacienti budou vyšetřeni před chemoterapií, na jejím konci a 6 měsíců po ukončení léčby v rámci zavedených protokolů pro monitorování kardiotoxicity. Projevy kardiotoxicity budou hodnoceny na základě změny klinického obrazu (NYHA třída) a s využitím neinvazívních metod: pokročilá EKG analýza (hodnocení STD, analýza QT intervalu včetně disperze), echokardiografické parametry (2D a 3D echokardiografie v hodnocení změn geometrie a funkce srdečních oddílů, tkáňově dopplerovské metody, aj.). Krev pro stanovení cTnT (stejný komerční assay jako pro experimentální model) bude odebrána před podáním ANT a pak za 4-6 h, 24 h a týden po podání ANT po prvním, prostředním a posledním cyklu ANT chemoterapie. Hodnoty cTnT budou opět korelovány s výsledky klinického vyšetření po posledním cyklu ANT chemoterapie a následně za 6 měsíců. Předpokládaný počet pacientů ve studii by měl být 25-50 osob, kontrolní vzorky budou získány od zdravých dobrovolníků v rámci vyšetření na Kardiologickém oddělení FN HK.

Ve vzorcích plazmy odebraných na konci experimentální i klinické části provedeme vyšetření vytipovaných miRNA pomocí komerčních qPCR assays (Thermofisher Scientific, případně Generi-Biotech). Výběr miRNA bude vycházet jednak z literárních údajů a pak také z našich předcházejících vyhledávacích experimentů zaměřených na miRNA v myokardu či plazmě pokusných zvířat s ANT kardiotoxicitou. Vybrané typy miRNA pak budou cíleně analyzovány u celé skupiny pacientů (případně i v různých intervalech odběru). V případě klinických vzorků budou vyšetřeny i vybrané lncRNA (např. LIPCAR, MYHEART či Mirt1). Komplementární analýzu lncRNA ve vzorcích odebraných od pokusných zvířat bohužel nelze provést kvůli vysoké druhové specifitě a špatné dostupnosti kvalitních bioinformatických dat u laboratorních zvířat. Odběry vzorků, jejich zpracování, izolace RNA a qPCR budou prováděny dle zavedených a ověřených postupů.

Harmonogram výzkumných aktivit: Harmonogram výzkumné aktivity tvoří Přílohu č. 2 studie proveditelnosti.

Zapojení nositele, spolunositele a partnera projektu – na tomto projektu se významně účastní pracoviště všech tří institucí. Nositel projektu (FaF UK) se zapojí do projektu hlavně v oblasti syntézy potenciálních léčiv a pro-léčiv, jejich chemického hodnocení a studiemi na úrovni *in vitro*. Spolunositel projektu (LF HK) bude zodpovědný za experimenty *in vivo* a za následné a doplňující analýzy odebraných vzorků v experimentální i v klinické části projektu. Partner projektu (FN HK) se bude podílet na plánovaných aktivitách zejména v oblasti proteomických, molekulárně-biologických a biochemických analýz vzorků. Klinická část projektu bude prováděna na I. Interní kardio-angiologické klinice FN HK zkušenými klinickými odborníky působícími současně na LF HK i ve FN HK. Zodpovědnost jednotlivých pracovníků za výzkumnou činnost je adresně popsána v kapitole Výzkumný tým.
Napojení tohoto výzkumu na další VZ tohoto projektu – tento VZ je úzce provázán s dalšími VZ tohoto projektu. Výrazná a vysoce funkční vazba je zejména na VZ 1, a to v oblasti studia role 13C-OH metabolitů ANT v toxicitě ANT, výzkumu kardiotoxicity potenciálně rizikových kombinací léčiv s ANT a v neposlední řadě na hodnocení vlivu vybraných nadějných derivátů DEX na protinádorový účinek ANT *in vivo* na modelu xenotrasplantovaných tumorů u NuNu myší. Dále jsou zde vazby na VZ 3 – zejména v oblasti studia farmakokinetiky a metabolismu DEX.

Etické aspekty výzkumu - výzkum tohoto VZ zahrnuje klinickou část s odběrem vzorků krve pacientů pro další analýzy a větší experimentální část zahrnující práci s laboratorními zvířaty. Tyto části budou prováděny podle

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

standardních zavedených protokolů kvalifikovanými pracovníky pod dohledem příslušných etických autorit. Schválení uvedených studií a pokusů budou standardně uskutečněna před zahájením projektu či jednotlivých výzkumných aktivit.

Očekávanými výsledky budou zejména odborné publikace – zde budeme klást důraz zejména na kvalitu publikovaných prací, a proto naším hlavním cílem budou mezinárodní časopisy s IF (ideálně nad medián oboru). Náročné recenzní řízení pak ověří a zajistí, že získaná vědecká data budou v mezinárodním měřítku konkurence schopná, což je jednou z podmínek pro jejich budoucí aplikaci do praxe. Vybraná část dat bude publikována v kvalitních periodicích ve formátu „Open Access“, abychom usnadnili šíření nejzajímavějších výsledků vědecké práce tohoto VZ. Přínosem pro výzvou definované cíle bude zavedení nových metod, zvýšení kvality biomedicínského výzkumu v oblasti výzkumu léčiv a vytvoření širší experimentální báze a spolupráce pro předaplikační výzkum. Klinická část pak také posune experimentální předaplikační výzkum blíže k možné budoucí aplikaci. Vzhledem k zaměření VZ je reálné očekávat, že tento projekt přispěje k řešení významných společenských témat a ke zvýšení kvality života onkologických pacientů.

Rizika spojená s odbornou prací v rámci VZ a jejich eliminace. Obecná celoprojektová rizika a připravenost projektu na tato rizika jsou popsána v kapitole 8.2. Zde proto uvádíme pouze konkrétní výzkumná rizika tohoto VZ. Mezi ně patří možnost setkání se s neočekávatelnými objektivními vědeckými překážkami znesnadňujícími další plánovaný postup nebo riziko, že získané výsledky nebudou dostatečně atraktivní pro patentovou ochranu. Toto riziko je ošetřeno různými přístupy a dílčími směry výzkumu tohoto VZ, takže vždy lze operativně posílit několik dalších slibnějších částí VZ. Navíc výzkumné aktivity tohoto VZ byly cíleně navrženy tak, aby byly zatíženy různou mírou výzkumného rizika a nejistoty v poměru k objevnosti plánovaného výzkumu, což projekt významně stabilizuje (např. optimalizace vlastností a užití stávajících léčiv a biomarkerů, se kterými již máme konkrétní zkušenosti vs. explorativní přístup a hledání zcela nových cílů pro léčiva, nových originálních léčiv a biomarkerů).

Tabulka 15 VZ 2 Indikátor 4.2.4.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 02 11 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	9
Indikátor 2 02 16 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	2*
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0

** Celkový počet publikací VZ 2 = 8 (z toho 1 publikace se zahraničním spoluautorstvím).*

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

4.2.5. Experimentální ověření možného praktického uplatnění výzkumných výsledků včetně ošetření duševního vlastnictví

Dominantní částí výstupů tohoto VZ budou kvalitní vědecké publikace v oblasti předaplikačního výzkumu, které vzniknou díky podpoře tohoto typu výzkumu na spolupracujících pracovištích. Nicméně v rámci tohoto VZ také předpokládáme nalezení takových látek či diagnostických postupů, které by mohly v budoucnu najít uplatnění v klinické praxi. Pro zajištění adekvátní ochrany duševního vlastnictví bude použit obecný algoritmus zajišťující optimální ochranu duševního vlastnictví (viz VZ 1). V tomto VZ plánujeme podání nejméně jedné mezinárodní patentové přihlášky. Na základě dosavadních zkušeností a předběžné patentové rešerše předpokládáme, že by se patentová přihláška mohla týkat nových derivátů DEX a/nebo jejich proléčiv jako kardioprotektiv vůči ANT kardiotoxicitě. Lze předpokládat možnost standardní ochrany nové chemické látky (a látek od ní odvozených), postupu jejich přípravy a potenciálního užití v klinické medicíně. Některé nadějné struktury byly v minulosti patentovány pro zcela jinou indikaci (tj. jako protinádorová léčiva). V takovém případě by bylo možné zvažovat patentování jejich nových originálních proléčiv s výhodnějšími farmaceutickými a farmakologickými vlastnostmi, nebo jiné praktické užití již chráněného léčiva (kardioprotekce). O předmětu patentové ochrany ovšem nakonec rozhodnou konkrétní výsledky předaplikačního výzkumu tohoto VZ.

Tabulka 16 VZ 2 Indikátor 4.2.5.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 20 11 Mezinárodní patentové přihlášky (PCT) vytvořené podpořenými subjekty	1
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0

4.2.6. Analýza potenciálu praktického uplatnění výzkumných výsledků

NEREALIZUJEME

Tabulka 17 VZ 2 Indikátory 4.2.6.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: nejčastější formou bude vlastní analýza, součástí může být například vyjádření zájmu formou „Letter of Interest“.Letter of Interest“. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	nerelevantní

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	nerelevantní

4.2.7. Navázání a rozvoj spolupráce mezi výzkumnými týmy a aplikační sférou (včetně zahraničních subjektů) za účelem získání podnětů pro další rozvoj a experimentální ověření výzkumných záměrů

Realizace projektu podpoří další rozvoj a kooperaci výzkumných týmů v rámci projektu a usnadní spolupráci s dalšími vědecko-výzkumnými institucemi a aplikační sférou (včetně žádoucí internacionalizace výzkumu). Jedním z významných pozitivních dopadů projektu bude navázání a posílení výměny informací s aplikační sférou formou mimoprojektové spolupráce. Pro facilitaci této interakce budou sloužit společné konference/workshopy a individuální konzultace. Tento vklad nejen zvýší úspěšnost předaplikačního výzkumu, ale do budoucna by též mohl umožnit jeho snadnější aplikaci v praxi. V tomto kontextu je doložen zájem o mimoprojektovou spolupráci s firmou Generi-Biotech (Hradec Králové, ČR - neproteinové biomarkery kardiotoxicity protinádorové léčby), Roche Česká republika (Praha, ČR - vysokosensitivní stanovení srdečních troponinů jako biomarkerů kardiotoxicity protinádorové léčby) a Zenyaku Pharmaceuticals (Tokyo, Japonsko – sobuzoxan a jeho deriváty v kardioprotektivních indikacích), viz přílohy č. 6, č. 7 a č. 8 studie proveditelnosti - Letters of Support. Uvedené firmy jsou významnými představiteli aplikační sféry v hradecko-pardubické aglomeraci, regionu/ČR i v nejvyspělejších ekonomikách světa (Japonsko). Předpokládáme účast zástupců firem z ČR na společných konferencích a workshopech. Individuální konzultace posilující výměnu informací budou realizovány s uvedenými českými i mezinárodními firmami. Tato mimoprojektová spolupráce přímo souvisí s předmětem výzkumného a komerčního zájmu uvedených představitelů aplikační sféry, a proto předpokládáme oboustranně prospěšnou spolupráci v průběhu řešení.

V rámci řešení tohoto VZ je plánována stáž juniorské výzkumné pracovnice Dr. I. Melnikové v Italském technologickém institutu v Janově (Istituto Italiano di Tecnologia, Via Morego 30, Genova) ve skupině Dr. Marca De Viva - Molecular Modeling & Drug Discovery Lab. Pracovníci této skupiny se zabývají molekulovým modelováním, designem a syntézou látek s protinádorovým účinkem, především inhibitorů TOP2. V letošní práci publikovali syntézu a biologické hodnocení derivátů merbaronu a etoposidu a jejich hybridů, tedy látek, kterými se budeme v rámci tohoto VZ zabývat (*Ortega et al., 2018*). Zkušenosti se syntézou těchto látek, které Dr. I. Melniková během stáže získá, budou klíčové v dílčím cíli 1 „Syntéza inhibitorů Top2 strukturně odlišných od DEX a optimalizace struktury u vybraných zástupců“.

Tabulka 18 VZ 2 Indikátory 4.2.7.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: nejčastější formou bude navázání spolupráce, deklarované například na základě Memoranda o porozumění či jiného adekvátního smluvního vztahu. Dále jsou výstupem například organizace společných seminářů, stáže, twinning, (včetně zahraničních subjektů), publikace výzkumných výsledků ve spolupráci s aplikační sférou.twinning, (včetně zahraničních subjektů), publikace výzkumných výsledků ve spolupráci s aplikační sférou.	- 2-3 MoU - 1 výzkumná stáž

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

(uveďte název, stručný popis a plánovanou cílovou hodnotu)	
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů.	nerelevantní

4.2.8. Výzkumný tým

Složení týmu, role, výzkumné aktivity a harmonogram náboru

Výzkumný tým tohoto VZ bude veden doc. M. Štěrbou, který je zároveň i garantem projektu za LF HK a klíčovým pracovníkem projektu. Jeho zástupcem bude doc. J. Roh - seniorský výzkumník a proděkan pro vědu FaF UK, který mj. zajistí zastupitelnost a organizaci VZ na pracovištích nositele projektu. Dalšími seniorskými výzkumníky budou doc. M. Adamcová (LF HK) a prof. R. Pudil (LF HK). Tým seniorských výzkumníků je složen z významných odborníků na studovanou problematiku s různou specifickou odborností a zkušenostmi s interdisciplinárním výzkumem (viz jednotlivá podrobná CV v příloze). Senioršti výzkumníci budou garantovat vědeckou kvalitu daných částí VZ, budou zodpovídat za plánování a organizaci výzkumné práce, případné schvalovací procesy, interpretaci výsledků a publikační činnost. Dále bude na projektu pracovat 7 juniorských výzkumníků s různou oborovou kvalifikací (viz jednotlivá stručná CV v příloze) - Dr. O. Lenčová (LF HK), Dr. M. Chmelařová (FN HK), Dr. J. Melniková (FaF UK), Mgr. M. Vajrychová (FN HK) a Dr. I. Fabrik (FN HK) + 1 další PostDoc (LF HK) + další PostDoc (FN HK). Junioršti výzkumníci budou samostatně provádět výzkumnou činnost, vyhodnocovat výsledky, prezentovat je na konferencích a ve spolupráci se seniorskými výzkumníky zpracovávat do publikací. Významným způsobem budou do projektu zapojeni také nejméně 3 DSP studenti (celkem 1,3 FTE) a 6 laborantů (celkem 1,1 FTE). Podrobná CV seniorských výzkumníků (včetně 5 nejvýznamnějších publikací, grantů a patentů za posledních 5 let) a stručná CV juniorských výzkumníků jsou přiložena jako Příloha č. 7 a č. 19 Žádosti o podporu.

Vedoucí VZ a garant projektu za LF HK: doc. PharmDr. Martin Štěrba, Ph.D. – Senior researcher **- 0,2 FTE** na VZ (citační ohlas dle WoS/Scopus 1089/1358 a H-index 17/19), docent Lékařské farmakologie a expert na experimentální výzkum kardiovaskulární toxicity protinádorových léčiv a farmakologickou kardioprotekci. Spolu se svým zástupcem bude řídit a koordinovat chod celého VZ, plnění jednotlivých cílů a indikátorů/milníků. Řešení VZ bude průběžně konzultovat s jednotlivými seniorskými výzkumníky, kteří budou zodpovídat za jednotlivé podskupiny a plnění dílčích úkolů. Sám bude přímo zodpovídat zejména za plánování, schválení, vyhodnocování a publikaci výsledků u kardioprotektivních experimentů *in vivo* a bude spolupracovat na přípravě patentové přihlášky.

Zástupce vedoucího VZ za FaF UK: doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D. – Senior researcher **- 0,2 FTE** (citační ohlas dle WoS/Scopus 454/476 a H-index 12/12), docent Farmaceutické chemie a expert na design a syntézu kardioprotektiv, chelatačních látek a krom toho i nových potenciálních antituberkulotik. Spolu s vedoucím VZ se bude podílet na řízení VZ a plnění cílů a milníků. Sám bude zodpovídat za plánování a koordinaci chemické syntézy nových potenciálních kardioprotektiv, návaznost a průběh *in vitro* hodnocení, publikací výsledků a přípravu patentové přihlášky.

Doc. MUDr. Michaela Adamcová, Ph.D. – Senior researcher VZ/ LF HK **- 0,2 FTE** (citační ohlas dle WoS/Scopus 1044/1181 bez autocitací a H-index 19/22), docentka Lékařské fyziologie a expertka na biomarkery myokardiálního poškození v experimentálních podmínkách a translační výzkum v oblasti kardio-biomarkerů.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Bude plánovat, řídit a interpretovat experimenty zaměřené na studium biomarkerů kardiotoxicity na experimentálním *in vivo* modelu a úlohu miRNA v patogenezi ANT kardiotoxicity, včetně publikace těchto výsledků. Dále bude zaručovat funkční koordinaci experimentálního a klinického výzkumu biomarkerů kardiotoxicity.

Prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D. – Senior researcher VZ/ LF HK **- 0,2 FTE** (citační ohlas dle WoS/Scopus 362/872 a H-index 10/15), profesor Vnitřního lékařství a expert na prevenci, diagnostiku a léčbu kardiotoxicity protinádorové léčby v klinické praxi a na klinický výzkum biomarkerů kardiotoxicity, člen Cardio-Oncology Working Group při Heart Failure Association, European Society for Cardiology. Bude plánovat, řídit a interpretovat klinický výzkum biomarkerů kardiotoxicity. Bude také zodpovídat za prováděná klinická vyšetření včetně jejich schválení a zodpovídat za publikaci výsledků v této oblasti.

PharmDr. Olga Lenčová, Ph.D. – PostDoc (junior researcher) VZ/ LF HK **- 0,3 FTE**. Expertka na kardiovaskulární farmakologii a toxikologii *in vivo*. Bude provádět a analyzovat experimenty *in vivo* a bude spolupracovat na interpretaci a publikaci výsledků. Zaměří se zejména na *in vivo* experimenty související s proteomickými, transkriptomickými a biomarkerovými studiemi a kardioprotekcí pomocí sobuzoxanu.

Mgr. Marcela Chmelařová, Ph.D. – PostDoc (junior researcher) VZ/FN HK **- 0,15 FTE** s koordinační rolí za partnera projektu. Expertka na molekulárně-biologické a biochemické metody v laboratorní diagnostice. Bude zodpovědná za plánování, koordinaci a vyhodnocování výsledků analýz proteinových a neproteinových biomarkerů ve vzorcích odebraných v experimentu na zvířatech (plazma, myokard) a v klinické části VZ (plazma) a spolupracovat na jejich interpretaci a publikaci.

Ing. Iuliia Melniková, Ph.D. – PostDoc (junior researcher) VZ/FaF UK**- 1,0 FTE**. Expertka na chemickou syntézu potenciálních léčiv. Bude provádět a analyzovat experimenty zaměřené na design a syntézu potenciálních nových kardioprotektivních léčiv (včetně jejich chemické charakterizace) a spolupracovat na publikaci výsledků.

Mgr. Marie Vajrychová – PostDoc (junior researcher) VZ/FN HK s koordinační rolí **- 0,4 FTE** (v 2. a 3. roce řešení 0.3 FTE z důvodu spolupráce na VZ 3; obhajoba PhD je plánována do nastoupení pracovníka do projektu, tzn. do února 2019). Expertka na proteomické analýzy v biomedicínském výzkumu. Bude provádět a vyhodnocovat proteomické analýzy odebraných vzorků myokardu a spolupracovat na interpretaci a publikaci výsledků.

Mgr. Ivo Fabrik, Ph.D. – PostDoc (junior researcher) VZ/FN HK - **0,4 FTE** (v 2. a 3. roce řešení 0.3 FTE z důvodu spolupráce na VZ 3) – expert na proteomické analýzy v biomedicínském výzkumu. Bude zodpovědný za design a realizaci proteomických analýz odebraných vzorků kardiomyocytů a myokardu a bude spolupracovat na vyhodnocování, interpretaci a publikaci výsledků.

1 PostDoc – junior researcher VZ/ LF HK - **0,8 FTE** – bude provádět a analyzovat kardioprotektivní experimenty *in vivo* a bude spolupracovat na interpretaci a publikaci výsledků. Zaměří se zejména na *in vivo* experimenty související se studiem kardioprotektivních účinku derivátů DEX a strukturně odlišných Top2b inhibitorů.

1 PostDoc – junior researcher VZ/FN HK - **0,2 FTE** – bude samostatně provádět a vyhodnocovat biochemické a molekulárně biologické vyšetření vzorků myokardu a plazmy. Bude prezentovat výsledky a spolupracovat na jejich publikaci.

Celkem 3 studenti DSP – **1,3 FTE** bude významně zapojeno do dílčích aspektů hodnocení nových potenciálních kardioprotektiv *in vitro* a *in vivo*; budou participovat na výběru a klinickém vyšetření pacientů v klinické části a budou studovat význam proteinových a neproteinových biomarkerů v odebraných vzorcích.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Celkem 6 laboratorních pracovníků - **1,1 FTE** bude podporovat experimentální výzkum ve specifických oblastech prováděním zavedených rutinních laboratorních metod.

Odborní konzultanti VZ pro specifické dílčí činnosti - Dr. M. Holečková (FN HK, biochemické analýzy cTnT), doc. Y. Mazurová (LF HK, histologická vyšetření odebraných vzorků), doc. H. Živná (LF HK, metodické, etické a administrativní aspekty *in vivo* experimentů) a dále odborník na biostatistické/bioinformatické analýzy získaných experimentálních a klinických dat.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tabulka rolí a míry zapojení členů odborného týmu do projektu. Uvádějte obsazené i zatím neobsazené pozice.

Tabulka 19 VZ 2 seznam odborný tým

Jméno a příjmení (u zatím neobsazených pozic uveďte „bude nominován “)	**Zaměstnavatel** (žadatel, partner projektu)	**H-index** (jmenovitě uvedení členové)	**Typ** - excelentní - klíčový - řadový člen	**Pozice v týmu** (vedoucí, výzkumník, technik,…)	Úvazek v době realizace projektu. Uváděné roky jsou kalendářní a odpovídají rozpočtovým rokům projektu.					
					2017	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**
doc. PharmDr. Martin Štěrba, Ph.D.*	LF HK	17/19	Klíčový člen	Vedoucí, Senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
prof. MUDr. Radek Pudil, Ph.D.	LF HK	10/15	Řadový člen	Senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
doc. MUDr. Michaela Adamcová, Ph.D.	LF HK	19/22	Řadový člen	Senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
doc. PharmDr. Jaroslav Roh, Ph.D.	FaFUK	12/12	Řadový člen	Senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
Ing. Iulia Melniková, Ph.D.	FaF UK	3/3	Řadový člen	Junior researcher	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0
PharmDr. Olga Lenčová, PhD.	LF HK	15/16	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,3	0,3	0,3	0,3
Mgr. Marcela Chmelařová, Ph.D.	FN HK	6/7	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,15	0,15	0,15	0,15
Mgr. Ivo Fabrik, Ph.D.	FN HK	16/16	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,4	0,3**	0,3**	0,4
Mgr. Marie Vajrychová	FN HK	2/2	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,4	0,3**	0,3**	0,4
Bude nominován (1)	LF HK	-	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,8	0,8	0,8	0,8

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Bude nominován (1)	FN HK	-	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
Bude nominován (4)	LF HK	-	Řadový člen	Laboratorní pracovník	-	-	0,7	0,7	0,7	0,7
Bude nominován (2)	FN HK	-	Řadový člen	Laboratorní pracovník	-	-	0,4	0,4	0,4	0,4
Bude nominován (1)	FaF UK	-	Řadový člen	DSP studující	-	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Bude nominován (2)	LF HK	-	Řadový člen	DSP studující	-	-	0,8	0,8	0,8	0,8
Bude nominován (1) - konzultant biostatistiky[12]	LF HK	-	Řadový člen	Konzultant	-	-	0,02	0,02	0,02	0,02
Bude nominován (1) - konzultant histopatologických nálezů[13]	LF HK	-	Řadový člen	Konzultant	-	-	0,05	0,05	0,05	0,05
Bude nominován (1) - konzultant metodických, etických a formálních aspektů práce se zvířaty[14]	LF HK	-	Řadový člen	Konzultant	-	-	0,04	0,04	0,04	0,04
Bude nominován (1) – odborný konzultant (biochemické analýzy cTnT)	FN HK	-	Řadový člen	Konzultant	-	-	0,05	0,05	0,05	0,05

[12] *Přepočet DPP, DPČ byl proveden na základě metodiky* Seznam mezd/platů a možné postupy stanovení mezd/platů pro zaměstnance/pracovníky podílející se na realizaci projektů OP VVV *(počítáno 160 hod./měs.) http://www.msmt.cz/strukturalni-fondy-1/zpusobilost-mezd-platu-op-vvv*

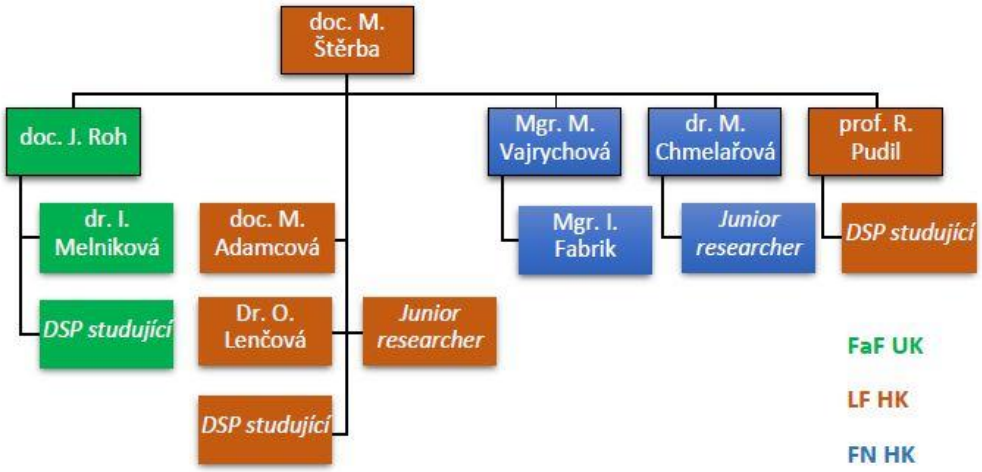
[13] *Přepočet DPP, DPČ byl proveden na základě metodiky* Seznam mezd/platů a možné postupy stanovení mezd/platů pro zaměstnance/pracovníky podílející se na realizaci projektů OP VVV *(počítáno 160 hod./měs.) http://www.msmt.cz/strukturalni-fondy-1/zpusobilost-mezd-platu-op-vvv*

[14] *Přepočet DPP, DPČ byl proveden na základě metodiky* Seznam mezd/platů a možné postupy stanovení mezd/platů pro zaměstnance/pracovníky podílející se na realizaci projektů OP VVV *(počítáno 160 hod./měs.)* http://www.msmt.cz/strukturalni-fondy-1/zpusobilost-mezd-platu-op-vvv

**Úvazek pouze jako vedoucí VZ 2, v projektu ještě úvazek 0,1 jako Garant projektu za LF HK*

***Úvazek ponížen z důvodu toho, že pracovníci budou v těchto letech participovat na VZ 3*

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY



Obrázek 4 Hiearchie a oblasti zapojení VŠ řešitelů VZ

Tabulka 20 VZ 2 Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech	3,4 (FTE)

Výsledky klíčových a excelentních členů odborného týmu dosažené v posledních 5 letech

Uvedené informace jsou doloženy v CV klíčových členů týmů i všech seniorských výzkumníků viz příloha č. 7 žádosti o podporu. Žebříčky jednotlivých pracovníků jsou obsaženy v kapitole č. 3 studie proveditelnosti.

4.2.9. Pořizovaná infrastruktura a vybavení, její potřebnost a využití

Pracoviště spolupracující v rámci tohoto VZ disponují moderním přístrojovým vybavením pořízeným z prostředků na podporu institucionálního výzkumu a dalších projektů. V rámci tohoto projektu je plánováno pouze menší dílčí dovybavení v oblastech, které umožní nebo usnadní výzkum tohoto VZ.

LF HK plánuje pořízení dvou položek s celkovou předpokládanou hodnotou 607 290,- Kč vč. DPH. Nejedná se tedy o klíčové vybavení /funkční modul s hodnotou 1 mil. Kč a více, a proto není využita strukturovaná tabulka dle vzoru studie. Pro úplnost jsou však základní údaje o infrastruktuře uvedeny.
Předpokládané ceny infrastruktury byly stanoveny na základě průzkumu trhu. Byli osloveni potenciální dodavatelé, kteří předložili cenové nabídky (ke každé položce nejméně 2 cenové nabídky). Ceny zahrnuté do rozpočtu byly stanoveny výpočtem aritmetického průměru z cen uvedených v cenových nabídkách.

Název položky: **Inteligentní vyhřívaná destička s monitorováním vitálních funkcí pro chirurgii na hlodavcích**
Počet kusů položky: 2

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 380,6

Charakteristické vlastnosti: Přístroj v reálném čase snímá a zobrazuje hodnotu tělesné teploty, srdeční frekvence a elektrokardiogram anestezovaných zvířat (popř. další vitální funkce) a zpětnovazebně cíleným vyhříváním udržuje teplotu ve fyziologickém rozmezí.

Účel pořizovaného vybavení: Řada experimentálních přístupů plánovaných v tomto projektu vyžaduje užití celkové anestezie. U menších hlodavců může v závislosti na typu anestetika a inter-individuální variabilitě v odpovědi na účinek anestetika docházet k významnému ovlivnění tělesné teploty a vitálních funkcí, což se může projevit na výsledcích prováděných vyšetření. Přesné zajištění normální tělesné teploty a monitorování vitální funkcí je klíčové pro většinu experimentů, zejména při provádění invazivního vyšetření kardiovaskulárních funkcí. V současné době ovšem na pracovišti není adekvátní zařízení k dispozici. Uvedený přístroj umožní zajistit standardní fyziologické podmínky v průběhu experimentů prováděných na hlodavcích v celkové anestezii, a proto je důležitý nejen z hlediska ochrany pokusných zvířat, ale i pro dosažení kvalitních výsledků v rámci plánovaných výzkumných záměrů. Přístroje budou používat pracovníci dalších VZ – hlavně VZ 1 a VZ 3.

Připravenost infrastruktury: Přístroj bude umístěn ve viváriu LF HK. Pro instalaci nejsou žádné stavební úpravy potřebné. Provozování přístroje není prostorově, technicky ani kapacitně vůbec náročné.

Název položky: **Stolní chlazená centrifuga s rotory a příslušenstvím**

Počet kusů položky: 1

Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 226,7

Charakteristické vlastnosti: S ohledem na charakter zpracovávaných biologických vzorků a následně analyzovaných látek v těchto vzorcích je nutné, aby centrifuga umožňovala chlazení až na -9 °C, což zamezuje rozkladu těchto analytů. Jelikož se bude jednat o přístroj, který bude používat několik pracovních skupin, je nutno zajistit dostatečnou kapacitu a vlastnosti. Kromě dostatečného výkonu samotné centrifugy by proto součástí dodávky měly být min. 2 vyměnitelné rotory. Jeden rotor na 1,5/2 ml zkumavky s kapacitou 24 pozic, se kterým by centrifuga dosahovala centrifugační síly min. 20 000 g. Druhý rotor výkyvný se závěsy s víčkem a inserty s kapacitou alespoň 14 x 5 ml a s centrifugační silou min. 2 500 g. S ohledem na výkon a bezpečnost, by měla mít centrifuga automatický zámek víka, min. 8 rychlostí rozběhu a brždění, bezúdržbový indukční motor, mikroprocesorové řízení s ovládáním přes membránovou klávesnici.

Účel pořizovaného vybavení: Stolní chlazená centrifuga je nezbytným vybavením pro zpracování biologických vzorků odebraných od zvířat, jakými jsou izolace plazmy a séra z plné krve, získání supernatantu z homogenizovaných tkání, nebo provádění extrakcí látek do vhodných činidel. Takovéto vybavení prozatím ve viváriu LF HK schází, což značně komplikuje práci s biologickými vzorky. V tomto projektu bude pro kvalitu výzkumu velmi vhodné či dokonce nezbytné odebraný vzorek co nejrychleji přímo v místě odběru zpracovat pomocí chlazené centrifugy, což dosud není možné. Při přenášení vzorků na kmenová pracoviště výzkumníků pro zpracování mohou vznikat prodlevy a následné pre-analytické artefakty, což komplikuje validační protokoly a samotnou vědeckou práci. Navíc integraci několika pracovních skupin do předkládaného projektu dojde ve viváriu LF HK k významnému rozšíření potřeby *in vivo* studií, a tím i potřeby mít dostatečnou kapacitu pro zpracování biologických vzorků na místě odběru. Chlazená stolní centrifuga by proto v požadovaných parametrech měla přinést dostatečné zvýšení kapacity a zlepšení kvality zpracování biologických materiálů pro účely projektu,

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

což je zásadní krok pro dosahování kvalitních vědeckých výstupů. Přístroj bude v laboratořích vivaria kontinuálně využívat hned několik pracovníků VZ 1-3.

Připravenost infrastruktury: Přístroj bude umístěn na budově teoretického ústavu LF HK. Konkrétní umístění je již vyřešeno. Pro instalaci nejsou potřebné žádné stavební úpravy. Provozování přístroje není prostorově, technicky ani kapacitně náročné.

Tabulka 21 VZ 2 Indikátor 4.2.9.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 41 01 Počet rozšířených či modernizovaných výzkumných pracovišť	2
Indikátor 2 05 00 Počet výzkumných pracovníků, kteří pracují v modernizovaných výzkumných infrastrukturách	26

4.2.10.Literatura

Adamcova et al. *Int J Cardiol.* 2015; 201:358-67.
Ameri et al. *Eur J Heart Fail*. 2018; 20:879-887.
Biasillo et al. *Curr Oncol Rep*. 2017; 19:55.
Blanco et al. *J Clin Oncol*. 2012; 30:1415–21.
Clasen and Wald. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20:20.
van Dalen et al. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; 6:CD003917.
Horacek et al. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2014; 158:511-7.
Jirkovska et al. *Toxicol Res.* 2015; 4:1098-1114.
Lenco et al. *Exp Cell Res.* 2015; 339:174-86.
Lencova et al. *J Mol Cell Cardiol*. 2016; 91:92-103.
Menna et al. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11 Suppl 1:S21-36.
Oeffinger et al. *N Engl J Med.* 2006; 355:1572-82.
Ortega et al. *J Med Chem.* 2018; 61: 1375-79.
Pudil. *Card Fail Rev.* 2017;3:140-2.
Reichardt et al. *Future Oncol.* 2018 May 11 (In Press), doi: 10.2217/fon-2018-0210.
Ruggeri et al. *Heart Fail Rev.* 2018;23:109-22.
Sterba et al. *J Mol Cell Cardiol.* 2011;50:849-62.
Sterba et al. *Antioxid Redox Signal*. 2013;18:899-929.
UNCE – více viz http://www.cuni.cz/UK-3761.html.
Vavrova et al. *PLoS One.* 2013; 8:e76676.
Vejpongsa and Yeh. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64:938-45.
Zamorano et al. *Eur Heart J.* 2016;37:2768-2801.
Zhang et al. *Nat Med.* 2012;18:1639-42.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

4.3. VÝZKUMNÝ ZÁMĚR – PŘEDAPLIKAČNÍ VÝZKUM NOVÝCH LÉČIV PRO METABOLICKÉ ONEMOCNĚNÍ JATER SPOJENÉ SE STEATÓZOU A CHOLESTÁZOU

4.3.1. Abstrakt

Tvorba žluče je základní funkcí jater a při jejím narušení během jaterních a systémových onemocnění dochází k cholestáze, která je spojena s hromaděním toxických produktů metabolismu a xenobiotik s následnou akcelerací jaterní patologie s možností rozvoje zánětu, fibrózy a přechodu do cirhózy i vzniku hepatocelárního karcinomu. Kromě primárně cholestatických onemocnění typu primární biliární cholangitidy (PBC) a primární sklerotizující cholangitidy (PSC), vzniká porucha tvorby žluče především během aktivace zánětlivých dějů v játrech, či vlivem cholestatických látek včetně léčiv. Význam výzkumu v dané oblasti je akcentován stoupající incidencí jaterních onemocnění spojených s cholestázou, především těch, charakterizovaných kombinací zánětu a ztukovatění jater (NASH, nealkoholová steatohepatitida) v rámci obrazu metabolického syndromu, onemocnění postihujícího velkou část populace. Proto je v současnosti věnovaná nemalá pozornost komerční i akademické sféry na hledání vhodných látek, které by mohly zamezit rozvoji cholestázy a pozitivně modulovat vyvolávající patologii. Takováto účinná terapie prozatím neexistuje a jediným řešením zůstává v mnoha případech transplantace jater. I proto je nezbytně nutné hodnotit všechna léčiva už během vývoje, aby negativně neovlivňovala mechanismy tvorby žluče a asociovanou integritu membrán.

Výzkum v posledním desetiletí ukázal, že v oblasti léčiv s možným příznivým účinkem na cholestatické mechanismy během různých jaterních patologií jsou to především látky ovlivňující nukleární receptory FXR (farnesoidní X receptor), PXR (pregnanový X receptor) a CAR (konstitutivní androstanový receptor). Tyto receptory jsou klíčové faktory regulace homeostázy lipidů a žlučových kyselin i adaptace jater na patologické změny. Cílem tohoto VZ je předaplikační výzkum látek schopných selektivní stimulace těchto receptorů ať už na bázi syntetické, tak i přírodní. Jejich účinek bude následně ověřován v sérii *in vitro* i *in vivo* experimentů. Potenciální benefit těchto látek u cholestatických jaterních patologií bude rovněž testován na relevantních myších a potkaních *in vivo* modelech NASH a intrahepatální cholestázy. Protože tyto látky jsou často na bázi žlučových kyselin s emulgujícím vlivem, ověřován bude i jejich účinek na bariérové funkce lipidových biomembrán včetně kožní bariéry. Výsledky budou porovnávány se stávajícími terapeutickými možnostmi, což umožní kvalifikovanou predikci možných přínosů pro další využití těchto látek. Sekundárním cílem bude také předaplikační výzkum látek, které jsou již v běžném klinickém použití, ale v jiných terapeutických indikacích, což by v případě úspěchu mohlo výrazně urychlit jejich implementaci do stávajících terapeutických schémat a zvýšit zájem aplikační sféry.

Realizace řešení bude probíhat v rámci dlouhodobě spolupracujících týmů nabízejících dohromady unikátní spektrum metodik. Navržená problematika je v rámci základního výzkumu zapojenými týmy dlouhodobě řešená, což dokazují publikační výstupy, nicméně řešitelský kolektiv má zkušenosti i s patentovými výstupy. Pro výzkum navržených potenciálních léčiv navíc existuje v týmech řada předběžných dat, které potvrzují správnost konceptu a významně zvyšují pravděpodobnost úspěšného řešení projektu.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

4.3.2. Současný stav poznání

Tvorba žluče a cholestáza

Od začátku nového milénia byly učiněny zásadní objevy týkající se molekulárních mechanizmů homeostázy žluče a žlučových kyselin. Tyto objevy se týkají především tří skupin mechanizmů: 1. enzymy cytochromu P450 podílející se na syntéze žlučových kyselin klasickou a alternativní cestou, 2. transport a exprese žlučových kyselin, glutationu a iontů prostřednictvím membránových transportérů na sinusoidální a apikální membráně hepatocytů a v ledvinách, 3. regulace homeostázy žlučových kyselin v játrech a ve střevě pomocí nukleárních receptorů spojených s dalšími signálními kaskádami. Původně empirická léčba cholestatických onemocnění se proto stává cílenější na mechanismy, které specificky zasahují do jednotlivých procesů homeostázy žlučových kyselin a žluče obecně. Centrální postavení v léčbě chronických cholestatických onemocnění zaujímá kyselina ursodeoxycholová (UDCA). Zcela nové možnosti přináší objev klíčových regulačních funkcí nukleárních receptorů v mechanismu tvorby žluče a při adaptačních procesech u chronické cholestázy. Především využití vysoce účinných agonistů FXR by v brzké době mělo přinést další pokrok v léčbě těchto závažných stavů (*Sepe et al., 2014*).

Cholestatických onemocnění v posledních desetiletích významně přibývá, především primární biliární cholangitidy (PBC) a primární sklerotizující cholangitidy (PSC). PBC je autoimunitní cholestatické onemocněni nejasné etiologie. V patogenezi onemocnění hraje klíčovou roli imunologická porucha, vedoucí k postupné destrukci nitrojaterních, převážně interlobulárních žlučovodů cytotoxickými T lymfocyty. Aktivované T buňky produkují cytokiny, které poškozují biliární epitelie i hepatocyty s následným granulomatozním zánětem vedoucím k progresivní duktopenii. PSC je primárně cholestatický syndrom neznáme etiologie charakterizovaný difuzním zánětem a fibrózou žlučových cest v důsledku imunopatogenní reakce namířené proti žlučovodům. Ve výsledku obě onemocnění vedou k obliteraci extra i intrahepatálních žlučových vývodů a k jaterní cirhóze. Podobný průběh vykazuje řada dalších cholestatických syndromů provázejících dlouhodobou obturaci žlučových cest (atrézie, kameny, nádory) a zejména systémová onemocnění s rozvojem jaterního zánětu (*Golstein and Levy, 2018*).

Nealkoholová steatohepatitida (NASH) v rámci metabolického syndromu

Metabolický syndrom je dnes většinou autorů chápan jako syndrom vzniklý na podkladě inzulinové rezistence. Do popředí zájmu se dostal především díky vysoké a nadále se zvyšující incidenci, což je důsledek zejména sedavého a fyzicky nenáročného životního stylu spojeného s nadměrným příjmem vysokokalorické stravy ve vyspělých zemích a pandemie obezity. Kromě abdominální obezity, dyslipidémie, zvýšeného krevního tlaku a inzulinové rezistence se projevuje nealkoholovým ztukovatěním jater (NAFLD – *non-alcoholic fatty liver disease*) (*Machado and Cortez-Pinto, 2006*). NAFLD je charakterizováno přítomností steatózy přesahující 5 % u osob bez jiné sekundární příčiny jaterní steatózy (zejména nadměrná chronická konzumace alkoholu, chronické virové hepatitidy, užívání steatogenních léků, aj.). Histopatologický nález rozlišuje mezi prostou jaterní steatózou (*non-alcoholic fatty liver*) a nealkoholovou steatohepatitidou (NASH, *non-alcoholic steatohepatitis*) bez nebo s jaterní fibrózou. NASH je charakterizován lobulárním zánětem, balónovou degenerací (*ballooning*) a apoptózou hepatocytů, příp. perivenulární a portální fibrotizací. Zatímco prostá steatóza je považována za benigní stav, velké procento pacientů s NASH progreduje do jaterního selhání nebo jaterní cirhózy, ev. hepatocelulárního karcinomu. Navíc u pacientů s NAFLD jsou častou příčinou úmrtí kardiovaskulární choroby a malignity. NAFLD je v současnosti považovaná za nejčastější chronické onemocněni jater. Meta-analýza odhaduje, že celosvětová prevalence NAFLD (diagnostikovaná na základě zobrazovacích metod) je kolem 25,24 %. Odhad prevalence NASH v obecné populaci je pak mezi 1,5 % a 6,45 % (Younossi et al. 2016). U 9 – 25 % nemocných s NASH se vyvine jaterní cirhóza a až 30 – 40 %

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

pacientů s NASH zemře na komplikace jaterního onemocnění do deseti let. Bylo prokázáno, že na této zvýšené morbiditě a mortalitě se podílí kumulace toxických látek, především žlučových kyselin, v důsledku zánětem a fibrózou navozené cholestázy.

Pro terapii NASH je klíčová redukce tělesné nadváhy s úpravou životního stylu (*Chalasani et al., 2018*), která však často selhává v důsledku *non-complience* pacientů. I přes velmi intenzivní výzkum jsou **farmakoterapeutické možnosti léčby NASH v současné době velmi omezené** *(Chalasani et al., 2018*). Vzhledem k tomu, že klíčovou roli v patogenezi hraje porucha inzulinové rezistence a obezita, v centru pozornosti se ocitla některá perorální antidiabetika ze skupiny ligandů PPARγ receptorů zvyšujících citlivost tkaní na inzulin nebo antidyslipidemika ze skupiny agonistů nukleárního receptoru PPARα. Recentně se do popředí zájmu dostává právě možnost použití agonistů FXR, jež prokázaly pozitivní efekt i v klinických studiích. Nicméně dosud známé látky vykazují nižší selektivitu vůči FXR, což nabízí prostor pro další výzkum.

Moderní terapeutické přístupy NASH a dalších stavů spojených s cholestázou založené na použití agonistů vybraných nukleárních receptorů a derivátů žlučových kyselin

Podle posledních poznatků hrají nukleární receptory FXR, PXR a CAR mimořádně významnou roli v homeostáze žlučových kyselin i lipidů v játrech, v regulaci zánětlivé odpovědi v játrech i v adaptivní regulaci na podkladě patologických změn spojených s cholestázou nebo steatózou.

FXR – farnesoidní nukleární receptor – je senzorem pro žlučové kyseliny, především pro kyselinu chenodeoxycholovou. Řídí genovou expresi klíčových enzymů podílejících se na syntéze žlučových kyselin (např. CYP7A1), membránových transportérů zprostředkujících biliární exkreci a enterohepatální cirkulaci žlučových kyselin (např. BSEP, NCTP, MRP3, OSTα/β) a molekul zprostředkujících protizánětlivý účinek ligandů FXR receptoru. V neposlední řadě se diskutuje důležitá role FXR receptoru v regeneraci jater při parciální hepatektomii (*Olthof et al., 2017*).

V červnu roku 2016 schválil úřad Food and Drug Administration (FDA) používání **kyseliny obeticholové** (OCA, Ocaliva®), agonisty FXR, pro léčbu primární biliární cholangitidy u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na terapii UDCA nebo při intoleranci na UDCA. OCA **je první v klinické praxi použitý ligand nukleárního receptoru FXR**, který působí v jádře buněk jater a střeva a představuje klíčový regulátor homeostázy žlučových kyselin. OCA zvyšuje sekreci žluči a potlačuje produkci žlučových kyselin v játrech, čímž redukuje expozici jater jejich toxickým koncentracím.

PXR – pregnanový nukleární receptor – váže řadu xenobiotik a je zodpovědný za zvýšenou expresi jejich biotransformačních enzymů, především z rodiny cytochromů P450. Současně urychluje eliminaci toxických sekundárních žlučových kyselin indukcí konjugačních reakcí nebo prostřednictvím enzymů cytochromu P450.

CAR – konstitutivní androstanový receptor – zvyšuje expresi sulfotransferázy 2A1 a transportérů MRP3 a MRP4 a koordinuje možnost konjugace a exportu hydrofobních žlučových kyselin. Předpokládá se jeho mitogenní aktivita a byl prokázán jako potencionální terapeutický cíl pro regeneraci jater u parciálních hepatektomií a u terapie žlučových kamenů.

Především tyto objevy otvírají možnosti pro nové terapeutické cesty při vývoji látek, které vazbou na nukleární receptory budou schopny stimulovat normální regulační a kompenzatorní adaptační mechanismy pro zvládnutí cholestázy nebo jejich projevů, stimulovat eliminaci toxických žlučových kyselin a působit antisteatoticky a protizánětlivě.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Deriváty žlučových kyselin a protizánětlivé látky v léčbě cholestatických onemocnění

V oblasti používání žlučových kyselin se léčba opírá o kyselinu ursodeoxycholovou (UDCA), 7β-epimer chenodeoxycholové kyseliny (CDCA). UDCA je hydrofilnější endogenní žlučová kyselina, která díky své hydrofilitě méně poškozuje biomembrány. V terapii primární biliární cholangitidy, primární sklerotizující cholangitidy i rozpouštění žlučových kamenů je UDCA stále nezastupitelným léčivem první volby. Bohužel však téměř polovina pacientů na terapii UDCA neodpovídá. UDCA se jeví rovněž jako nadějná v léčbě NASH, nicméně dosud není dostatek dat pro její rutinní použití při NASH.

Z dalších látek s možným nadějným použitím i u cholestatických onemocnění provázených zánětem jsou látky s protizánětlivou aktivitou. Neprozkoumanou a velmi nadějnou látkou je teriflunomid, který se v současnosti používá v léčbě reumatoidní arthritidy a roztroušené sklerózy. Tato látka se v předchozích studiích na FaF UK ukázala jako potencionální ligand glukokortikoidního receptoru i jako receptoru CAR (manuskript zaslán do časopisu). Prvotní experimenty naznačují, že leflunomid i teriflunomid by proto mohly ovlivňovat geny zodpovědné za metabolismus žlučových kyselin. Možné terapeutické použití u cholestatických onemocnění zatím prozkoumáno nebylo.

4.3.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu

Pro všechny podskupiny tohoto VZ je problematika experimentální hepatologie, nukleárních receptorů, terapeutického ovlivnění patologických stavů tvorby a sekrece žluče, experimentálních patofyziologických modelů jater anebo lipidových bariér dlouhodobě hlavním výzkumným zaměřením a předpokládaný projekt přímo navazuje na tyto aktivity. Všechny zapojené skupiny mezi sebou dlouhodobě spolupracují. To lze dokladovat společnými publikacemi v prestižních časopisech zabývající se problematikou jaterních onemocnění spojených s cholestázou. V těchto publikacích došlo k vzájemnému synergizmu při sdílení experimentálních metod a znalostí, které budou využity a dále rozvíjeny i v tomto projektu (viz Literatura). Společný postup dokladuje rovněž opakované podávání a řešení společných grantových žádostí. Skupina Prof. Pávka současně řeší s pracovníky Ústavu farmakologie LF HK projekt základního výzkumu podpořený Grantovou agenturou ČR a další projekty byly podány v roce 2017 i 2018. Všechny tyto projekty se úzce zabývají základním výzkumem nukleárních receptorů z pohledu ovlivnění patogeneze cholestatických onemocnění jater. Mimoto pracovní skupiny reprezentované doc. Chládkem, doc. Kučerou a doc. Hrochem výrazně spolupracují v rámci projektu LF HK Progres Q40 a podobná situace je mezi skupinami prof. Pávka, doc. Cáhlikové a prof. Vávrové na FaF UK v projektech Progres a Excelentní výzkum.

Metody zavedené a validované jednotlivými týmy se vzájemně doplňují a jsou klíčové pro řešení navrhovaného projektu a nezbytné pro posunutí výzkumu směrem do předaplikační oblasti. Skupina Prof. Pávka v minulosti zavedla mnoho buněčných esejí pro testování nových ligandů nukleárních receptorů pomocí specifických DNA vektorů kódujících lidské, zvířecí i mutantní receptory. Pro projekt bude k dispozici unikátní kolekce těchto metod. Současně ve spolupráci se skupinou doc. Kučery dojde k využití řády pokročilých buněčných modelů lidských hepatocytů včetně diferencovaných buněk HepaRG, nebo primárních lidských a myších hepatocytů. Skupina doc. Kučery disponuje dále metodou vysokoúčinné respirometrie a také přístrojem *Agilent Seahorse* pro měření metabolických funkcí buněk a buněčné bioenergetiky. Skupina má dlouholetou zkušenost s izolací primárních hepatocytů potkana a myši a jejich kultivací a s prací s různými buněčnými liniemi. Skupina doc. Chládka a doc. Hrocha se dlouhodobě věnuje studiu farmakokinetiky a biliární eliminace nových látek za využití potkaních a myších *in vivo* modelů během experimentálně navozených jaterních patologií i za fyziologické situace. V posledních letech se do centra pozornosti dostalo hodnocení jaterní syntézy a biliárního transportu žlučových kyselin a dalších endobiotik důležitých pro tvorbu

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

žluče. Řešení projektu bude výrazně napomáhat recentní získání projektu OP VVV, který umožnil vybavení pracoviště špičkovými přístroji pro provádění metod LC-MS, qRT-PCR, Western blotu, simultánního měření rychlostí spotřeby kyslíku a anaerobní glykolýzy (*Agilent Seahorse*) a *in vivo* zobrazovacích metod. Skupina Prof. Vávrové má k dispozici unikátní kombinaci metod pro studium vztahů mezi složením lipidů, mikrostrukturou lipidových membrán a jejich propustností (zejména u kožní bariéry): propustnost bariér je zkoumána pomocí řady relevantních markerů (např. transepidermální ztráta vody, elektrická impedance, flux modelových látek s validovanými HPLC metodikami), k dispozici je analýza lipidů včetně chemické syntézy lipidových standardů (jsme v současnosti jedinou skupinou na světě, která disponuje všemi podtřídami lidských bariérových ceramidů), patologicky změněných lipidových struktur i modulátorů bariérové funkce lipidových membrán. Během řešení dojde rovněž k úzké spolupráci s dalšími VZ projektu InoMed, zejména s VZ 1 se skupinou izolace přírodních látek a se skupinou Biochemie hodnotící protinádorový efekt nových látek a s Proteomickou laboratoří CBV FN HK.

Lze tedy konstatovat, že v posledních letech vznikla řada společných projektů a publikací zapojených týmů zaměřených na hodnocení jaterních účinků a farmakokinetiky nových látek. Došlo k propojení týmů a vytvoření významného personálního, metodologického i logistického zázemí, které společně s rozvinutím kontaktů s aplikační sférou (společnost PRO.MED.CS Praha a. s.) umožňuje plynulý přechod od základního výzkumu na předaplikační výzkum.

4.3.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky

Výzkumné cíle:

Cílem je hodnocení jaterní farmakodynamiky a farmakokinetiky nových nadějných agonistů nukleárních receptorů a jejich využití v terapii cholestáz a nealkoholového ztukovatění jater (NAFLD, NASH). Pozornost bude soustředěna především na vývoj a testování agonistů FXR, CAR a PXR, ale i dalších látek s protizánětlivými účinky zasahujících do regulace intermediárního metabolizmu lipidů, cholesterolu a žlučových kyselin. Za tímto účelem byla sestavená skupina odborníků, která může dohromady nabídnout komplexní *in vitro* a *in vivo* přístup společně se sofistikovanými diagnostickými a analytickými metodami včetně LC-MS analýzy syntetizovaných substrátů a matematického modelování získaných farmakokinetických a farmakodynamických dat nebo interakcí látek s 3D modely receptorů. Skupina rovněž disponuje dlouholetým *know how* v oblasti toxického působení léčiv na játra a lipidomiku biomembrán. Tento integrovaný přístup založený na společném úsilí několika pracovních skupin s bohatými vědeckými zkušenostmi v daném směru by měl přinést řadu publikovatelných vědeckých poznatků zajímavých i pro komerční sféru a zejména pak zřízení vzájemně provázaného *work-flow* umožňujícího komplexní studium jaterní farmakodynamiky i kinetiky nových látek za relevantních fyziologických a patofyziologických podmínek.

<u>Cíl 1:</u> Předaplikační výzkum nových syntetických agonistů nukleárních receptorů

Cílem bude provést screening a podrobnější cílený předaplikační výzkum potencionálních nových ligandů receptorů pro FXR, PXR a CAR ze 2 skupin nově připravovaných sloučenin: (1) ze skupiny derivátů žlučových kyselin substituovaných v polohách 3, 5, 7, a 12 a jejich izoforem a (2) ze skupiny látek se strukturou odvozenou od 3,5-disubstituovaných 2-aminopyrazinů syntetizovaných rovněž v rámci VZ 1 (Dr. Korábečný, FN HK). Přibližně 20 látek bude otestováno každý rok z obou skupin látek na několika buněčných metodách. Deriváty žlučových kyselin jsou připravovány ve spolupráci s Dr. Kudovou (ÚOCHB AV ČR, některá data již byla

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

publikována - např. *Carazo et al., 2017*). Kandidátní látky s aktivitou EC_{50} nižší nežli 1 µM budou dále testovány nebo poslouží jako „lead‘“ compound pro další syntézy. Současně bude prováděna zevrubná bioinformatická analýza pomocí molekulárního dockingu (software MOE, AutoDock). Optimální ADME a toxické vlastnosti budou rovněž analyzovány bioinformatickými softwary před nebo v průběhu testování. 2-3 kandidátní molekuly budou studovány dalšími standardizovanými metodami preklinického výzkumu (od buněčných linií, hepatocytů, přes stabilitní testy s mikrozomálními frakcemi, toxikodynamický efekt na bariéry až po celkovou farmakokinetiku na zvířecím modelu). Nejslibnější látka bude následně testována *in vivo* s ohledem na její možný vliv na NASH a cholestázu (podrobnější specifikace postupu viz cíl 3).

<u>Cíl 2:</u> Předaplikační výzkum nadějných agonistů nukleárních receptorů rostlinného původu

Cílem bude provedení rozsáhlého screeningu dusíkatých přírodních alkaloidů, které ve své struktuře obsahují isochinolin, jako potencionálně nových ligandů receptorů pro FXR, PXR a CAR. Tyto látky jsou syntetizovány celou řadou rostlinných čeledí (např. *Fumariaceae, Papaveraceae, Amaryllidaceae* a další), přičemž na jejich izolaci dlouhodobě pracuje skupina doc. Cahlíkové (VZ 1). Všechny tyto látky se podobají svými fyzikálně chemickými vlastnostmi nebo strukturálně známým ligandům těchto receptorů. Dvě látky z první testované skupiny naznačují velmi slibnou aktivitu v mikromolárních koncentracích. Přibližně 15 látek, které se ukáží jako netoxické, bude otestováno každý rok na několika buněčných metodách nebo rekombinantních proteinech. Kandidátní látky s aktivitou EC50 nižší nežli 1 µM budou dále testovány nebo poslouží jako „lead‘“ compound pro přípravu jejich polosyntetických derivátů. Za účelem zvýšení lipofility s ohledem na charakter *ligand binding domény* těchto receptorů budou primárně modifikovány hydroxylové skupiny vybraných látek. Současně bude prováděna zevrubná bioinformatická analýza pomocí molekulárního dockingu (software MOE, AutoDock). Optimální ADME a toxické vlastnosti budou rovněž analyzovány bioinformatickými softwary před nebo v průběhu testování. 2-3 kandidátní molekuly budou testovány dalšími standardizovanými metodami preklinického výzkumu (od buněčných linií, hepatocytů, přes stabilitní testy s mikrozomálními frakcemi, toxikodynamický efekt na bariéry až po celkovou farmakokinetiku na zvířecím modelu). Nejslibnější látka bude následně testována *in vivo* s ohledem na její možný vliv na NASH a cholestázu (podrobnější specifikace postupu viz cíl 3) a na funkci biomembrán. Předběžné experimenty odhalily jednu kandidátní látku s vysokou afinitou, která bude vzata do pokročilejšího preklinického hodnocení již v prvním roce projektu.

<u>Cíl 3:</u> Předaplikační výzkum klinicky používaných látek pro terapii cholestatických onemocnění

Studována zde budou klinicky používaná léčiva schválená pro jiná než jaterní onemocnění, která vykazují mechanismy účinku s potenciálně příznivým dopadem u NASH a cholestáz (např. teriflunomid a karvedilol). Cílem bude také optimalizovat podmínky jejich používání prostřednictvím testování nových bioindikátorů jejich účinku jako např. hladin v plazmě nebo změn v metabolických drahách. U těchto látek bude hodnocen vztah k sledovaným nukleárním receptorům a následně odpovídající farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti zejména s ohledem na řešené cholestatické stavy. Bude se jednat především o stanovení vlivu na expresi genů a proteinů, které ovlivňují syntézu a eliminaci žlučových kyselin v játrech, řídí akumulaci lipidů v játrech, nebo které se podílejí na zánětlivém procesu během jaterních patologií. Exprese takových genů bude studována jak *in vitro* na buněčných modelech jaterních buněk (např. HepG2 nebo diferencovaná linie HepaRG), tak i *in vivo* na zvířecích modelech. Dále bude studován vliv na funkci biomembrán, složení a uspořádání lipidů v nich. Tuto kombinaci metod jsme v minulosti publikovali v rámci základního výzkumu; nyní tedy využijeme tyto metody pro předaplikační výzkum. V rámci tohoto cíle budou od začátku řešení

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

optimalizovány *in vivo* modely NASH a intrahepatální cholestázy indukované ethinylestradiolem. Předpokládáme, že na studium na těchto pokročilých modelech budou vybrány 2 nové kandidátní látky (jedna syntetická a jedna přírodního původu) a 2 již klinicky používané v jiných indikacích, a že relevantní výsledky z těchto experimentů budou klíčovou součástí našich společných patentových přihlášek.

Racionální vývoj léčiv pro léčbu NASH je limitován neúplným porozuměním molekulární patogeneze tohoto onemocnění. Proto bude předaplikační výzkum tohoto VZ podpořen spoluprací s partnerem projektu s cílem využít moderní metody proteomického výzkumu pro získání komplexnějšího a objektivnějšího náhledu do molekulární podstaty NASH na experimentálním modelu. V centru pozornosti, bude zejména progrese NAFLD do NASH ze stadia subklinického do stadia klinicky manifestního onemocnění. Tento výzkum pomůže lépe pochopit komplexní patogenezi NASH, případně napomoci odhalení nových cílů pro farmakologickou intervenci či biomarkerů NASH nebo hepatoprotektivního účinku. Globální proteomická analýza jaterní tkáně odebraného z experimentu bude provedena pomocí zavedených metod shot-gun proteomických metod se značením iTRAQ a analýze pomocí LC-Q-Orbitrap (Q Exactive Plus, Thermo Scientific).

Použití pokusných zvířat bude prováděno v souladu s etickými zásadami definovanými legislativními normami pomocí již zavedených postupů a protokolů, pouze k tomu kvalifikovanými pracovníky. Příslušná schválení těchto studií a pokusů budou standardně uskutečněna před zahájením jednotlivých výzkumných aktivit.

Při řešení jednotlivých cílů budou pracovníci tohoto VZ aktivně spolupracovat s dalšími VZ projektu InoMed (v některých bodech se bude prolínat studium nových látek pro jaterní onemocnění s hodnocenými účinky protinádorovými, či kardiovaskulárními). Skupiny budou velmi těsně kooperovat v rámci metodologických oblastí, kde dojde např. přímo k společnému využívání některých pokročilých metod/vybavení, např. LC-MS, qPCR a Western blotu.

Metodické přístupy pro splnění výzkumných cílů:

A) *Skupina molekulárního screeningu* - odpovědný vedoucí prof. P. Pávek. Tato skupina se bude zabývat iniciálním *in vitro* testováním syntetických i přírodních substancí na buněčných nebo rekombinantních modelech s cílem posoudit agonistickou aktivitu hodnocených molekul na zvolené nukleární receptory. Výstupem bude selekce nadějných látek (tzv „hitů“, 4-6 látek každý rok) pro další výzkum. Zapojené metody: gene-reporter assay, chromatine immunoprecipitation assay, odpovídající buněčné kultury, qRT-PCR metody pro detekci mRNA, Western blot pro detekci proteinů, konfokální mikroskopie a průtoková cytometrie. Z *in silico* metod připadá v úvahu 3D modelování receptorů a tzv. dokování, tj. simulace interakcí ligandů s 3D modely proteinů na počítači.

B) Skupina celulární diagnostiky - odpovědný vedoucí doc. O. Kučera. Tato skupina bude následně charakterizovat farmakodynamiku vybraných látek na celulárních modelech hepatocytů za fyziologických podmínek a při experimentálně navozené steatóze a cholestáze *in vitro* odpovídající studovaným onemocněním. Cílem bude ověřit za daných podmínek účinek testovaných substancí na expresi a funkci základních signálních, bioenergetických, metabolických a exekutivních drah spojených s pozitivními nebo toxickými účinky. Současně budou hodnoceny i toxikologické aspekty látek, vše ve vztahu ke spektru koncentrací. Tím budou zajištěny validní podklady pro selekci vhodných dávek pro následné *in vivo* studie. Každý rok bude vyselektována na základě výše zmíněných postupů jedna nebo dvě látky určené pro *in vivo* hodnocení spojené s určením farmakokinetických vlastností (viz následující bod). Použité metody: izolované primární potkaní a myší hepatocyty, stabilizované buněčné linie hepatocytů *in vitro* (HepG2, HepaRG ev. jiné),

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

cytotoxické eseje, *high resolution respirometry*, *live-cell metabolic assay* (simultánní měření mitochondriální respirace a glykolýzy), *oxidative stress assays*, fluorescenční mikroskopie.

C) Skupina *in vivo* hodnocení - odpovědný vedoucí doc. J. Chládek. Cílem bude ověření účinku vyselektovaných látek *in vivo* na myším/potkaním modelu NASH a cholestázy. Hodnoceny budou rovněž farmakokinetické charakteristiky, vliv hodnocených látek na enzymatické a transportní dráhy regulované sledovanými nukleárními receptory a současně i potenciální hepatotoxicita a interakční potenciál na úrovni farmakokinetiky a farmakodynamiky. Použité metody: potkaní model s cholestázou indukovanou podáním ethinylestradiolu, NASH myší model indukovaný dietou (např. vysokotučnou nebo frukotózovou nebo kombinací), odběry žluče, krve (systémové i portální), biochemické a LC-MS diagnostické metody, qRT-PCR a Western blot ve vzorcích tkání, kinetika léčiv v čase, modelování farmakokinetiky a farmakodynamiky. Použití proteomické analýzy u NASH ve spolupráci s Proteomickou laboratoří CBV FN HK pro lepší charakterizaci účinků látek a identifikaci možných dalších terapeutických cílů a mechanismů.

D) Skupina toxikodynamiky - odpovědná vedoucí prof. K. Vávrová Tato skupina se bude věnovat výzkumu kandidátních látek s ohledem na možnost toxického vlivu na fyziologické bariéry (včetně kožní bariéry i modelových bariér). Dále se budou zabývat analýzou cholesterolu a lipidů ve vzorcích a studovat lipogenní nebo antilipogenní potenciál nových ligandů. Použité metody: studium permeability biomembrán, modely biomembrán, analýza lipidů pomocí HPTLC a LC-MS, vliv studovaných látek na složení a uspořádání biomembrán pomocí biofyzikálních metod, modelování a korelování vlivu látek na membrány s potenciální hepatoxicitou.

Harmonogram výzkumných aktivit: Harmonogram výzkumné aktivity tvoří Přílohu č. 2 studie proveditelnosti

Zapojení nositele, spolunositele a partnera projektu – na tomto projektu se významně účastní pracoviště všech tří institucí. Nositel projektu (FaF UK) se zapojí do projektu hlavně v oblasti medicinální chemie a molekulárně farmakologických metod. Spolunositel projektu (LF HK) bude zodpovědný za *in vivo* experimenty, některé molekulárně-farmakologické metody a za analytickou stránku projektu. Partner projektu (FN HK) se bude podílet na plánovaných aktivitách v oblasti proteomických metod. Zodpovědnost jednotlivých pracovníků za výzkumnou činnost je adresně popsána v kapitole Výzkumný tým.

Očekávanými výsledky budou zejména odborné publikace – zde budeme klást důraz zejména na kvalitu publikovaných prací, a proto naším hlavním cílem budou mezinárodní časopisy s IF (ideálně nad medián oboru). Náročné recenzní řízení pak ověří a zajistí, že získaná vědecká data budou v mezinárodním měřítku konkurence schopná, což je jednou z podmínek pro jejich budoucí aplikaci do praxe. Vybraná část dat bude publikována v kvalitních periodicích ve formátu „Open Access“, abychom usnadnili šíření nejzajímavějších výsledků vědecké práce tohoto VZ.

Rizika spojená s odbornou prací v rámci VZ a jejich eliminace.

Obecná celo-projektová rizika a připravenost projektu na tato rizika jsou popsána v kapitole 8.2. **Rizika tohoto VZ** vyplývají z možného neúspěchu při hledání molekul atraktivních pro další výzkum v aplikační sféře. Toto riziko je sníženo zkušenostmi sestaveného vědeckého týmu, bohatým metodologickým zázemím, existencí předběžných dat s otestováním vhodných nových i stávajících struktur a rozdělením na tři samostatné okruhy hodnocených látek (Cíle 1-3), kde je významná pravděpodobnost úspěchu alespoň v jedné z daných oblastí.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tabulka 22 VZ 3 Indikátor 4.3.4.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 02 11 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	9
Indikátor 2 02 16 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	4*
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0

** Celkový počet publikací VZ 3 = 7 (z toho 1 publikace se zahraničním spoluautorstvím).*

4.3.5. Experimentální ověření možného praktického uplatnění výzkumných výsledků včetně ošetření duševního vlastnictví

Obecné postupy při ochraně duševního vlastnictví byly popsány ve VZ 1, takže zde jsou uvedena jen specifická patření vztahující se k tomuto VZ. Všechny struktury, které budou testovány v Cíli 1 a 2, jsou z pohledu uplatnění jako ligandy nukleárních receptorů zcela nové a doposud jim nebyla věnována z tohoto pohledu žádná pozornost. Rešeršní práce na serverech Google Patents a Evropského patentového úřadu již proběhla pro všechny studované struktury i jednotlivé nukleární receptory a bude pokračovat kontinuálně v průběhu celého řešení projektu v závislosti na jednotlivých výzkumných výstupech.

Patentový screening neodhalil žádné kolize s dosud patentovanými látkami ani s našimi předběžnými „lead compounds“ (detaily s ohledem na připravované patenty nemohou být uvedeny). V případě cíle č. 3 lze předpokládat možnost patentové ochrany nové indikace pro již známá léčiva. S ohledem na incidenci onemocnění jater v populaci a existenci registrovaných léčiv působících přes avizované nukleární receptory s indikací pro tato onemocnění, lze předpokládat významný zájem komerční sféry o nové látky působící identickým mechanismem.
S ohledem na postup v harmonogramu výzkumného záměru bude zpracován model komercializace a ochrany duševního vlastnictví. Navržený výzkumný záměr předpokládá velký přínos do zkoumané oblasti, proto je navrženo podání mezinárodní patentové přihlášky chránící jednu chemickou strukturu interagující s jedním typem nukleárních receptorů.

Tabulka 23 V3 Indikátor 4.3.5.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 20 11 Mezinárodní patentové přihlášky (PCT) vytvořené podpořenými subjekty	1

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0

4.3.6. Analýza potenciálu praktického uplatnění výzkumných výsledků

NEREALIZUJEME

Tabulka 24 VZ 3 Indikátor 4.3.6.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: nejčastější formou bude vlastní analýza, součástí může být například vyjádření zájmu formou „Letter of Interest“. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	nerelevantní
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	nerelevantní

4.3.7. Navázání a rozvoj spolupráce mezi výzkumnými týmy a aplikační sférou (včetně zahraničních subjektů) za účelem získání podnětů pro další rozvoj a experimentální ověření výzkumných záměrů

S ohledem na téma předkládaného projektu byl koncept představen zástupcům farmaceutické firmy PRO.MED.CS Praha a.s., kteří vyjádřili obratem, prostřednictvím přiloženého Letter of Support, zájem jak o téma projektu. Zástupci společnosti PRO.MED.CS Praha a.s. by rádi spolupracovali např. ve formě pravidelných informačních schůzek s řešiteli projektu, formou konzultací při výzkumu potenciálních inovativních produktů zejména v oblasti předaplikačního výzkumu léčiv jaterních onemocnění a při prezentaci výsledků projektu. Současně při vzájemných diskusích vyplynul zájem společnosti o budoucí využití zřízené metodické základny projektu pro další spolupráci. Společnost PRO.MED.CS Praha a.s se v poslední době profiluje nejen jako výrobce kvalitních generických léčiv, ale zajímá se o léčiva, která jsou používána v jiných indikcích, ale díky pokrokům základního výzkumu jejich mechanismů účinku by mohla být také užitečná pro léčbu jaterních onemocnění včetně NASH a cholestatických onemocnění. Všechny tyto skutečností korespondují s důležitostí a aplikačním potenciálem náplně tohoto VZ. Jednotlivé součástí konstituovaného týmu navíc spolupracují také s aplikační sférou např. při řešení podání léčiv do kůže pomocí nanovlákenných formulací (Nanopharma, a.s.), při výběru vhodných látek bránících šíření infekce při implantaci těchto materiálů a výzkumu stárnutí kůže (Contipro, a.s.). Viz Letters of Support jako příloha č. 4, č. 9 a č. 11 studie proveditelnosti.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

V rámci navázání spolupráce se zahraničními subjekty předpokládáme rozšíření zájmu o výsledky výzkumu prostřednictvím kontaktů z odborné komunity získané na konferencích.

Spolupráce bude rozvíjena s domácími i zahraničními vědeckými týmy i aplikační sférou. Deriváty žlučových kyselin budou testovány nebo analyzovány ve spolupráci s Dr. W. Chamulitrat (Univerzita Heidelberg), se kterou bude pokračovat spolupráce z minulých let (viz. Společná publikace *Carazo et al., 2017*). Vliv studovaných látek na uspořádání lipidů v kožní bariéře i modelových systémech bude hodnoceno pomocí práškové rentgenové difrakce ve spolupráci s Vysokou školou chemicko-technologickou v Praze. Pomocí nukleární magnetické rezonance v pevné fázi bude hodnocena dynamika kožních lipidů v modelových systémech (spolupráce s prof. Husterem z Institutu lékařské fyziky a biofyziky Lékařské fakulty Univerzity Lipsko, Německo). Pokročilejší modely kožní bariéry budou připravovány ve spolupráci s Prof. Hedtrich z Freie Universtitaet v Berlíně. Co se týče aplikační sféry, předpokládáme rozvoj spolupráce s firmami Nanopharma a.s. a Contipro a.s.

Navázání a rozvoj spolupráce mezi výzkumnými týmy a aplikační sférou (včetně zahraničních subjektů) za účelem získání podnětů pro další rozvoj a experimentální ověření výzkumných záměrů – bude probíhat především prostřednictvím individuálních konzultací s dlouhodobými partnery.

Spolupráce se zahraničními univerzitami/výzkumnými organizacemi bude prohloubena prostřednictvím delší (min. 2 měsíce) výzkumné stáže Mgr. Jana Duška zaměřené na rozvoj zkušeností s mezinárodním výzkumem a výzkumných technik (především práce s přístrojem SeaHorse pro studium metabolických funkcí buněk po expozici testovaným látkám).

Tabulka 25 VZ 3 Indikátor 4.3.7.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: nejčastější formou bude navázání spolupráce, deklarované například na základě Memoranda o porozumění či jiného adekvátního smluvního vztahu. Dále jsou výstupem například organizace společných seminářů, stáže, twinning, (včetně zahraničních subjektů), publikace výzkumných výsledků ve spolupráci s aplikační sférou.twinning, (včetně zahraničních subjektů), publikace výzkumných výsledků ve spolupráci s aplikační sférou. (uveďte název, stručný popis a plánovanou cílovou hodnotu)	- 2-3 MoU - 1 výzkumná stáž
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů.	

4.3.8. Výzkumný tým

Složení týmu, role, výzkumné aktivity a harmonogram náboru

Výzkumný tým tohoto VZ bude veden prof. P. Pávkem z FaF UK, který bude jako vedoucí VZ koordinovat a vést činnosti všech složek tohoto záměru, zejména pak části realizované na FaF UK. Jeho zástupcem bude doc. O. Kučera - seniorský výzkumník a vedoucí Ústavu fyziologie LF HK, který mj. bude zodpovídat za realizaci projektu na pracovištích LF HK. Dalšími seniorskými výzkumníky budou prof. Vávrová (FaF UK), doc. J. Chládek

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

(LF HK) a doc. M. Hroch (LF HK). Tým seniorských výzkumníků je složen z významných odborníků na studovanou problematiku s různou specifickou odborností a zkušenostmi s interdisciplinárním výzkumem (viz jednotlivá podrobná CV v příloze). Senioršti výzkumníci budou garantovat vědeckou kvalitu v avizovaných částech VZ, budou zodpovídat za plánování a organizaci výzkumné práce, případné schvalovací procesy, interpretaci výsledků a publikační činnost. Dále bude na projektu pracovat 7 juniorských výzkumníků s různou oborovou kvalifikací (viz jednotlivá stručná CV v příloze) - Mgr. J. Dušek (FaF UK), Dr. A. Dwiwedi (FaF UK), Dr. P. Staňková (LF HK), Dr. R. Endlicher (FN HK) a Mgr. M. Vajrychová a Dr. I. Fabrik (FN HK-Proteomická laboratoř CBV)+ 0,5 FTE další PostDoc (LF HK). Junioršti výzkumníci budou samostatně provádět výzkumnou činnost, vyhodnocovat výsledky, prezentovat je na konferencích a ve spolupráci se seniorskými výzkumníky zpracovávat do publikací. Významným způsobem budou do projektu zapojeni také 4 DSP studenti (celkem 1,7 FTE) a 4 laboranti (celkem 1,1 FTE). Podrobná CV seniorských výzkumníků a stručná CV juniorských výzkumníků jsou přiložena jako Příloha č. 7 a č. 19 žádosti o podporu.

Vedoucí VZ VZ/FaF: prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D. – Senior researcher - **0,2 FTE** na VZ (citační ohlas dle WoS/Scopus 2235/2504 H-index 28/29), profesor Humánní a veterinární farmakologie FaF UK, expert na molekulárně-farmakologické aspekty genových regulací nukleárními receptory, molekulární farmakokinetiku a metabolismus xenobiotik. Spolu se svým zástupcem bude vést a koordinovat chod celého VZ, plnění jednotlivých cílů a indikátorů/milníků. Řešení VZ bude průběžně konzultovat s jednotlivými seniorskými výzkumníky, kteří budou zodpovídat za jednotlivé podskupiny a plnění dílčích úkolů. Sám bude přímo zodpovídat zejména za plánování, schválení, vyhodnocování a publikaci výsledků týkající se testování a vývoje nových ligandů nukleárních receptorů a bude spolupracovat na přípravě patentové přihlášky.

Zástupce Vedoucího VZ za LF HK: doc. MUDr. Otto Kučera, Ph.D. – Senior researcher - **0,2 FTE** (citační ohlas dle WoS/Scopus 531/645 a H-index 14/14), docent Lékařské fyziologie a expert na výzkum vlivu endobiotik a xenobiotik na játra za různých fyziologický i patofyziologických situací, včetně role mitochondrií a analýzy zapojených molekulárních mechanismů. Spolu s vedoucím VZ se bude podílet na řízení VZ a plnění cílů a milníků. Sám bude zodpovídat za plánování a koordinaci hodnocení farmakodynamiky vybraných látek na celulárních modelech hepatocytů za fyziologických podmínek a při experimentálně navozené steatóze a cholestáze a za vyhodnocení a publikování výsledků.

Doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D. – Senior researcher VZ/LF HK **- 0,2 FTE** (citační ohlas dle WoS/Scopus 1044/1181 bez autocitací a H-index 19/22), docent Lékařské farmakologie a expert na hodnocení farmakokinetiky léčiv a jejich efektu na úrovni *in vivo* za použití odpovídajících experimentálních myších nebo potkaních modelů. Bude plánovat, řídit a interpretovat experimenty zaměřené na studium jaterních účinků hodnocených léčiv včetně potenciální toxicity a změny farmakokinetiky během zamýšlených jaterních patologií včetně publikace těchto výsledků.

Doc. Ing. Miloš Hroch, Ph.D. – Senior researcher VZ/LF HK **- 0,2 FTE** (citační ohlas dle WoS/Scopus 464/507, H-index 13/13), docent Lékařské chemie a biochemie, expert na vývoj a validace bioanalytických metod a metabolické profilování léčiv. V rámci projektu bude řídit plánování a vývoji nových bioanalytických metod pro kvantifikace léčiv, jejich metabolitů a endogenních látek. Dále bude zodpovídat za validace metod, kontrolu kvality laboratorních analýz a koordinaci prací v analytické laboratoři. Bude spolupracovat s ostatními členy týmu na zpracování, interpretaci a publikaci získaných dat.

Prof. PharmDr. Kateřina Vávrová, Ph.D. – Senior researcher VZ/FaF UK **- 0,2 FTE** (citační ohlas dle WoS/Scopus 1015/1053, H-index 22/22), profesorka Farmaceutické chemie, expertka na hodnocení prostupů léčiv přes biologické bariéry a na hodnocení změny kvality těchto bariér během různých chemických nebo

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

patologických inzultů. Současně se zabývá vývojem odpovídajících analytických metod pro stanovení vybraných lipidů. Ve své části VZ bude zodpovídat za řízení a plánování výzkumu kandidátních látek s ohledem na možnost toxického vlivu na fyziologické bariéry včetně kožní bariéry i modelových bariér. Dále se budou zabývat analýzou cholesterolu a lipidů ve vzorcích a studovat lipogenní nebo antilipogení potenciál nových ligandů. V této oblasti bude zodpovědná rovněž za publikování dosažených výsledků.

Dr. Anupma Dwiwedi – PostDoc (Junior researcher) VZ/FaF UK **- 1,0 FTE**. Expertka na hodnocení stavu biologických bariér a přestup léčiv přes tyto bariéry za fyziologických i patologických situací, kardiovaskulární farmakologii a toxikologii *in vivo*. Bude provádět a analyzovat experimenty hodnotící vliv studovaných látek na bariérové funkce včetně jejich lipidového složení. Bude se podílet na zapracování dat a jejich zpracování do publikací.

Mgr. Pavla Staňková, Ph.D. – PostDoc (Junior researcher) VZ/LF HK **- 0,2 FTE**. Expertka na buněčnou bioenergetiku jater. Bude provádět a vyhodnocovat bioenergetické analýzy vzorků jaterních buněk a homogenátů a spolupracovat na interpretaci a publikaci výsledků.

RNDr. René Endlicher, Ph.D. – PostDoc (Junior researcher) VZ/LF HK - **0,2 FTE.** Expert na hodnocení funkce mitochondrií *in vitro*. Bude zodpovědný zejména za provádění a vyhodnocování měření na izolovaných mitochondriích a tkáňových homogenátech. Bude spolupracovat na vyhodnocování, interpretaci a publikaci výsledků.

Mgr. Jan Dušek – PostDoc (Junior researcher) VZ/FaF UK **- 1,0 FTE** (obhajoba Ph.D. je plánována do nastoupení pracovníka do projektu, tzn. do února 2019). Expert na molekulárně-farmakologické a buněčné metody testování interakcí látek s nukleárními receptory. Bude provádět a analyzovat experimenty *in vitro* i na buněčných modelech a bude spolupracovat na interpretaci a publikování zjištěných výsledků. Zaměří se zejména na testování a vývoj nových ligandů FXR a CAR receptorů.

Mgr. Marie Vajrychová – juniorský výzkumník VZ/FN HK – **0,1 FTE** ve 2. a 3. roce řešení (obhajoba Ph.D. je plánována do nastoupení pracovníka do projektu, tzn. do února 2019). Expertka na proteomické analýzy v biomedicínském výzkumu. Bude provádět a vyhodnocovat proteomické analýzy odebraných vzorků jaterní tkáně a spolupracovat na interpretaci a publikaci výsledků.

Mgr. Ivo Fabrik, Ph.D. – juniorský výzkumník VZ/FN HK - **0,1 FTE** ve 2. a 3. roce řešení. Expert na proteomické analýzy v biomedicínském výzkumu. Bude zodpovědný za design a realizaci proteomických analýz odebraných vzorků jaterní tkáně a bude spolupracovat na vyhodnocování, interpretaci a publikaci výsledků.

1 PostDoc – juniorský výzkumník VZ/LF HK - **0,5 FTE** – bude provádět a analyzovat *in vitro* experimenty na modelech jaterních buněk, zavádět a optimalizovat nové metodiky, bude spolupracovat na interpretaci a publikaci výsledků. Zaměří se zejména na *in vitro* experimenty související s hodnocením farmakodynamiky testovaných látek v podmínkách *in vitro*.

Celkem 4 studenti DSP – **1,7 FTE** bude významně zapojeno do dílčích aspektů studia a hodnocení pokusů týkajících se výzkumu agonistů nukleárních receptorů syntetického i rostlinného původu a klinicky používaných látek pro terapii cholestatických onemocnění. Budou participovat na výzkumu exprese genů ovlivňujících metabolismus, hodnocení jejich toxického účinku *in vitro* a studiu buněčné bioenergetiky.

Celkem 4 laboratorní pracovníci - **1,1 FTE** bude podporovat experimentální výzkum ve specifických oblastech prováděním zavedených rutinních laboratorních metod.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Odborní konzultanti VZ pro specifické dílčí činnosti – Prof. MUDr. Petr Hůlek, Ph.D. (LF HK přední český hepatolog, konzultace potenciálu pro využití studovaných látek v léčbě jaterních onemocnění), a dále odborník na biostatistické/bioinformatické analýzy získaných experimentálních a klinických dat.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tabulka rolí a míry zapojení členů odborného týmu do projektu. Uvádějte obsazené i zatím neobsazené pozice.

Tabulka 26 VZ 3 Odborný tým

Jméno a příjmení (u zatím neobsazených pozic uveďte „bude nominován “)	**Zaměstnavatel** (žadatel, partner projektu)	**H-index** (jmenovitě uvedení členové)	**Typ** - excelentní - klíčový - řadový člen	**Pozice v týmu** (vedoucí, výzkumník, technik,…)	Úvazek v době realizace projektu. Uváděné roky jsou kalendářní a odpovídají rozpočtovým rokům projektu.					
					2017	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**
prof. PharmDr. Petr Pávek, Ph.D.	FaF UK	28/29	Řadový člen	Vedoucí, senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
doc. MUDr. Otto Kučera, Ph.D.	LF HK	14/14	Řadový člen	Senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
doc. Ing. Jaroslav Chládek, Ph.D.	LF HK	18/19	Řadový člen	Senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
doc. Ing. Milan Hroch, Ph.D.	LF HK	13/13	Řadový člen	Senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
Prof. PharmDr. Kateřina Vávrová, Ph.D	FaF UK	22/22	Řadový člen	Senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
Mgr. Jan Dušek	FaF UK	2/2	Řadový člen	Junior researcher	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0
Dr. Anupma Dwiwedi	FaF UK	5/5	Řadový člen	Junior researcher	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0
Mgr. Pavla Staňková, Ph.D.	LF HK	12/12	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
RNDr. René Endlicher, Ph.D.	LF HK	7/8	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
Bude nominován (1)	LF HK	-	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0,5	0,5	0,5	0,5

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Mgr. Ivo Fabrik, Ph.D.	FN HK	16/16	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0*	0,1	0,1	0*
Mgr. Marie Vajrychová	FN HK	2/2	Řadový člen	Junior researcher	-	-	0*	0,1	0,1	0*
Bude nominován (1)	FaF UK	-	Řadový člen	Laboratorní pracovník	-	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Bude nominován (3)	LF HK	-	Řadový člen	Laboratorní pracovník	-	-	0,6	0,6	0,6	0,6
Bude nominován (2)	LF HK	-	Řadový člen	DSP studující	-	-	0,7	0,7	0,7	0,7
Bude nominován (2)	FaF UK	-	Řadový člen	DSP studující	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0
Bude nominován (1) - konzultant biostatistiky[15]	LF HK	-	Řadový člen	Konzultant	-	-	0,02	0,02	0,02	0,02
Prof. MUDr. Petr Hůlek - konzultant klinická hepatologie a UZ diagnostika[16]	LF HK	-	Řadový člen	Konzultant	-	-	0,04	0,04	0,04	0,04

[15] *Přepočet DPP, DPČ byl proveden na základě metodiky* Seznam mezd/platů a možné postupy stanovení mezd/platů pro zaměstnance/pracovníky podílející se na realizaci projektů OP VVV *(počítáno 160 hod./měs.) http://www.msmt.cz/strukturalni-fondy-1/zpusobilost-mezd-platu-op-vvv*

[16] *Přepočet DPP, DPČ byl proveden na základě metodiky* Seznam mezd/platů a možné postupy stanovení mezd/platů pro zaměstnance/pracovníky podílející se na realizaci projektů OP VVV *(počítáno 160 hod./měs.)* http://www.msmt.cz/strukturalni-fondy-1/zpusobilost-mezd-platu-op-vvv

**Pracovníci budou zapojeni do VZ jen ve 2. a 3. roce realizace projektu*

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tabulka 27 VZ 3 Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech	5,75

Výsledky klíčových a excelentních členů odborného týmu dosažené v posledních 5 letech

Uvedené informace jsou doloženy v CV klíčových členů týmů i všech seniorských výzkumníků viz příloha č. 7 žádosti o podporu. Žebříčky jednotlivých pracovníků jsou obsaženy v kapitole č. 3 studie proveditelnosti.

4.3.9. Pořizovaná infrastruktura a vybavení, její potřebnost a využití

Pracoviště spolupracující v rámci tohoto VZ disponují moderním přístrojovým vybavením pořízeným z prostředků na podporu institucionálního výzkumu a dalších projektů.

FaF UK plánuje pořízení položek s celkovou předpokládanou hodnotou 5 900 665,- Kč vč. DPH.
Předpokládané ceny infrastruktury byly stanoveny na základě průzkumu trhu. Byli osloveni potenciální dodavatelé, kteří předložili cenové nabídky, cena byla stanovena na základě aritmetických průměrů, tak kde to bylo možné, (v případě software NIS Elements existuje pouze jeden unikátní dodavatel).

Název položky: **CO2 inkubátor**

Počet kusů položky: 2
Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 115 tis. Kč za 1 kus
Charakteristické vlastnosti: Jedná se o menší standartní buněčný inkubátor. Přístroj umožňuje kultivaci buněčných kultur v temperovaném a vlhkém prostředí za přítomnosti atmosféry s 5% CO2.
Účel pořizovaného vybavení: Přístroj umožní rozšířit kultivační kapacity o 30% ve skupině profesora Pávka. Kultivace buněčných modelů v současnosti naráží na vytížení současných dvou CO2 inkubátorů, což je důvodem častého omezení extenzivního testovaní v určitých fázích roku. Druhý přístroj bude sloužit podskupině prof. Vávrové k inkubaci vzorků biologických bariér a jejich modelů a významně tak rozšíří možnosti výzkumu biologických bariér.
Připravenost infrastruktury: Přístroj bude umístěn v laboratoři Katedry farmakologie a toxikologie FaF UK. Druhý přístroj bude umístěn v laboratoři 2123 ve Skin Barrier Research Group na FaF UK. Pro instalaci nejsou potřebné žádné stavební úpravy. Provozování přístroje není prostorově, technicky ani kapacitně náročné.

Název položky: **Počítač buněk s možností fluorescenční analýzy**

Počet kusů položky: 1
Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 251 tis. Kč

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Charakteristické vlastnosti: Pořizovanou investicí je přístroj pro počítání a jednoduchou analýzu buněk buněčných kultur pro jejich přesnější použití při experimentech. Přístroj je schopen analyzovat velikost částic a zobrazit histogram, dále je schopen fluorescenční analýzy pomocí 2 fluorescenčních filtrů a umožňuje i měření viability buněk.

Účel pořizovaného vybavení: Přístroj umožní přesné určení koncentrace buněk v suspenzi pro přesné nasazení počtu buněk na experimentální kultivační plata nebo do kultivačních láhví. Dále umožňuje vyloučit případné nekvalitní kultury z experimentů na základě zjištění viability buněk. Tím se zpřesní a zefektivní experimenty s buněčnými kulturami.

Připravenost infrastruktury: Přístroj bude umístěn v laboratoři buněčných kultur Katedry farmakologie a toxikologie FaF UK. Provozování přístroje není prostorově, technicky ani kapacitně náročné.

Připravenost infrastruktury: Pro počítání buněk je v současnosti používána mechanická metody Burkerovy komůrky, která se vkládá pod světelný mikroskop. Metoda je nepřesná a pracná.

Název položky: **Nová verze software NIS Element pro konfokální mikroskop Nikon s moduly Bundle Jobs a 3D Measurement**

Počet kusů položky: 1

Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 295 Kč

Charakteristické vlastnosti: Nová verze programu NIS Element umožní rozšířit aplikace stávající základní verze o nové moduly a aplikace. Nové moduly budou Bundle Jobs, umožňující plánování kroků při mikroskopické analýze, a modul 3D, umožňující ostřejší vizualizaci v 3D formátu.

Účel pořizovaného vybavení: Upgrade software umožní rozšířit a zpřesnit naše možnosti konfokální mikroskopie se současným přístrojem Nikon T200.Budeme schopni přesněji detekovat cytoplazmaticko-nukleární translokaci nukleárních receptorů, což je typický feno´men při jejich aktivaci potencionálním ligandem.

Připravenost infrastruktury: Upgrade software bude nainstalován na stávající počítač k základní verzi software NIS Elements, který řídí mikroskopii na konfokálním mikroskopu Nikon.

Připravenost infrastruktury: Laboratoř konfokální mikroskopie, počítač i konfokální mikroskop jsou připraveny na upgrade software.

Název položky: **Hmotnostní spektrometr typu trojitého kvadrupólu či Qtrap**

Počet kusů položky: 1

Plánovaná cena celkem s DPH (tis. Kč): 5 104 Kč

Charakteristické vlastnosti: Hmotnostní spektrometr, který ve spojení se stávajícím HPLC umožní detekci a kvantifikaci lipidů, lipidových analog i léčiv za (pato)fyziologických podmínek v biologických vzorcích. Přístroj bude navíc kromě skupiny VZ 3 intenzivně využíván také skupinou VZ 2 kardio-onkologie k charakterizaci nově připravovaných kardioprotektivních látek a inhibitorů topoizomerázy II.

Účel pořizovaného vybavení: Stanovení lipidů v biologických bariérách za fyziologických i patofyziologických podmínek je klíčovou metodou v navrhovaném projektu. Detekce lipidů je však vzhledem k jejich struktuře nemožná konvenčními postupy. V současné době využíváme HPLTC s denzitometrickou detekcí po oxidativní derivatizaci, což je metoda vhodná pro relativně vyšší koncentrace lipidů v biologických vzorcích a vyžadující velmi přesnou kalibrace, protože závislost odezvy na detektoru na koncentraci je polynomická, nikoliv lineární. Navrhovaný MS detektor by

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

obrovským způsobem zvýšil naše možnosti studia vlivu patologických jaterních stavů na biologické bariéry včetně kvantifikace lipidů v nižších koncentracích, kvantifikace jednotlivých podtříd lipidů, které jsme pomocí HPTLC nebyli schopni rozlišit, získání informace o profilech délek řetězců daných lipidů i objevu nových lipidů včetně jejich detailní charakterizace pomocí fragmentačních technik. Kromě studia lipidů bude přístroj sloužit k hodnocení struktury a čistoty nových potenciálních kardioprotektivních léčiv a inhibitorů různých isoforem topoizomerázy II, případně stanovení vybraných látek v biologickém materiálu ve skupině VZ2. Takový přístroj dosud nemáme k dispozici, pracovníci projektu však mají s tímto typem přístroje zkušenosti ze zahraničních stáží. Pořízení tohoto přístroje je nezbytné pro zdárné řešení navrhovaného projektu.

Připravenost infrastruktury: Přístroj bude umístěn v laboratoři na Katedře organické a bioorganické chemie na FaF UK (pravděpodobně v laboratoři 2123). Pro instalaci nejsou větší stavební úpravy potřebné (maximálně rozvody od generátoru dusíku). Vše potřebné pro provoz (pumpa, generátor dusíku, počítač a software) je součástí nabídky; HPLC sestava je k dispozici.

Tabulka 28 VZ 3 Indikátor 4.3.9.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 41 01 Počet rozšířených či modernizovaných výzkumných pracovišť	0,5
Indikátor 2 05 00 Počet výzkumných pracovníků, kteří pracují v modernizovaných výzkumných infrastrukturách	27,0

4.3.10. Literatura

Goldstein J et al. Liver Int. 2018 May 14. doi: 10.1111/liv.1388

Chalasani N et al. Hepatology 2018;67(1):328-357.

Jou J et al. Semin Liver Dis, 2008, 28, 370-9.

Machado M et al. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2006; 9, 637-42.

Olthof PB et al. Br J Surg. 2017;104(5):590-599.

Sepe V et al. Expert Opin Ther Pat. 2018 May;28(5):351-364.

Younossi ZM et al. Hepatology 2016;64:73-84.

Cermanova et al. Toxicol Appl Pharmacol. 2015;285(1):12-22

Dolezelova et al. World J Gastroenterol. 2017;23(43):7678-7692

Hirsova et al. Toxicology. 2013;303:9-15.

Prasnicka et al. Biochim Biophys Acta. 2017; 1862(12):1469-1480.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

4.4. VÝZKUMNÝ ZÁMĚR - PŘEDAPLIAKČNÍ VÝZKUM RACIONÁLNÍ FARMAKOTERAPIE VE STÁŘÍ - ROZVOJ A PRAKTICKÉ UPLATŇOVÁNÍ POZNATKŮ KLINICKÉ FARMACIE V GERIATRII

4.4.1. Abstrakt

Zatímco předchozí výzkumné týmy projektu InoMed studují nová léčiva a jejich účinnost a bezpečnost s využitím laboratorních metod, tato výzkumná skupina se zaměřuje (od r. 2001) na ověřování terapeutické hodnoty léčiv/lékových postupů u standardně indikovaných lékových režimů v reálné klinické praxi, a to specificky u geriatrických nemocných. Jedná se o inovativní oblast výzkumu, neboť léčiva a násobné lékové režimy zpravidla nebyly testovány v randomizovaných kontrolovaných studiích na reálných geriatrických subjektech (tj. na pacientech, kde se projevují procesy stárnutí a je přítomna častá polymorbidita a polyfarmakoterapie). Bezpečná a účinná farmakoterapie ve stáří proto vyžaduje respektování mnoha specifických, individualizovaných přístupů oproti standardním terapeutickým postupům doporučovaným v SPC (Summary Product Characteristics) a opírá se o výsledky menších, ryze geriatrických studií.

Výzkumné práce této skupiny využívají specifické poznatky geriatrické farmakoterapie, geriatrické farmakologie a klinické farmacie v geriatrii, oboru, který se zaměřuje na úpravy lékových režimů dle individuálních charakteristik pacienta a na maximalizaci účinnosti a minimalizaci rizik farmakoterapie. Zaměření výzkumných prací na geriatrickou populaci je dáno složitostí geriatrických nemocných a trendy celosvětového stárnutí populace, které poukazují na narůstající počet seniorů a vyšší potřebu věnovat pozornost právě individualizované geriatrické léčbě. Cílem tohoto VZ 4 je využít teoretickou bázi poznatků doplněnou o další rešerši studií pro vývoj klinických a statistických algoritmů a pro tvorbu 2 softwarových nástrojů (SW1 a SW2). Tyto SWs budou upozorňovat na problematické postupy lékové preskripce u geriatrických nemocných, zejména v oblastech týkajících se užití neindividualizovaných dávek a rizikových lékových režimů (software SW1). Budou zohledňovat všechny známé fyziologické, farmakologické a patologické změny provázejících stárnutí organismu, které významně ovlivňují přínos a riziko podávaných léčiv, a napomáhat řešit i specifické interakce lék-nemoc ve stáří (SW2), tedy interakce léčiv s onemocněními/syndromy a symptomy častými ve vyšším věku (demence, delíria, deprese, malnutrice, atd.), které mohou být navozeny a/nebo zhoršovány léky.

Tento VZ 4 zaměřený na předaplikační výzkum při vývoji SWs nástrojů bude mít při jejich dokončení a praktickém využití významný klinický, zdravotně-sociální a ekonomický dopad. Plánované SWs by měli být v budoucnosti využitelné v různých zdravotnických zařízeních (nemocnicích, ambulancích, ošetřovatelských a jiných zařízeních), mohou se uplatnit i v prospektivním farmakoepidemiologickém výzkumu. Měly by být doplňkem práce klinických farmaceutů a dalších klinických pracovníků při hodnocení vhodnosti/nevhodnosti podávaných lékových režimů seniorům podle jejich individuálních charakteristik. Cílem těchto snah je snížit polékové komplikace u geriatrických nemocných, zvýšit jejich kvalitu života a snížit náklady na zdravotní péči.

4.4.2. Současný stav poznání

Celosvětově narůstá zastoupení seniorů ve vyspělých i rozvojových zemích (v ČR z 13,8 % v r. 2004 na >30% v r. 2030). Až 46 % seniorů v různých prostředích zdravotní péče je vystaveno rizikové polyfarmakoterapii a 41 - 56 % má předepsáno alespoň jedno léčivo/lékový postup potenciálně nevhodný ve stáří (*Fialova et al., 2005; Fialova, 2007; Spinewine et al., 2012*). Senioři v současné době spotřebovávají více jak 1/3 všech

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

nákladů na léky, přičemž roční náklady na polékové reakce představují významnou ekonomickou zátěž a jsou 2-3x vyšší než přímé náklady na léky (v USA činí až 175 miliard $ ročně) (*Leendertse et al., 2011; Fialova et al., 2005*). I přesto, že především seniorům jsou indikovány násobné lékové režimy, nebyla dosud terapeutická hodnota léčiv (účinnost, bezpečnost) u polymorbidních geriatrických nemocných zpravidla testována v randomizovaných kontrolovaných studiích- tj. ve velkých multicentrických kontrolovaných studiích zahrnujících více jak 3000 subjektů. Takové studie nelze z pohledu přísných zahrnujících kritérií na reálných geriatrických subjektech z hlediska klinického, epidemiologického a statistického kvalitně provést (*Fialova and Onder, 2009*). Terapeutická hodnota léčiv u geriatrických nemocných je proto stanovována ze specificky geriatrických studií na menších populacích, zahrnujících reálné subjekty, u kterých se po uvedení léčiva na trh mohou projevovat (v důsledku procesů provázejících fyziologické i patologické změny stárnutí) zvláštní, specificky geriatrické nežádoucí účinky a polékové komplikace (např. kognitivní dysfunkce, pády, polékový pseudoparkinsonismus, atd.) (*The American Geriatric Society, 2015*).

Pro zvýšení kvality geriatrické preskripce byla vyvinuta různá národní kritéria expertních týmů v zemích západní Evropy, USA, Kanady a Austrálie, která jako první sumarizovala inovativní přístupy při volbě, dávkování a při kombinacích léčiv u geriatrických pacientů s častou polymorbiditou a polyfarmakoterapií, a to právě při zohlednění specifických změn provázejících fyziologické, farmakologické a patologické změny stárnutí organismu (*např. Fick et al., 2003; The American Geriatric Society, 2012 and 2015; Laroche et al., 2007; Gallagher et al., 2008; O´Mahony et al., 2015*). Tvorbě těchto nástrojů se věnuje v zahraniční spolupráci i naše výzkumná podskupina programu PROGRESS Q42 KSKF FaF UK pod názvem „Stárnutí a změna terapeutické hodnoty léků ve stáří“, „Aging and Changes in the Therapeutic Vaue of Drugs in the Aged“- dále jen „Výzkumná podskupina PROGRESS Q42“ (viz https://portal.faf.cuni.cz/Groups/Clinical-And-Social-Pharmacy/Research/Ageing-and-Changes-in-the-Therapeutic-Value-of-Med/).Kromě spolupracujících západoevropských zemí (Belgie, Irsko, Itálie) probíhá spolupráce i v zemích střední a východní Evropy (Estonsko, Litva, Polsko, Maďarsko, Slovenská republika, Srbsko a Chorvatsko), kde se český tým stal vedoucím týmem spolupráce v rámci EU COST Action IS1402, WG1b výzkumné skupiny pod názvem „Healthy clinical strategies for healthy ageing“.

Na národní úrovni byla ve spolupráci s panelem expertů z mnoha klinických oborů a za grantové podpory agentury IGA publikována v roce 2013 i expertní kritéria ČR pro epidemiologický a klinický výzkum (*Fialová et al., 2013a a Fialová et al., 2013b*). V současné době byl také v rámci druhé fáze projektu EU COST Action 1402 sumarizován na podkladě systematické literární rešerše mezinárodních expertních panelů i souhrn více jak 400 klinických doporučení pro individualizaci lékových režimů ve stáří (zatím nepublikováno).

Cílem tohoto záměru je navázat na předchozí výzkumné práce, dopracovat seznamy z mezinárodních kritérií o další specifika lékových postupů a z předpřipravených teoretických podkladů (po přidání nejčastějších parametrů fyziologických a patologických charakteristik stárnutí organismu, procesů významně ovlivňujících farmakokinetiku a farmakodynamiku léčiv ve stáří a dalších klinických parametrů) vytvořit dva komplexní softwarové nástroje (SW1 a SW2) k hodnocení kvality předepisovaných lékových režimů ve stáří. Tyto SW nástroje budou umožňovat po zadání lékového režimu identifikaci rizikových lékových postupů, návrhy úprav a individualizaci násobných lékových režimů u geriatrických nemocných. Budou hodnotit parametry stařecké křehkosti, základní funkční geriatrické testy, mobilitu a sarkopénii, parametry fyziologických, farmakologických a patologických změn provázejících stárnutí, renální a hepatální funkce pacienta i dehydrataci, nutriční stav a bezpečnost kombinovaného lékového režimu jako takovou při zohlednění známých multiinterakcí léků. Po posouzení všech těchto klinických parametrů budou SW nástroje upozorňovat na rizikové lékové postupy a specifika dávkování v geriatrickém věku, geriatrické interakce lék-

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

nemoc a případně i na další specifika geriatrické farmakoterapie v terénu polymorbidity a polyfarmakoterapie a doporučovat vhodnější přístupy.

V současné době bylo v rámci vytvářených SW programů využíváno pouze několik málo a velmi jednoduchých indexů/modelů, např. GerontoNet ADR Risk Score (*Onder et al, 2010*), BADRI model (Brighton Adverse Drug Reacions Risk Model) (*Tangiisuran et al., 2014*), STRIP algoritmus (Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing) (*Drenth-van Maanen et al., 2009*), Drug Burden Index (*Kouladjian et al., 2014*), Anticholinergic Burden Index (*Salahudeen and Nishtala, 2016*) a další. Tyto nástroje jsou postaveny převážně na sledování jednodušších, spíše epidemiologických rizik u specifických kohort geriatrických nemocných. Nejsou propojeny s hodnocením dalších individuálních charakteristik nemocného a s metodami komplexního geriatrického vyšetření pro posouzení skutečného rizika u konkrétního geriatrického pacienta podle jeho individuálních charakteristik. SW nástroje vyvíjené v tomto záměru budou kombinovat výše uvedené metodiky epidemiologické s metodikami klinickými, založenými na výsledcích škál komplexního funkčního geriatrického hodnocení a s nástroji farmakologickými (zahrnujícími např. hodnocení renálních funkcí, hepatálních funkcí, stanovení potenciálu lékového režimu ke klinicky významným metabolickým interakcím, atd.). Taková metodika tvorby SW nástrojů umožní směrovat jejich využití u komplexních geriatrických nemocných v individualizované léčbě. Jedná se o inovativní přístup, který dosud nebyl použit při vývoji terapeutických softwarů.

Dosavadní zkušenosti z mnoha klinických studií poukazují na skutečnost, že softwarové nástroje vyvinuté účelně (tj. vyvinuté tak, že je redukováno „over-alerting“, tj. zbytečná hlášení nevýznamných problémů) mohou významně napomoci klinickým pracovníkům a výzkumníkům v reálném odhadu terapeutické hodnoty lékového režimu a rizik farmakoterapie ve stáří (*Agrawal et al., 2009*). Umožňují lépe přizpůsobit léčbu konkrétního geriatrického pacienta a eliminovat její rizika. Studie současně poukazují na skutečnost, že ke správnému využití terapeutických SWs a k jejich pozitivnímu přínosu je třeba propojit úsilí i s edukací klinických pracovníků, jak správně SW nástroj využívat (*Petrovic et al., 2016*). V našem případě bude vhodné, pokud nástroj bude představen a používán zkušenými klinickými farmaceuty nebo klinickými pracovníky, kteří problémy identifikované s pomocí SWs dokáží správně interpretovat a uplatnit v klinickém rozhodování. Kombinace obou přístupů je nezbytná pro vysoce individualizovanou léčbu.

4.4.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu

Tento výzkumný záměr navazuje svým zaměřením na předchozí práce Výzkumné podskupiny PROGRESS Q42 a na zkušenosti výzkumného týmu s hodnocením terapeutické hodnoty léků a lékových kombinací díky zapojení do předchozích velkých evropských projektů. Jednalo se o projekty: ADHOC (AgeD in HOme Care, 5. rámcový program Evropské komise 2001-2005, hodnocení medikace u 2707 seniorů v domácí péči, 8 zemí účastnících se farmakoterapeutických analýz- Itálie, Česká republika, UK, Nizozemí, Francie, Island, Finsko, Dánsko), projekt SHELTER (Services and Health in the Elderly in Long-Term Care, 7. rámcový program Evropské komise, 2009-2016, analýzy farmakoterapie u 4156 seniorů v ošetřovatelských zařízeních, participující země: Izrael a 7 evropských zemí - Itálie, Česká republika, Nizozemí, Finsko, Francie, UK a Island) a iniciativu EU COST Action IS1402 WG1b „Healthy clinical strategies for healthy ageing“ (2015-2018, spolupráce výzkumných týmů z více jak 20 zemí v racionální geriatrické farmakoterapii). Ve všech výše uvedených projektech byla podporována multidisciplinární výzkumná spolupráce klinických farmaceutů a geriatrů v oblasti racionální geriatrické farmakoterapie a v projektech ADHOC a SHELTER byl sledován vliv výsledků komplexního geriatrického vyšetření na terapeutickou hodnotu (účinnost/bezpečnost) léčiv a

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

lékových postupů ve stáří. V současné době je řešen výzkumnou skupinou v mezinárodním měřítku i projekt EUROAGEISM H2020 (2017-2021), 7. výzkumný program pod názvem „Inappropriate prescribing and availability of medication management services in older patients in Europe" (viz https://portal.faf.cuni.cz/Research-Overview/Euroageism-project/). Tohoto projektu se společně s výzkumným týmem účastní i evropsky významné instituce jako WHO, Evropská komise, UNECE (United Nation Economic Commission of Europe) a AGE-platform Europe, se kterými bude dále rozvíjena spolupráce. Projekt EUROAGEISM H2020 ověřuje také kvalitu poskytovaných klinicko-farmaceutických služeb v evropských zemích a nevhodnou preskripci vysoce rizikových léčiv u geriatrických pacientů.

Úzká spolupráce týmu probíhá také na národní úrovni. Z českých institucí se jedná zejména o spolupráci s 1. Lékařskou fakultou Univerzity Karlovy (1. LF UK) a Akademií věd ČR (AV ČR). V rámci pracovní skupiny České lékařské společnosti a České farmaceutické společnosti J. E. Purkyně byla zahájena spolupráce klinických pracovníků (klinických farmaceutů a geriatrů v České republice), kteří potenciálně tvoří cílovou skupinu pro využití plánovaných SW nástrojů. Aktivní spolupráce je rozvíjena i s FN HK, Státním Ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) v Praze, Ústavem lékového průvodce Praha, 2. LF UK Praha a řadou dalších geriatrických a klinicko-farmaceutických pracovišť po celé České republice. Ve FN HK probíhá spolupráce zejména s prim. MUDr. B. Juraškovou, Ph.D. z Geriatrického oddělení III. Interní Gerontometabolické kliniky FN HK (vědecká sekretářka České geriatrické a gerontologické společnosti- ČGGS ČLS JEP), která se aktivně angažuje ve společné koordinaci pracovní skupiny Klinická farmacie v geriatrii za výbor ČGGS. Spolupráce v rámci FN HK a LF HK probíhá i s prof. MUDr. Zdeňkem Zadákem, vedoucím Výzkumného centra FN HK. Aktivity UCKF (Univerzitního vzdělávacího centra klinické farmacie) pod vedením vedoucí tohoto výzkumného záměru pomáhají rozvíjet interdisciplinární spolupráci lékařů a klinických farmaceutů a umožňují propojení výstupů akademické sféry s klinickou praxí, a to zejména s terénem klinických farmaceutů, praktických lékařů, geriatrů i s lékaři ostatních specializací. SW nástroje (po dokončení a uplatnění v klinickém výzkumu) umožní další podporu multidisciplinární spolupráce a budou pilotně testovány na spolupracujících výzkumných pracovištích v Hradci Králové, Brně a Praze. Výzkumný záměr svými výstupy doplňuje moderní úsilí v oblasti klinické farmacie v geriatrii a v oblasti předepisování potenciálně nevhodných kombinovaných lékových režimů seniorům.

Všechna dosud provedená hodnocení v národních i nadnárodních podmínkách poukazují na skutečnost, že léková schémata nejsou u seniorů předepisována bezpečně a je možné léčbu lépe individualizovat až u 69-80 % geriatrických nemocných (Spinewine et al., 2009). Dlouhodobé aktivity rozvíjené naším výzkumným týmem dospěly do fáze a snahy zúročit získané poznatky v předchozích národních a mezinárodních projektech v tomto VZ 4 vývojem výše uvedených softwarových nástrojů pro geriatrickou praxi. Dosavadní výzkumné zkušenosti pomohou řešení VZ v této předaplikační fázi.

4.4.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky

Tento VZ je cílen na vývoj terapeutických softwarů, které mají umožnit snadnější rozhodování o individualizované terapii v klinické praxi. SW nástroje budou moci být využity i k výzkumným účelům. Unikátní charakteristikou vyvíjených SW nástrojů bude zahrnutí komplexních a specifických hodnotících geriatrických škál pro posouzení klinického stavu geriatrického pacienta, jejich propojení s algoritmy hodnotícími rizikovost medikace s pomocí farmakologických charakteristik i zahrnutí indexů a modelů analyzujících rizikovost multimedikace (komplexních lékových režimů) s ohledem na procesy provázející stárnutí organismu. V hodnocení formou algoritmů budou zahrnuty při vývoji těchto SWs nástrojů i parametry stařecké křehkosti,

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

základní funkční geriatrické testy, vyšetření nutrice, mobility a sarkopénie, parametry fyziologických, farmakologických a patologických změn provázejících stárnutí organismu, renální a hepatální funkce pacienta, ale i interakční škály hodnocení bezpečnosti kombinovaných lékových režimů. Tímto zpracováním se bude jednat o unikátní nástroje v národním a mezinárodním měřítku, které mají velký potenciál k budoucímu uplatnění v klinické praxi a v multicentrických výzkumných projektech.

Vyvíjené SW nástroje budou pokrývat při klinickém hodnocení a predikci lékových rizik zejména dvě hlavní oblasti racionality lékové preskripce ve stáří. Bude se jednat v případě prvního softwarového nástroje SW1 o software určený ke specifickému zhodnocení nevhodné volby léčiv a dávkovacích režimů u seniorů (při zohlednění stařecké křehkosti, fyziologických, patologických a farmakologických změn provázejících stárnutí, polymorbidity a polyfarmakoterapie a dalších faktorů) a v případě SW2 o software, který bude zaměřen zejména na hodnocení rizikových interakcí lék-nemoc ve stáří, vedoucích často ke geriatrickým symptomům a syndromům, jež nebývají rozpoznány jako polékové reakce a jsou chybně diagnostikovány a léčeny jako nová onemocnění. Oba SWs po skončení projektu, finalizaci nástrojů a zajištění ochrany duševního vlastnictví budou moci být po dokončení prací a validaci v následné aplikační studii v navazujícím projektu využívány jako aplikovaný nástroj v klinické praxi, popř. i v národním a mezinárodním výzkumu. SWs umožní identifikaci negeriatrických postupů, časné plánování specificky geriatrických doporučení v individualizované léčbě a prevenci polékových komplikací. Usnadní práci klinických farmaceutů a dalších klinických pracovníků při hodnocení a úpravách lékových režimů u geriatrických nemocných. Budou aplikovatelné v různých prostředích zdravotní péče- v domácí péči, v ošetřovatelských zařízeních, v hospitalizaci (mimo ryze akutní stavy např. na JIP) a umožní generování dalších zpětnovazebných údajů, kvantitativních (k farmakoepidemiologickým výstupům a srovnáním) i kvalitativních údajů (ke zvyšování kvality zdravotní péče i ke zpětnovazebnému zvyšování kvality vlasních SWs nástrojů).

Cíle výzkumného záměru VZ 4:

Hlavními cíli tohoto výzkumného záměru jsou:

Cíl I: Tvorba SW nástroje 1 (SW1) umožňujícího identifikaci nevhodné volby léčiva a nevhodného dávkování léčiv u geriatrických nemocných (při zohlednění všech známých komplexních faktorů ovlivňujících terapeutickou hodnotu léků ve stáří)

Cíl II: Validační studie klinických škál komplexního geriatrického vyšetření, hodnotící zdravotní stav geriatrických nemocných ve vztahu k rizikům užívaných léků/lékových režimů (tato validační studie musí být provedena pro zahrnutí klinických škál do algoritmů řešení SW nástrojů ve vztahu k hodnocení rizikovosti kombinovaných lékových režimů ve stáří. Propojení komplexního geriatrického vyšetření formou geriatrických škál s hodnocením účinnosti a bezpečnosti multimedikace je kromě jiných oblastí významným inovativním prvkem obou SWs nástrojů na národní i mezinárodní úrovni)

Cíl III: Tvorba SW nástroje 2 (SW2) umožňujícího identifikaci rizikových interakcí lék-nemoc ve stáří s ohledem na časté geriatrické symptomy a syndromy, se zahrnutím algoritmů multiinterakcí léčiv (při tvrobě tohoto SW nástroje, který bude kompatibilní s SW1, budou kromě interakcí lék-nemoc a multiinterakcí zohledněny obdobně jako u SW1 všechny známé komplexních faktory ovlivňujících terapeutickou hodnotu léků ve stáří)

Harmonogram výzkumných aktivit: Harmonogram výzkumné aktivity tvoří Přílohu č. 2 studie proveditelnosti

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

<u>Cíl I:</u> Tvorba SW1 umožňujícího identifikaci nevhodné volby léčiva a nevhodného dávkování léčiv u geriatrických nemocných

I/ Zpracování literární rešerše A a B k vývoji SW 1

V rámci práce Výzkumné podskupiny programu PROGRESS Q42 byly již vypracovány některé souhrnné nástroje hodnocení kvality lékové preskripce uvádějící riziková léčiva a dávkovací schémata dosud identifikovaná expertními týmy v různých zemích světa do konce r. 2015 a publikovaná v zahraničních impaktovaných nebo recenzovaných časopisech. Tato literární rešerše bude aktualizována o roky 2016 - 2019 (viz literární řešerše A v časovém harmonogramu prací) a doplněna o výsledky řešerše samostatných klinických studií, a to randomizovaných kontrolovaných studiích i dalších kontrolovaných geriatrických studií, které budou uvádět léčiva nevhodná/riziková u seniorů nebo riziková dávkovací schémata (viz literární řešerše B v časovém harmonogramu prací).

Výzkumná skupina má významné zkušenosti se systematickým postupem při zpracování literárních řešerší. Má k dispozici velmi kvalitní výzkumné databáze, s jejichž pomocí lze klinické rešerše vypracovávat, a to např. OvidSP (http://gateway.ovid.com/, zahrnující databáze Journals@Ovid - několik set lékařských časopisů s plnotextovými odkazy), časopis Nature, Ovid Medline (biomedicínskou bibliografickou databázi Národní lékařské knihovny USA), EBM Reviews (kolekci databází zaměřených na Evidence-Based Medicine (medicínu založenou na důkazech), Embase (Excerpta Medica Database- bibliografickou databázi zaměřenou na biomedicínu a farmakologii), dále databáze UpToDate® ((http://www.uptodate.com/- lékařský faktografický informační zdroj na podporu klinických rozhodování, obsahující doporučení založená na důkazech, zahrnuje i databázi léčiv a jejich interakcí Lexicomp®, Micromedex®(http://www.micromedexsolutions.com- poskytuje mnoho databází z oblasti zdravotnictví, farmacie a toxikologie, jako např. DRUGDEX®, Physicians' Desk Reference®, USP DI®, Martindale, POISINDEX® a další, databáze PubMed, Scopus, Web of Science, EBSCO, Science Direct, Proquest a další. Řešeršní práce budou prováděny postgraduálními studenty pod vedením a kontrolou postdoc výzkumnice a vedoucí VZ4.

<u>Výstupy:</u> Závěry literární řešerše A a B budou zpracovány do souhrnných tabulek, které budou v dalších kroku (II.) sloužit k přípravě klinických a statistických algoritmů pro vývoj SW1. Tyto tabulky budou obsahovat: 1/ seznamy nevhodných léčiv a nevhodných dávkovacích režimů ve stáří, 2/ faktory zvyšující nebo snižující rizikovost konkrétních léčiv/dávkovacích postupů, 3/ parametry, kterými lze míru rizikovosti jednotlivých lékových postupů monitorovat a 4/ návrhy bezpečnějších alternativ léčby. Ze závěrů rešeršních prací bude zpracován minimálně 1 review článek do zahraničního impaktovaného časopisu (milník 1).

II/ Definice klinických a statistických algoritmů pro SW1

Vedoucí a postdoc VZ4 budou odpovědné za definice klinických algoritmů pro vývoj SW1, statistička projektu za vývoj matematických a statistických algoritmů pro SW1, které budou moci být zapracovány vývojáři SW.

Tyto algoritmy se budou týkat:

IIa/ Parametrů, podle kterých lze stanovovat přístupy individualizované léčby:

např. parametrů renální clearance s pomocí všech tří nejběžněji užívaných výpočtů/metod, jakými jsou: CKD-epi (Levey et al., 2009), MDRD rovnice (Levey et al., 1999) a Cocroft-Gault vzorec (Cockcroft and Gault, 1976); k hodnocení insuficience jaterní eliminace bude užito „Child-Turcotte-Pugh“ skóre (CTP skóre) (Cholongitas

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

E. et al., 2005), což je jednoduché klasifikační schéma, které rozděluje pacienty se sníženou jaterní eliminací do 3 tříd podle 2 klinických příznaků a výsledků 3 běžně dostupných laboratorních vyšetření, obdobně budou využity rovnice a klinické přístupy pro individualizaci lékových schémat u pacientů s obezitou a malnutricí, sarkopénií, apod.

IIb/ Klinických hodnocení funkčních charakteristik geriatrického pacienta

např. škál deprese- zde bude využita „Yesavageho Geriatrická škála deprese GDS- Geriatric Depression Scale“ (Yesavage, 1988) a „Burowova Depression Rating Scale- DRS“ (Burows et al., 2000); využity budou i škály k hodnocení kognitivních funkcí u geriatrických nemocných: nejčastěji „MMSE- Mini-Mental State Examination“ (Folstein, 1975) a Morisova „CPS- Cognitive Performal Scale“ (Morris et al., 1994), apod. Dále bude použita Bathelové „škála aktivit denního života“ (Collin et al., 1988) nebo „Morisova krátká škála ADL (aktivit denního života)“ a „Hierarchická škála instrumentálních aktivit denního života (IADLh)“ (Morris et al., 1999), i další klinické škály k hodnocení sarkopénie, stařecké křehkosti, mobility, atd.

Výběr škál, které je třeba pro vývoj SWs podrobit validačnímu hodnocení, byl zpracován do dotazníku pro prospektivní hodnocení geriatrických nemocných v geriatrické ambulanci III. Interní Gerontometabolické kliniky FN HK. Tyto škály budou podrobeny validační klinické studii v letech 2019-2020 (viz časový harmonogram prací). Vytvořené algoritmy geriatrických škál budou ještě dále upřesněny podle výsledků validační klinické studie (po jejím dokončení a zhodnocení) a poté finalizovány klinickými výzkumníky a statističkou projektu a předány vývojářům k vývoji softwarových nástrojů.

Výstupy: Výstupem prací bude SW1 využitelný v dalším aplikovaném výzkumu. Výstupem prací tohoto kroku budou i klíčové definice klinických, matematických a statistických algoritmů pro vývoj SW1, publikace v zahraničním impaktovaném časopise týkající se SW1 a projektová dokumentace ochrany duševního vlastnictví technického řešení klinických, matematických a statistických algoritmů formou užitného vzoru (viz text k ochraně duševního vlastnictví níže, který objasňuje, že ochranu duševního vlastnictví nelze vztahovat na SWs jako takové, ale na technické řešení klinických, matematických a statistických algoritmů) .

<u>Cíl II:</u> Validační studie klinických škál hodnotících zdravotní stav geriatrických nemocných ve vztahu k rizikům užívaných léků/lékových režimů

Během prvního čtvrtletí r. 2019 proběhne příprava validační studie vybraných klinických škál formou dotazníku (viz příloha č. 14 Studie proveditelnosti) v Geriatrické ambulanci III. Interní Gerontometabolické kliniky FN HK pod vedením MUDr. B. Juraškové, Ph.D. Výzkumný nástroj a další potřebné dokumenty (informovaný souhlas respektující pravidla GDPR, informace pro pacienta, popis studie a dotazník ke komplexnímu geriatrickému vyšetření) byly již schváleny v červnu 2018 Etickou komisí FN HK a jsou součástí dokumentace tohoto VZ. Pokud by byly dokumenty ještě upřesňovány nebo doplňovány, proběhne nové schválení etickou komisí před zahájením klinického sběru dat.

Sběr dat v geriatrické ambulanci bude obsahovat vyšetření formou standardizovaných klinických geriatrických škál, údaje o provedených laboratorních testech, chronických diagnózách, komplexní údaje o medikaci pacienta a symptomatologii (viz dotazník studie) a bude realizován v období od 2. čtvrtletí r. 2019 do konce r. 2020. Počet registrovaných seniorů v ambulanci je více než 500. Za účelem validace geriatrických škál bude vyšetřeno 300 nemocných. Sběr dat bude probíhat anonymizovaně, tj. pouze klinickými pracovníky nemocnice- MUDr. Juraškovou B., PhD. a její výzkumnou sestrou Gabrielou Hofmanovou, která bude provádět dokumentaci pacientů a jejich objednávání na vyšetření. Další členové týmu (výzkumníci FaF UK -

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

vedoucí VZ, postdoc výzkumnice a studenti DSP) budou zacházet pouze s anonymizovanými protokoly a daty. Práce na zadávání dat do databáze, čištění dat a jednoduchých analýzách budou prováděny postgraduálními studenty na chráněných výzkumných počítačích, pořízených za účelem tohoto výzkumného záměru. Statističkou VZ4 budou poté provedeny analýzy validační studie, jejíž výsledky napomohou upřesnění algoritmů klinických, matematických a statistických u klinických škál užívaných k vývoji obou SWs.

Ze vzniklé databáze klinických dat validační studie budou moci být analyzovány i další asociace mezi klinickým stavem pacientů a užívanou multimedikací, které mohou být předmětem dalších výstupů postgraduálních studentů formou zahraničních publikací. Práce studentů budou probíhat pod vedením vedoucí VZ 4 a postdoc výzkumnice. Konzultacemi na tvorbě publikací bude přispívat ve 3. a 4. roce řešení projektu také prof. Zadák, vedoucí Výzkumného centra FN HK.

Výstupy: Výstupem prací v této fázi budou výsledky validační studie a upřesnění klinických, matematických a statistických algoritmů geriatrických škál, které budou využitypro oba SWs. Výsledky validační studie budou samozřejmě součástí milníků 3, 4 a konečného „milníku FIN“, tedy dokumentace zpracovávané na ochranu duševního vlastnictví, podávané formou užitného vzoru- viz níže.

***Cíl III:* Tvorba SW nástroje 2 (SW2) umožňujícího identifikaci rizikových interakcí lék-nemoc ve stáří s ohledem na časté geriatrické symptomy a syndromy, zahrnutí algoritmů multiinterakcí léčiv**

Obecný postup literární rešerše bude probíhat obdobný způsobem jako v Cíli I. tohoto VZ 4 s tím rozdílem, že v této části bude vypracována literární rešerše ve třech oblastech:

literární řešerše C týkající se explicitních expertních kritérií věnovaných interakcím lék-nemoc ve stáří, která byla publikována v zahraničních impaktovaných nebo recenzovaných časopisech do r. 2019

literární rešerše D, ve které budou zpracovány další evidence z typicky geriatrických studií (randomizovaných kontrolovaných nebo jiných větších i menších kontrolovaných geriatrických studií) popisujících rizikové interakce lék-nemoc nebo specifické kontraindikace potenciálně nevhodných léčiv ve stáří s ohledem na časté geriatrické symptomy a syndromy a literární rešerše E, která souhrnně zpracuje studie a modely zabývající se hodnocením rizikového potenciálu kombinovaných lékových režimů ve stáří. Budou hledány algoritmy hodnocení multiinterakcí léků obdobné algoritmům, jakými jsou např. Drug Burden Index (*Kouladjian et al., 2014*), Anticholinergic Burden Index (Salahudeen and Nishtala, 2016) a další. Bude použit i námi vyvíjený model metabolických lékových interakcí v kombinovaným lékových režimech, zpracovávaný v rámci výzkumných prací na grantu GAUK No 95/2001 (2001-2003) „Interactions on isoforms CYP450- key for the evaluation of risks of pharmacotherapy in the old age”.

Obdobně jako v cíli I. budou i zde vypracovány souhrny rešerší a poté převedeny do klinických, matematických a statistických algoritmů pro vývoj SW2. Následně budou vývojáři zapracovány tyto klíčové algoritmy do SWs.

Vývoj obou SWs nástrojů bude v posledním roce řešení projektu realizován vývojáři SWs formou „outsourcingu“. Půjde o standardí zapracování vyvinutých klinických/matematických a statistických algoritmů do SWs nástrojů. Výzkumná skupina má k dipozici kvalitní vývojáře, se kterými spolupracovala již např. na předchozím grantu GAUK No 95/2001 (2001-2003), kteří jsou schopni provedení SWs nástrojů formou služeb kvalitně zajistit.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Výstupy: Výstupem prací budou přehledné tabulky zpracovávající výsledky literární rešerše C-E a minimálně jedna zahraniční impaktovaná publikace věnovaná výstupům jedné z uvedených rešerší (viz publikace č. 3, milník 3). Výstupem budou i definované klinické, matematické a statistické algoritmy, které budou součástí dokumentace zpracovávané pro ochranu duševního vlastnictví SWs formou užitného vzoru (milník FIN) a publikace o existenci a terapeutickém využití SW2 (milník 4). Výstupem bude i SW2 využitelný v dalším aplikovaném výzkumu.

Průběžné práce na dokumentech pro ochranu duševního vlastnictví nástrojů SW1 a 2 mohou být zahájeny kdykoliv od zahájení prací souvisejících s vývojem klinických, matematických a statistických algoritmů a technickým řešením SWs. Výstupem těchto prací bude dokumentace k podání ochrany duševního vlastnictví minimálně formou užitného vzoru.

Výstupem celého VZ 4 budou ke konci projektu:

- min. 2 přehledové publikace v zahraničních impaktovaných časopisech týkající se výstupů rešeršních prací (milníky 1 a 3)
- min. 2 publikace týkající se existence a možného využití SW1 a SW2 (milníky 2 a 4)
- dokumentace týkající se ochrany duševního vlastnictví SWs formou užitného vzoru (milník FIN)
- vyvinuté SWs nástroje (SW1 a SW2)

Tento VZ4 v konečných výstupech dále podpoří (po aplikaci SWs do klinické praxe) :

- vyšší individualizaci kombinovaných lékových režimů u seniorů v různých stupních stařecké křehkosti a s různými individuálními charakteristikami. Vyšší kvalitu života seniorů, snížení polékových komplikací a snížení zdravotních nákladů

- rozvoj racionální geriatrické farmakoterapie, klinické farmacie v geriatrii a interdisciplnární spolupráce lékařů a farmaceutů při spolupráci nad využitím softwarových nástrojů v různých prostředích zdravotní péče

- propojení individualizované léčby se zpětnovazebným sledováním a zvyšováním kvality lékové preskripce ve zdravotnických zařízeních, která budou SWs využívat. Propojení výzkumných cílů s klinickými a praktickými cíli v budoucích návazných národních a mezinárodních projektech.

Eliminace rizik ve VZ 4

Vyřešena je zastupitelnost jednotlivých členů týmu v případě pracovního výpadku, a to jak vedoucí VZ4 (bude v případě neočekávané pracovní neschopnosti zastoupena zástupkyní projektu MUDr. Juraškovou, PhD. v řízení prací skupiny a kolegy z Výzkumné skupiny PROGRESS Q42 v zajištění obsahové odborné náplně prací dle rozdělení rolí). Chod projektu je zajištěn i v případě výpadku výzkumnic z FN HK, které - za podpory ředitele FN HK a přednosty III. Interní Gerontometabolické kliniky prof. Bláhy, by byly nahrazeny zastupujícími kolegy lékaři v Geriatrické ambulanci. Katedra sociální a klinické farmacie disponuje dostatečným počtem postgraduálních studentů, kteří mohou nahradit studenty stávající, opět v případě pracovního výpadku. Statistička projektu je velmi zkušenou pracovnicí AV ČR, která s Výzkumnou skupinou programu PROGRESS Q42 dlouhodobě spolupracuje. V případně pracovního výpadku může být nahrazena dalšími kolegy z jejího týmu AV ČR. Dle nastavení projektu ve spolupráci s projektovou podporou budou SWs nástroje zpracovávány externími vývojáři. Také v tomto případě existuje náhrada za tyto zkušené pracovníky při jejich pracovní neschopnosti v rámci jejich vývojářských týmů. Vzorek 300 geriatrických nemocných pro validační studii bude

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

bezproblémově zajištěn Geriatrickou ambulancí FN HK, jelikož počet registrovaných v této ambulanci přesahuje 500 pacientů a výzkumnou kapacitu mohou doplnit i jiné ambulance III. Interní Gerontometabolické kliniky.

Tabulka 29 VZ 4 Indikátor 4.4.4.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 02 11 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	5
Indikátor 2 02 16 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	2*
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0

** Celkový počet publikací VZ 4 = 4 (z toho 2 publikace se zahraničním spoluautorstvím).*

4.4.5. Experimentální ověření možného praktického uplatnění výzkumných výsledků včetně ošetření duševního vlastnictví

S ohledem na postup v harmonogramu výzkumného záměru bude zpracován model komercializace a možností ochrany duševního vlastnictví, který bude cílen na realizaci užitného vzoru (podle stupně dokončení prací může být současně zahájeno mezinárodní řízení za účelem vynálezu). Ochrana autorských práv bude primárně vztahována na „technické řešení hodnocení bezpečnosti multimedikace u seniorů“, jelikož SWs jako takové v evropských podmínkách nepodléhají zatím ochraně patentové ani ochraně formou užitného vzoru.

Dle doporučení patentového zástupce a v referenci na aktuální článek o patentování SWs v Evropě a USA na právním webovém portálu PravoIt.cz (viz http://www.pravoit.cz/novinka/softwarove-patenty-v-eu) je třeba uvést, že v evropských podmínkách nebývají patentovány SW jako takové z mnoha důvodů. Všechny SW v Evropě jsou automaticky chráněny v režimu autorskoprávních předpisů, shodně jako literární autorská díla a tento přístup je zakotven ve Směrnici č. 2009/24/ES o právní ochraně počítačových programů. Předmětem ochrany je vždy vyjádření programu v jakékoliv formě (zejména ve formě zdrojového kódu) a duševní vklad autora spadá pod ochranu autorského zákona zák. č. 121/2000 Sb., autorský zákon, v § 2 a § 65. V praxi je ale tuto autorskoprávní ochranu nutno chápat jako ochranu proti kopírování programů a proti jejich distribuci mezi neoprávněné uživatele, nikoliv jako ochranu proti podobnému programu vytvořenému vlastní tvůrčí činností jiného autora. Z tohoto důvodu budou pro vyvíjené postupy „hodnocení bezpečnosti multimedikace u komplexních geriatrických pacientů“ hledány i další cesty ochrany duševního vlastnictví, a to užitným vzorem (případně formou patentu pro „nové technické řešení problému“).

Výzkumný tým je tedy připraven podat žádost o ochranu duševního vlastnictví formou užitného vzoru na inovativní technické řešení „hodnocení rizikovosti multimedikace ve stáří“ (na jehož podkladě budou SWs nástroje vyvíjeny). Ochrana duševního vlastnictví formou „užitného vzoru“ bude realizována jistě, v

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

pokročilejší fázi bude možné případně uvažovat o zahájení mezinárodního průzkumu za účelem „vynálezu realizovaného počítačem“.

Vytvořené SW nástroje bude nutné po skončení projektu samozřejmě dále pilotovat (tj. ověřit jejich funkčnost) v multicentrické farmakoepidemiologické studii na min. 300 subjektech v min. 3 regionálně odlišných centrech (celkem 3 x 300 subjektů) a klinicky validovat, aby byly připraveny pro aplikační fázi a klinické využití. Multicentrická validační studie musí být ale předmětem navazujícího projektu v aplikovaném výzkumu, do kterého by mohli být zapojeni kliničtí farmaceuti v multidisciplinární spolupráci s ošetřujícími lékaři a dalšími klinickými pracovníky v ČR. Touto následnou studií by SW nástroje měly být validovány v širším měřítku na národní úrovni.

Tabulka 30 VZ 4 Indikátor 4.4.5.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 20 11 Mezinárodní patentové přihlášky (PCT) vytvořené podpořenými subjekty	0
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	Užitný vzor (minimálně 1 podaná žádost)
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	0

4.4.6. Analýza potenciálu praktického uplatnění výzkumných výsledků

NEREALIZUJEME

Tabulka 31 VZ 4 Indikátor 4.4.6.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: nejčastější formou bude vlastní analýza, součástí může být například vyjádření zájmu formou „Letter of Interest“.Letter of Interest“. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	nerelevantní
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	nerelevantní

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

4.4.7. Navázání a rozvoj spolupráce mezi výzkumnými týmy a aplikační sférou (včetně zahraničních subjektů) za účelem získání podnětů pro další rozvoj a experimentální ověření výzkumných záměrů

Navázání a rozvoj spolupráce mezi výzkumným týmem a aplikační sférou (včetně zahraničních subjektů) bude probíhat prostřednictvím individuálních a skupinových konzultací, workshopů, výzkumných setkání či spolupráce na navazujících projektech s dlouhodobými partnery z aplikační sféry – viz výše běžící aktivity EU COST Action IS1402, projekt EUROAGEISM H2020 a nově zahajovaná spolupráce s UNECE (United Nation Economic Commission of Europe), WHO (World Health Organisation) a AGE Platform Europe (nezisková evropská organizace sdružující seniorské organizace). V tomto případě se jedná o jiné typy subjektů než soukromé podniky. Uplatnění SW nástrojů bude podpořeno i hledáním nových partnerství ve zdravotnických zařízeních spolupracujících s UCKF (Univerzitním vzdělávacím centrem klinické farmacie FaF UK), které patří k potenciálním příjemcům vyvíjených softwarových nástrojů. Další soukromé podniky se zájmem o zakoupení licence na dokončené a patentované softwarové nástroje budou cíleně hledány s pomocí odborných workshopů, spojených s networkingovými aktivitami.

Velký význam pro kvalitní řešení projektu bude mít i stáž postdoc výzkumnice VZ 4 Mgr. T. Belkiny, Ph.D., která by měla být realizována na některém ze spolupracujících pracovišť s významnými zkušenostmi s vývojem a užitím terapeutických softwarů. V tomto pohledu patří k nejvýznamnějším pracovištím „University of Sydney and Kolling Institute“ v Sydney v Austrálii (spolupracovnice: Dr. Sarah N. Hilmer a Dr. Danijela Gnjidic) a „University College in Cork“ v Irsku (spolupracovníci: Dr. O´Mahony a Dr. S. Byrne). S odborníky z těchto pracovišť vedoucí výzkumného záměru již navázala spolupráci, jak v rámci mezinárodních kongresů, tak ve společné publikaci s Dr. Byrnem (Spinewine et al., 2009). Stáž výzkumné pracovnice bude plánována nejlépe v jednom z těchto center a významně napomůže dokončení statistických algoritmů pro vývoj SWs nástrojů. Tato zahraniční stáž bude plánována jako dlouhodobá, v délce min. 2 měsíce. Prostřednictvím stáže bude prohloubena i spolupráce se zahraniční univerzitou a výzkumnými organizacemi v oblasti geriatrické farmakoepidemiologie a racionální geriatrické farmakoterapie.

V tomto VZ se jedná o výzkum v předaplikační fázi s významným potenciálem generovat podstatné aplikované výstupy v návazném výzkumu. Praktická uplatnění SWs budou cílena jak na klinické, tak na výzkumné využití. Předpokládá se výzkumné využití SWs na národní úrovni, popř. jejich budoucí rozpracování do aj. verzí a uplatnění ve spolupráci s konsorciem evropského projektu EUROAGEISM (2017-2022) a jeho partnery (Age platform Europe, WHO, Evropskou komisí) v dalších, nově podávaných evropských projektech. Na národní úrovni plánujeme dále rozvíjet spolupráci s Českou farmaceutickou společností a Českou geriatrickou a gerontologickou společností České lékařské společností J.E. Purkyně, s Univerzitním vzdělávacím centrem klinické farmacie, praktickými pracovišti po celé ČR (nyní již zapojenými do spolupráce v rámci pracovní skupiny Klinická farmacie v geriatrii, vytvořené pod Sekcí klinické farmacie ČFS ČLS JEP) a s dalšími subjekty.

VZ 4 má významný výzkumný, zdravotně-klinický a socio-ekonomický význam při následném využití vyvíjených SWs v aplikovaném výzkumu, a to v podpoře zdraví geriatrické populace, v časné prevenci polékových komplikací, snížení nákladů na polékové reakce a ve zvýšení kvality života seniorů. Vzhledem k tomu, že zastoupení geriatrických pacientů v evropských zemích neustále narůstá, mohou být budoucí pozitivní dopady plánovaných SWs nástrojů do klinické praxe a výzkumu významné. Výše zmíněné dokládá i zájem firmy EDUKAFARM, která jako zástupce aplikační sféry, vyjádřila zájem o VZ, formou Letter of Support (viz příloha č. 10 studie proveditelnosti).

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tabulka 32 VZ 4 Indikátor 4.4.7.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: nejčastější formou bude navázání spolupráce, deklarované například na základě Memoranda o porozumění či jiného adekvátního smluvního vztahu. Dále jsou výstupem například organizace společných seminářů, stáže, twinning, (včetně zahraničních subjektů), publikace výzkumných výsledků ve spolupráci s aplikační sférou.twinning, (včetně zahraničních subjektů), publikace výzkumných výsledků ve spolupráci s aplikační sférou. (uveďte název, stručný popis a plánovanou cílovou hodnotu)	- 1 MoU - 1 výzkumná stáž
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů.	nerelevantní

4.4.8. Výzkumný tým

Složení týmu, role, výzkumné aktivity a harmonogram náboru

Výzkumný tým tohoto VZ 4 bude veden PharmDr. Danielou Fialovou, PhD., která je zároveň vedoucí Výzkumné podskupiny PROGRESS Q42 (viz výše). Její zástupkyní bude MUDr. Božena Jurašková, Ph.D., která je vedoucí lékařkou Geriatrické ambulance III. Interní Gerontometabolické kliniky FN HK a Vědeckou sekretářkou České geriatrické a gerontologické společnosti ČLS JEP. Jako seniorská výzkumnice bude do projektu zapojena výší 0,15 úvazku (DPP) i spolupracující statistička projektu z AV ČR, RNDr. Jindra Reissigová, PhD. Dále na projektu bude spolupracovat postdoc výzkumnice Mgr. Tatiana Belkina, Ph.D. a 3 postgraduální studenti, jejich zaměření doktorského studia přímo souvisí s výzkumnými cíli realizovanými tímto VZ 4. Do výzkumného záměru bude zapojena i jedna pomocná výzkumná pracovnice z FN HK, a to výzkumná sestra z Geriatrické ambulance III. Interní Gerontometabolické kliniky FN HK paní Gabriela Hofmanová. Do VZ 4 bude patřit i prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc., vedoucí Výzkumného centra FN HK, který bude přispívat jako konzultant v publikační fázi projektu po dobu posledních 2 let. Vývoje SWs budou ve finální fázi projektu (v posledním roce řešení projektu) realizovány jako služby formou „outsourcing“ (viz výše). Podrobné životopisy seniorských výzkumníků a stručný životopis juniorského výzkumníka jsou přiloženy jako Příloha č. 7 a č. 19 žádosti o podporu.

Vedoucí VZ 4 PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D. – Senior researcher VZ/FaF UK**, 0,2 FTE** úvazek po celou dobu řešení VZ 4 (citační ohlasy dle WoS/Scopus = 1087/1140, H-index 15/17).

- vedoucí Výzkumné podskupiny programu PROGRESS Q42, vedoucí WG1b EU COST Action IS1402 (2015-2018), FIP7 programu projektu EUROAGEISM H2020 a Univerzitního vzdělávacího centra klinické farmacie FaF UK
- expert v oblasti klinické farmacie v geriatrii, rizik farmakoterapie ve stáří (léků a kombinovaných lékových režimů u seniorů), expert v oblasti racionální geriatrické farmakoterapie a geriatrické farmakoepidemiologie
- jako vedoucí týmu bude odpovídat za řízení týmu, plnění výzkumných prací, naplnění rolí dalších výzkumníků v tomto týmu, zodpovídá za účelné využití finančních prostředků dle zadávací dokumentace projektu, za rozvoj národní a mezinárodní spolupráce, prezentaci

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

výzkumné skupiny na odborných národních a mezinárodních fórech, účast na koordinačních schůzkách seniorských výzkumníků a výzkumného týmu projektu za tento VZ 4

- bude odpovídat za vysokou odbornou úroveň výzkumných výstupů, za nastavení odborného (klinického) knowhow tvorby softwarových nástrojů SW1 a SW2, návrh klinických, farmakologických a lékových algoritmů pro tvorbu softwarových nástrojů ve spolupráci s postdoc výzkumnicí, Dr. Juraškovou, prof. Zadákem a Dr. Reissigovou
- bude odpovídat za plnění záměru projektu dle stanoveného harmonogramu a cílů, odborné řízení výzkumného záměru, intepretaci výstupů, tvorbu a submitování odborných publikací

Zástupce vedoucí VZ4 Prim. MUDr. Božena Jurašková, Ph.D. – Senior researcher, VZ/FN HK**, 0,2 FTE** úvazku po celou dobu řešení projektu), (citační ohlasy dle WoS/Scopus= 79/108, H-index= 5/7).

- vedoucí lékař Geriatrické ambulance III. Interní Gerontometabolické kliniky FN HK, Vědecké sekretářka České geriatrické a gerontologické společnosti ČLS JEP, vedoucí Subkatedry geriatrie LF HK
- bude primárně odpovědná za provádění klinického sběru dat, stanovení testů komplexního geriatrického vyšetření a dalších testů obsažených v klinických hodnotících nástrojích užívaných v prospektivním výzkumu. Po upřesnění a validaci klinickou studií budou tyto škály součástí vyvíjených SWs nástrojů a budou sloužit k hodnocení klinického a funkčního stavu geriatrických nemocných ve vztahu k užívané medikaci.
- bude se účastnit hlavních koordinačních schůzek seniorského týmu VZ 4, plnit roli odborného konzultanta na dílčích úkolech souvisejících s její expertízou
- bude se podílet na publikační činnosti a publikačních výstupech projektu

RNDr. Jindra Reissigová, PhD. – Senior researcher**, „statistik projektu“,** od 2. poloviny roku 2019 do konce projektu 0,15 úvazku formou DPP), (citační ohlasy dle WoS/Scopus= 474/579, H-index WoS/Scopus= 6/6).

- členka statistického týmu Akademie Věd České Republiky, expert v oblasti statistického zpracování epidemiologických dat a různých statistických metod
- dlouhodobě (od r. 2001) spolupracuje za AV ČR s Výzkumnou skupinou programu PROGRESS Q42 pod vedením vedoucí VZ 4
- bude odpovídat za statistické zpracování validační studie a návrhy matematických a statistických algoritmů pro vývoj SWs nástrojů
- bude se účastnit koordinačních schůzek se seniorským týmem výzkumné skupiny
- bude participovat na přípravě odborných publikací i na dalších publikačních výstupech projektu.

Mgr. Tatiana Belkina, Ph.D. – PostDoc (Junior researcher) – VZ/FaF UK**, 1,0 FTE**

- postdoc výzkumník v projektu, bude zodpovědná za kvalitní provádění a naplnění výzkumných prací, spoluvedení prací realizovaných v týmové spolupráci s postgraduálními studenty a spolupracujícími diplomanty výzkumné skupiny, za dodržování harmonogramu

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

výzkumných prací a kvalitní spolupráci a komunikaci se zahraničními pracovišti v rámci probíhající mezinárodní spolupráce
- bude zodpovídat a kontrolovat plnění povinností postgraduálními studenty při vypracování literárních rešerší A-E a jejich zpracování do přehledných tabulek pro vývoj klinických a statistických algoritmů.
- bude kontrolovat kvalitu sběru a zpracování výzkumných dat, kontrolovat způsob čistění dat a kvalitu databází užívaných k analýzám
- bude se účastnit schůzek s hlavním řešitelem projektu a členy týmu nad sběrem dat, analýzami a plněním všech výzkumných úkolů dle časového harmonogramu
- bude odpovědná za úspěšné navázání spolupráce s mezinárodním pracovištěm během dlouhodobé výzkumné stáže, bude odpovídat za kvalitní plnění svěřených úkolů na zahraničním výzkumném pracovišti.
- bude se podílet na tvorbě a submitování odborných publikací a na publikačních výstupech projektu.

Gabriela Hofmanová („pomocný výzkumný pracovník“, 0,1 FTE úvazku po dobu prvních 2 let řešení projektu):

- výzkumná a praktikující sestra v Geriatrické ambulanci III. Interní Gerontometabolické kliniky FN HK v Hradci Králové
- bude odpovědná za koordinaci sběru výzkumných dat na klinickém pracovišti, objednávání pacientů na klinická vyšetření a vedení dokumentace sběru klinických dat
- bude komunikovat s mladým výzkumným týmem postdoc projektu a DSP, kteří budou data z anonymizovaných dotazníků zadávat do databáze pro statistické zpracování
- bude se účastnit koordinačních schůzek týkajících se sběru a kvality výzkumných dat.

Mgr. Silvia Grešáková (DSP, FaF UK, 0,5 FTE úvazku po celou dobu řešení projektu):

- postgraduální studentka- výzkumná pracovnice, která se během pregraduálního studia specializovala na hodnocení explicitních kritérií stanovujících kvalitu lékové preskripce ve stáří
- nyní působí jako postgraduální student Výzkumné podskupiny programu PROGRESS Q42 a pokračuje ve studiu terapeutické hodnoty léků ve stáří
- bude zodpovědná spolu s postdoc výzkumnicí, za kvalitní provedení literárních rešerší A-E ve VZ4 spolu s ostatními postgraduálními studenty a jejich sumarizaci do přehledných tabulek
- bude spolupracovat na přípravě komplexních nástrojů k hodnocení kvality lékových režimů ve stáří ve spolupráci s výzkumníky-seniory projektu
- bude se podílet na přípravě klinických algoritmů pro vývoj SW nástrojů
- bude odpovědná za kvalitní zpracování výstupů do zahraničních publikací pod vedením výzkumníka seniora projektu a postdoc výzkumníka.

Nejmenovaná pozice (DSP, FaF UK, 0,5 FTE úvazku po celou dobu řešení projektu):

- postgraduální student- výzkumný pracovník, bude zodpovědný pod vedením postdoc výzkumnice a vedoucí projektu za kvalitní provedení literárních rešerší A-E ve VZ4 a za sumarizaci výstupů do přehledných tabulek

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

- bude primárně odpovědný za zadávání výzkumných dat do databáze projektu, čištění dat a jejich přípravu ke statistickým analýzám
- bude se podílet na zpracování a interpretacích dalších výsledků klinické studie a na přípravě publikačních výstupů projektu.
- bude odpovědný za kvalitní zpracování výstupů do zahraničních publikací pod vedením vedoucí VZ 4 a postdoc výzkumníka

Nejmenovaná pozice (DSP, FaF UK, 0,5 FTE úvazku po celou dobu řešení projektu):

- postgraduální student- výzkumný pracovník, bude zodpovědný pod vedením postdoc výzkumnice a vedoucí projektu za kvalitní provedení literárních rešerší A-E ve VZ4 a za sumarizaci výstupů do přehledných tabulek
- bude primárně odpovědný za zadávání výzkumných dat do databáze projektu, čištění dat a jejich přípravu ke statistickým analýzám
- bude se podílet na zpracování a interpretacích dalších výsledků klinické studie a na přípravě publikačních výstupů projektu.
- bude odpovědný za kvalitní zpracování výstupů do zahraničních publikací pod vedením vedoucí VZ4 a postdoc výzkumníka
-

Prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc. (konzultant, FN HK, úvazek 0,05 formou DPP v 3. a 4. roce řešení projektu), (citační ohlasy dle WoS/Scopus= 1035/1261, H-index WoS/Scopus = 16/20).

- vedoucí spojeného Výzkumného centra FN HK a LF HK
- bude plnit roli odborného konzultanta na dílčích úkolech souvisejících s jeho expertízou v oblasti geriatrie a vlivu nutričního stavu na terapeutickou hodnotu léčiv
- bude se účastnit koordinačních schůzek se seniorským týmem výzkumné skupiny a přispívat zejména jako konzultant ve fázi příprav odborných publikací
- bude participovat na publikačních výstupech projektu

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tabulka rolí a míry zapojení členů odborného týmu do projektu. Uvádějte obsazené i zatím neobsazené pozice:

Tabulka 33 VZ 4 Odborný tým

Jméno a příjmení (u zatím neobsazených pozic uveďte „bude nominován “)	**Zaměstnavatel** (žadatel, partner projektu)	**H-index** (jmenovitě uvedení členové)	**Typ** - excelentní - klíčový - řadový člen	**Pozice v týmu** (vedoucí, výzkumník, technik,…)	Úvazek v době realizace projektu. Uváděné roky jsou kalendářní a odpovídají rozpočtovým rokům projektu.					
					2017	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**
PharmDr. Daniela Fialová, Ph.D.	FaF	15/17	Řadový člen	Vedoucí, Senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
Prim. MUDr. Božena Jurašková, Ph.D.	FN HK	5/7	Řadový člen	Senior researcher	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
RNDr. Jitka Reissigová, Ph.D.[17]	FaF	6/6	Řadový člen	Senior researcher	-	-	0,15	0,15	0,15	0,15
Mgr. Tatiana Belkina, PhD.	FaF	2/2	Řadový člen	Junior researcher	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0
Gabriela Hofmanová	FN	-	Řadový člen	Pomocný výzkumný pracovník	-	-	0,1	0,1	0	0
Mgr. Silvia Grešáková	FaF	-	Řadový člen	DSP studující	-	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Bude nominován (2)	FaF	-	Řadový člen	DSP studující	-	-	1,0	1,0	1,0	1,0
Prof. MUDr. Zdeněk Zadák, CSc.	FN HK	16/20	Řadový člen	Konzultant	-	-	0	0	0,05*	0,05*

[17] *Přepočet DPP, DPČ byl proveden na základě metodiky Seznam mezd/platů a možné postupy stanovení mezd/platů pro zaměstnance/pracovníky podílející se na realizaci projektů OP VVV (počítáno 160 hod./měs.)* http://www.msmt.cz/strukturalni-fondy-1/zpusobilost-mezd-platu-op-vvv

**konzultant v publikační fázi VZ – jedná se o 3. a 4. rok VZ*

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tabulka 34 VZ 4 Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech	2,15

Výsledky klíčových a excelentních členů odborného týmu dosažené v posledních 5 letech

Uvedené informace jsou doloženy v CV klíčových členů týmů i všech seniorských výzkumníků viz příloha č. 7 žádosti o podporu. Žebříčky jednotlivých pracovníků jsou obsaženy v kapitole č. 3 studie proveditelnosti.

4.4.9. Pořizovaná infrastruktura a vybavení, její potřebnost a využití

V rámci tohoto výzkumného záměru nebude žádné vybavení pořizováno. Výzkum je zaměřen na terénní zisk dat pro vytváření software, proto bude pořizováno pouze osobní vybavení (3 ks notebook + 4ks externí disk), jež je popsáno v příloze Studie proveditelnosti „Detailní komentovaný rozpočet“.

Tabulka 35 VZ 4 Indikátor 4.4.9.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 41 01 Počet rozšířených či modernizovaných výzkumných pracovišť	0
Indikátor 2 05 00 Počet výzkumných pracovníků, kteří pracují v modernizovaných výzkumných infrastrukturách	0

4.4.10. Literatura

Agrawal A. et al. Br J Clin Pharmacol. 2009; 67: 592-598 (EMERGE expert team)
Drenth-van Maanen AC et al. Drugs Aging.2009; 26(8):687-701
Fialova D. et al. J Am Med Assoc.2005; 293: 1348-1358
Fialova D. and Desplenter F. Drugs Aging. 2016; 33(3): 163-7
Fialova D. and Onder G. Br J Clin Pharmacol. 2009; 67: 641-645
Fialová D. et al. Karolinum (monografie), Praha 2007
Fialová D. a kol. Klinická farmakologie a farmacie. 2013; 27(1): 180-90
Fialová D. a kol. Geriatrie a gerontologie. 2013; 2(1): 4-10
Fick et al. Arch Intern Med. 2003;163:2716-2724
Gallagher P. Int J Clin Pharmacol Ther. 2008; 46(2):72-83
Laroche ML et al. Eur J Clin Pharmacol. 2007; 63 (8): 725-731
Leendertse et al. Value Health 2011;14(1):34-40

O´Mahony et al. Age Ageing 2015; 44: 213-218
Onder G. et al. Eur J Clin Pharmacol. 2005; 61: 453-459
Onder G. et al. Arch Intern Med. 2010;170:1142-8
Petrovic M. et al, Drugs Aging. 2016; 33: 179-188
Salahudeen MS. and Nishtala PS. Drugs Aging. 2016; 33(5):305-13
Spinewine A., Fialova D. and Byrne S. Drugs Aging. 2012; 29: 495-510
Tangiisuran B. et al. PLOS One.2014; 9:e111254
The American Geriatric Society. J Am Ger Soc. 2012; 60(4): 616-631
The American Geriatric Society. J Am Ger Soc. 2015; 63(11): 2227-2246

5. PŘÍPRAVA MEZINÁRODNÍCH PROJEKTOVÝCH ŽÁDOSTÍ SOUVISEJÍCÍCH S AKTIVITAMI A SE ZAMĚŘENÍM PROJEKTU

NEREALIZUJEME

Tabulka 36 Indikátory kap. 5

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 03 12 Počet účastí podpořených výzkumných týmů realizovaných v programech mezinárodní spolupráce	nerelevantní
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: společně podaná projektová žádost v období realizace projektu. Pokud promítnete tuto žádost do indikátoru 2 03 12, neuvádějte ji zde. Zde uveďte pouze žádosti, které jste nepromítli do indikátoru 2 03 12, u kterých je tedy závazné pouze podání žádosti. (uveďte téma/témata a plánovanou cílovou hodnotu)	nerelevantní

6. ODBORNÉ VZDĚLÁVÁNÍ NEZBYTNÉ PRO REALIZACI VÝZKUMNÝCH AKTIVIT PROJEKTU

NEREALIZUJEME

Tabulka 37 Indikátory kap. 6

Výsledky a výstupy aktivity	Počet Cílová hodnota realizace projektu
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: odborné kurzy, školení a obdobné vzdělávací aktivity, které mají přímou vazbu na výzkumné aktivity projektu. Nejedná se o dlouhodobé a celoživotní vzdělávání. (uveďte po typových položkách typ vzdělávání, stručný popis a plánovanou cílovou hodnotu)	nerelevantní

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

7. AKTIVITY VEDOUCÍ K ŠÍŘENÍ VÝSLEDKŮ SPOLEČNÉ VÝZKUMNÉ ČINNOSTI A JEJICH VÝSTUPŮ

V rámci projektu budou realizovány různé aktivity vedoucí k šíření výsledků společné výzkumné činnosti. Tyto aktivity lze rozdělit na ty, které jsou pořádány zapojenými institucemi a činnosti s aktivní účastí zástupců výzkumných záměrů.

Aktivity pořádané zapojenými institucemi:

Konference pořádané žadatelem

Model každé z konferencí (workshopů) obsahuje**:**

- Modul pro spolupráci jednotlivých výzkumných týmů projektu s dalšími týmy řešícími obdobné výzkumné záměry na jiných institucích v ČR i zahraničí (síťovací modul). Tento modul zajišťuje konzultace, vzájemnou spolupráci a využitelnost aktuálních informací k zajištění postupu projektu po odborné stránce.
- Modul tematických konferencí určených akademickým a výzkumným pracovníkům a odborné veřejnosti, konference budou strukturovány dle témat jednotlivých výzkumných záměrů, jež budou doplněny obecnými tématy jako ošetření duševního vlastnictví, psaní mezinárodních projektů, budování zahraničních kontaktů atp. Tyto moduly budou zajištěny interními a externími odborníky.
- Aplikační modul zaměřený na aplikační sféru a členy jednotlivých výzkumných týmů. V rámci tohoto modulu bude uplatněn model business fóra.

Konference tak budou platformou pro posilování spolupráce nejen v rámci zúčastněných institucí, ale i směrem ven k odborné veřejnosti a k aplikační sféře. Konference budou pořádána 1x ročně po celou dobu trvání projektu, přičemž jsou plánována 2 konference pořádané na zapojených institucích a 2 výjezdní konference ve vazbě na výzkumné záměry. Předpokládáme spíše menší formát fór kolem 50 účastníků na jednu akci.

Aktivní účast na mezinárodních i národních konferencích a odborných fórech

Každý z výzkumných záměrů počítá s aktivní účastí vědeckých pracovníků na mezinárodních i důležitých národních konferencích a fórech. Vědečtí pracovníci pracující v rámci výzkumných záměrů budou prezentovat své projekty před odbornou veřejností nejméně 1x ročně. Aktivní účast na konferencích je zohledněna v rámci položky, 1.1.2.8 Přímá podpora, projektu detailně rozvinutém v příloze č. 1 SP Detailní komentovaný rozpočet.

Konkrétní konference a odborná fóra budou určena v průběhu realizace projektu.

Závěrečná konference projektu InoMed

Závěrečná konference se uskuteční v posledním roce realizace projektu a jejím cílem bude prezentace výsledků výzkumných záměrů odborné veřejnosti. Protože většina výsledků výzkumných záměrů bude muset být dopracována po skončení projektu, hraje závěrečná konference důležitou roli při hledání dalších možností uplatnění výsledků výzkumných záměrů projektu v aplikační sféře.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Konference bude rovněž sloužit k propagaci výsledků projektu podpořeného z OP VVV a shrne úspěchy projektu. Předpokládaná účast na závěrečné konferenci bude zahrnovat publikum složené z výzkumných pracovníků zapojených institucí, odborníků z aplikační sféry a rovněž hosty z řad tuzemských a i zahraničních partnerů.

Tabulka 38 Indikátor 5 10 17 Počet uspořádaných jednorázových akcí

Výsledky a výstupy aktivity	Počet aktivit příslušného typu Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 5 10 17 Počet uspořádaných jednorázových akcí (popis viz výše)	Počet uspořádaných konferencí - 4 Aktivní účast na konferencích – 24 Záveřečná konference - 1

8. ŘÍZENÍ PROJEKTU

Realizační tým je složen z týmu administrativního a odborného.

Administrativní tým bude zodpovědný zejména za:

- koordinaci projektových aktivit;
- organizační a provozní stránku projektu;
- dosažení plánovaných cílů projektu včetně naplnění plánovaných hodnot indikátorů;
- zajišťování efektivní komunikace na všech úrovních realizace projektu (směrem k poskytovateli podpory, vedení organizace příjemce, partnerům projektu a jednotlivým pracovníkům projektu).

Administrace a projektové řízení bude centrálně zajištěno Oddělením strategického rozvoje a evropských projektů (OSREP). OSREP vyvíjí podpůrnou činnost související s výzkumnými aktivitami, především v oblasti koordinace a poradenství čerpání finančních prostředků ze strukturálních evropských fondů, v projektovém a finančním řízení (PO 2007-2013 OP VK a OP VaVpI, PO 2014-2020 OP VVV, OP Z), v oblasti veřejných zakázek, interních auditů, rozvojových programů UK (IRP), tvorby metodik a strategických dokumentů a pořádáním odborných seminářů a workshopů. Projekt bude řízen zkušeným projektovým manažerem, který bude mít k dispozici podpůrný tým (finančního manažera a administrátora). Dále bude využívat podpory ekonomického oddělení, personálního oddělení, IT oddělení a právního oddělení. OSREP disponuje týmem zkušených projektových a finančních manažerů. Jsou kvalifikovaní v oblasti projektového řízení (vlastní např. mezinárodně uznávaný certifikát PRINCE2, certifikaci IPMA a další osvědčení o projektovém řízení), a mají značné zkušenosti s řízením projektů.

Složení realizačního týmu včetně administrativního týmu projektu s popisem funkcí a pracovních náplní jednotlivých členů, výší FTE, délky zapojení do projektu, návaznosti na rozpočet projektu a zdůvodnění mzdových nákladů je uveden dále ve Studii proveditelnosti, kap. 9 Rozpočet, a hlavně v příloze č. 1 Studie proveditelnsoti. Detailní mzdové náklady v jednotlivých letech realizace projektu jsou uvedeny v příloze č. 1 Studie proveditelnosti – Detailní komentovaný rozpočet.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Projekt bude řízen ve všech fázích:

- Přípravná fáze (03/2018), tzn. Zahájení a Nastavení projektu;
- Fáze realizace (01/2019), tzn. Kontrola etap, Řízení přechodů etap;
- Ukončení projektu (12/2022);
- Doba udržitelnosti (do r. 2027).

Pro řízení projektu bude využíváno pro tento projekt přizpůsobené metodiky PRINCE2.

- Pro projekt budou vytvořeny v rámci nastavení projektu 3 strategie (komunikace, řízení rizik a konfigurace). Strategie řízení rizik bude vycházet z analýzy rizik v SP a bude dále rozpracována. Zbylé strategie budou zpracovány v začátku realizace projektu v rámci nastavení projektu.
- Strategie budou doplněny 2 registry, registrem rizik a registrem otevřených bodů.

Řízení projektu bude realizováno zkušeným administrativním týmem složeným z pracovníků všech tří institucí (tedy FaF UK, LF HK a FN HK). Díky tomuto nastavení je zaručeno rovnoměrné rozložení komunikace a odpovědnosti mezi nositele, spolunositele a partnera projektu.
Realizační tým věnující se řízení projektu je kromě administrativní části doplněn odbornými pozicemi garantů na FaF UK, LF HK a FN HK (CV viz příloha č. 7 žádosti o podporu), kteří zajišťují kontrolu naplnění cílů projektu po odborné stránce.
S ohledem na zapojení dvou fakult UK a partnera FN HK bylo nutné uzpůsobit i velikost administrativního týmu, který je tvořen jednak projektovým (CV viz příloha č. 19 Žádosti o podporu) a finančním manažerem, ale také věcným manažerem na každé ze zapojených institucí, kteří budou zodpovědní za aktivity na jednotlivých institucích a budou poskytovat podporu projektovému a finančnímu manažerovi. Další nezbytně nutnou pozicí bude administrátor VZ/právník, a to za účelem zajištění hladkého průběhu veřejných zakázek a dostání smluvních záležitostí. Schéma organizace řízení projektu je uvedeno v kapitole 8.1. Právě zapojení pracovníků všech institucí tvoří základní kámen plynulého běhu projektu napříč všemi aktivitami a všemi zúčastněnými institucemi.

Tímto má každá z institucí zajištěnu adekvátní podporu realizace projektových aktivit a celé řízení projektu je zastřešeno projektovým manažerem. Projektový manažer odpovídá za řízení rizik projektu, komunikuje s ŘO, hlídá pokrok v projektu a odpovídá za pravidelné reportování. Finanční manažer je součástí projektové podpory a zodpovídá za celkové finanční řízení projektu, je odpovědný garantovi projektu a projektovému manažerovi. Jednotliví věcní/výkonní manažeři spravují jak projektovou, tak i finanční stránku realizace projektu na svých institucích a poskytují podklady projektovému a finančnímu manažerovi.
Efektivní komunikace mezi jednotlivými členy realizačního týmu bude popsána v průběhu nastavení projektu (po vydání PA) v rámci Strategie komunikace a bude zajištěna pravidelnými schůzkami projektového manažera za účasti výkonného manažera LF HK, manažera FN HK, garanta projektu, garanta aktivit na LF HK a garanta aktivit FN HK, monitorujícími pokrok v projektu.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tabulka rolí a míry zapojení členů administrativního týmu do projektu.

Tabulka 39 Garanti projektu + Administrativní tým

Jméno a příjmení (u zatím neobsazených pozic uveďte „bude nominován “)	**Zaměstnavatel** (žadatel, partner projektu)	**H-index** (jmenovitě uvedení členové)	**Typ** - excelentní - klíčový - řadový člen	**Pozice v týmu** (vedoucí, výzkumník, technik,…)	Úvazek v době realizace projektu. Uváděné roky jsou kalendářní a odpovídají rozpočtovým rokům projektu.					
					2017	**2018**	**2019**	**2020**	**2021**	**2022**
Prof. Ing. Vladimír Wsól, Ph.D.	FaF UK	19/19	Klíčový	Hlavní garant projektu	-	-	0,2	0,2	0,2	0,2
Doc. PharmDr. Martin Štěrba, Ph.D.	LF HK	17/19	Klíčový	Garant projektu LF HK	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1
PharmDr. Jan Korábečný, Ph.D.	FN HK	16/17	Klíčový	Garant projektu FN HK	-	-	0,1	0,1	0,1	0,1
Ing. Martin Hubáček	FaF UK	-	Řadový člen	Projektový manažer	-	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Bude nominován (1)	FaF UK	-	Řadový člen	Finanční manažer	-	-	0,5	0,5	0,5	0,5
Bude nominován (1)	FaF UK	-	Řadový člen	Věcný manažer FaF UK	-	-	0,3	0,3	0,3	0,3
Bude nominován (1)	FaF UK	-	Řadový člen	Administrátor veřejných zakázek /právník	-	-	0,25	0,25	0,25	0,25
Ing. Tereza Slámová	LF HK	-	Řadový člen	Věcný manažer LF HK	-	-	0,3	0,3	0,3	0,3
Bude nominován (1)	FN HK	-	Řadový člen	Věcný manažer FN HK	-	-	0,3	0,3	0,3	0,3

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tabulka 40 Kvalifikační požadavky - administrativní tým

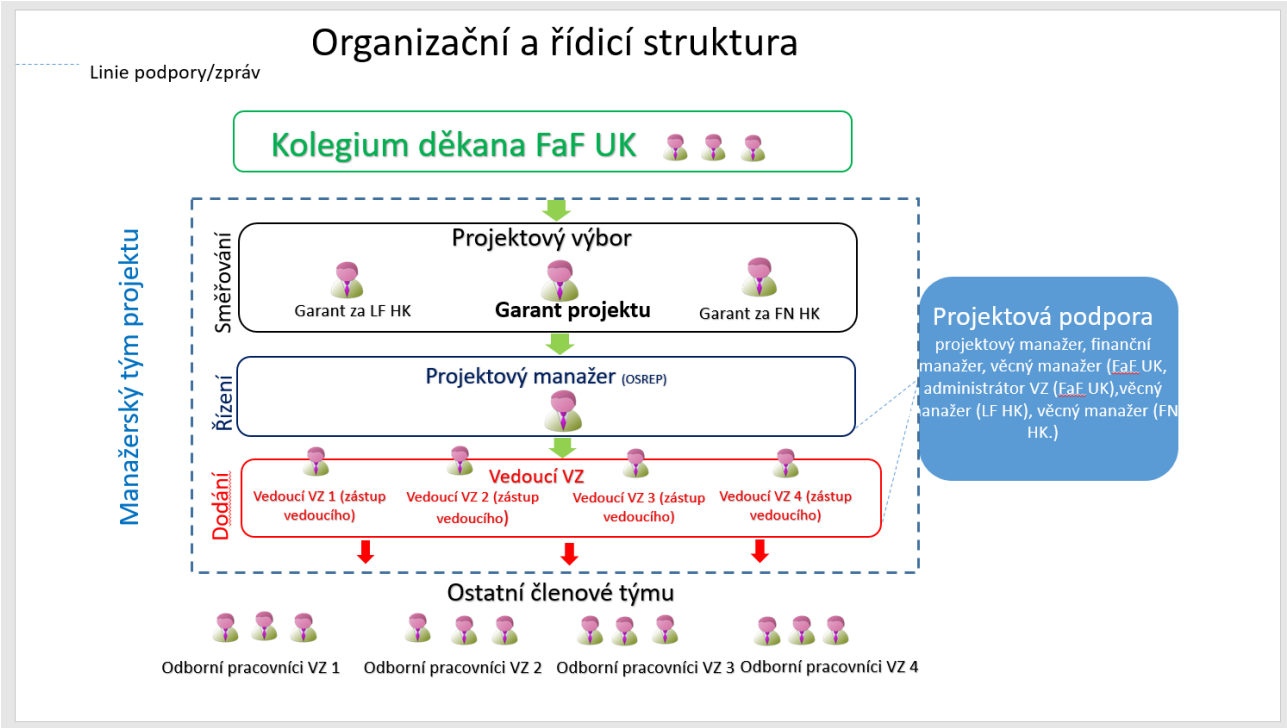
Kvalifikační požadavky na neobsazené pozice. Uvádějte pro pozice, které plánujete obsadit klíčovými a vedoucími pracovníky.	
Pozice pracovníka	**Kvalifikační požadavky**
Finanční manažer	Náplň práce: • Finanční a projektové řízení vč. další spolupráce na administraci projektu dle pravidel OP VVV, • zpracovávání a aktualizace finančních a věcných analýz, • komunikace s příslušným řídicím orgánem MŠMT a případně s dalšími kontrolními subjekty, • komunikace s partnery projektu a dodavateli, • spolupráce na zadávání a administraci veřejných zakázek v souladu s rozpočtovými pravidly, • zajištění další související administrativy. Požadavky: • VŠ vzdělání v magisterském studijním programu nejlépe ekonomického zaměření. • Praxe v oboru min. 2 roky. • Trestní bezúhonnost. • Ovládání jednacího jazyka. • Výborná znalost práce na PC (zejména MS Office: Word, Excel, PowerPoint). • Znalost anglického jazyka (slovem i písmem).
Věcný manažer	Náplň práce: • Projektové řízení vč. další spolupráce na administraci projektu dle pravidel OP VVV, • zpracovávání a aktualizace věcných analýz a podpůrných dokumentů pro členy realizačního týmu, • komunikace s příslušným řídicím orgánem MŠMT a případně s dalšími kontrolními subjekty, komunikace s partnery projektu a dodavateli (dle svěřených oblastí projektovým manažerem), • spolupráce na zadávání a administraci veřejných zakázek v souladu s rozpočtovými pravidly, • zajištění další související podpůrné administrativy. Požadavky: • VŠ vzdělání v magisterském studijním programu nejlépe ekonomického zaměření. • Praxe v oboru min. 1 rok. • Trestní bezúhonnost. • Ovládání jednacího jazyka. • Výborná znalost práce na PC (zejména MS Office: Word, Excel, PowerPoint). • Znalost anglického jazyka (slovem i písmem).
Administrátor veřejných zakázek/ právník	Náplň práce: • Příprava, administrace a organizace výběrových řízení dle zákona č. 134/2016 Sb., dle Pravidel pro výběr dodavatelů ŘO MŠMT, • příprava, administrace a organizace veřejných zakázek malého rozsahu, • vedení evidence veřejných zakázek, • sledování legislativy a změn v oblasti veřejných zakázek, • administrace veřejných zakázek na profilu zadavatele a ve věstníku veřejných zakázek, • úzká spolupráce a komunikace ve všech aktivitách s dalšími pracovišti děkanátu (zejména Oddělením strategického rozvoje a evropských projektů) a fakulty, vč. partnerů a smluvních stran. Požadavky: • VŠ vzdělání v magisterském studijním programu nejlépe právního zaměření. • Praxe v oboru min. 2 roky. • Trestní bezúhonnost. • Ovládání jednacího jazyka. • Výborná znalost práce na PC (zejména MS Office: Word, Excel, PowerPoint). • Znalost anglického jazyka (slovem i písmem).

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Detailní mzdové náklady včetně zdůvodnění mzdových nákladů administrativního týmu jsou uvedeny v příloze č. 1 Studie proveditelnosti – Detailní komentovaný rozpočet, a zároveň v kap. 9 Studie proveditelnosti.

8.1. PLÁNOVANÁ ORGANIZAČNÍ STRUKTURA V DOBĚ REALIZACE PROJEKTU

Plánovaná organizační a řídící struktura v době realizace projektu:



Obrázek 5 Organizační a řídicí struktura

1. STRUKTURA manažerského týmu vychází z rozhodnutí vedení všech 3 institucí vyčlenit pracovníky pro řízení projektu. Její podoba vychází z metodiky řízení projektů PRINCE2. Jednotlivé pozice jsou obsazovány postupně, dle metodiky PRINCE2 – kolegium děkana FaF UK jmenuje Garanta projektu, který dále jmenuje projektového manažera, zbylé pozice obsazuje Projektový výbor ve spolupráci s projektovým manažerem. Strategie komunikace mezi jednotlivými úrovněmi znázorněnými ve schématu „Organizační struktura“ bude nastavena v rámci fáze Nastavení projektu (první fáze po zahájení realizace).

2. POPIS ROLÍ:

Manažerský tým projektu:

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

- **Projektový výbor (PB) -** Garant celého projektu (FaF UK), garant projektu na LF HK, garant projektu za FN HK.
- **Projektový manažer (PM) -** kvalifikovaný/zkušený pracovník Oddělení strategického rozvoje a evropských projektů FaF UK (OSREP). Vede administrativní tým.
- **Administrativní tým (projektová podpora)** - finanční manažer FaF UK, věcný manažer FaF UK, administrátor VZ/právník (FaF UK), věcný manažer LF HK, věcný manažer FN HK.
- **Vedoucí VZ -** vedoucí (koordinátoři) VZ – 4 vedoucí odborných výzkumných týmů realizující výzkumné záměry, každý vedoucí VZ má z důvodu zastupitelnosti svého zástupce, kteří zastupují vedoucího VZ v době jeho nepřítomnosti ve všech činnostech, které má vedoucí VZ na starosti.
- **Ostatní členové týmu** - ostatní členové odborného týmu.

3. POPIS ODPOVĚDNOSTÍ:

Top management FaF UK, LF HK a FN HK – schvaluje zásadní rozhodnutí na úrovní UK, FaF UK, LF HK a FN HK, schvaluje zahájení/ukončení projektu, jmenuje garanta projektu včetně definice popisu jeho role, definice tolerancí, na základě kterých bude projektový výbor pracovat. Děkan FaF UK plní na základě plné moci rektora UK roli statutárního zástupce UK jako nositele projektu.

- **Garant projektu (GP)** – hlavní „decision-maker“, nákladově přijatelný přístup (cena/výkon), odpovědný za jmenování zbylých členů manažerského týmu (deleguje na PM), schválení strategií projektu. GP je také zodpovědný za navazování nových kontaktů se zahraničními univerzitami a výzkumnými institucemi, které pomohou výzkumným týmům zahájit novou spolupráci.
- **Garant projektu na LF HK** - bude zajišťovat a koordinovat spolupráci na úrovni odborného týmu, mezi LF HK a FaF UK a partnerem projektu FN HK. Bude zodpovědný za aktivity LF HK v projektu.
- **Garant projektu za FN HK** - bude zajišťovat a koordinovat spolupráci na úrovni odborného týmu, mezi FN HK a FaF UK a LF HK. Bude zodpovědný za aktivity FN HK v projektu.
- **Projektový výbor (PB)** – zodpovědný za úspěch projektu, deleguje, určuje jednotné směrování projektu, autorizuje financování, podporuje PM, zajišťuje efektivní komunikaci (vnitřní i vnější zainteresované strany), rozhoduje v eskalovaných otevřených bodech/rizicích/změnách/odchylkách projektu od schválených tolerancí, schvaluje etapu Nastavení projektu a další etapy projektu včetně etapy Ukončení projektu.
- **Členové projektového výboru (PB)** dále specifikují potřeby a přínosy, reprezentují zájmy těch, co užívají, udržují a obsluhují výstupy, potvrzují uživatelské zdroje, monitorují výstupy s ohledem na požadavky, definují očekávání kvality (např. směrnice, opatření děkana, pravidla OP VVV), akceptační kritéria (požadavky jako celek) a kritéria kvality, designují, potvrzují proveditelnost a reálnost navržených řešení/výstupů, potvrzují dodavatelské zdroje.
- **Projektový manažer (PM)** – každodenní řízení projektu, deleguje odpovědnost na týmové manažery, koordinuje práce týmových manažerů, průběžná identifikace finančních potřeb projektu a jejich projednávání s PB, autorizuje požadavky na změnu nebo odchylky od tolerancí, eskaluje otevřené body/rizika/odchylky projektu od schválených tolerancí, doporučuje etapu Nastavení projektu a poté následné etapy ke schválení PB. Deleguje na PS, vede administrativní tým projektu.
- **Projektová podpora (PS)** – odpovědnost PM může být i delegována, provádí administrativní služby, poradenství nebo návody, zodpovědná za procedury řízení konfigurace (manažerské produkty/výstupy).

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

- **Vedoucí výzkumných týmů (VT)** – zajišťují realizaci klíčových aktivit projektu rozdělené do jednotlivých balíků práce, reportují PM a přijímají od něho pokyny. Jsou odpovědní za dodání vědeckých výstupů.
- **Ostatní členové týmu** – ostatní odborní členové týmů, realizují klíčové aktivity projektu, dodávají výstupy, naplňují monitorovací indikátory (MI), reportují přímo VT a přijímají od nich pokyny.

8.2. ANALÝZA RIZIK

Tato kapitola popisuje analýzu a řízení rizik celého projektu. V textu jsou zmíněna potenciální rizika a závažnost jejich dopadu. Zároveň jsou zde zmíněna opatření, která daná rizika zcela eliminují, případně zajistí jejich minimální dopad na schopnost dosáhnout cílů projektu.

Pro přípravu, realizaci a udržitelnost projektu InoMed, lze identifikovat potenciální rizika, která by mohla mít za následek závažnou změnu projektu, jako je např. omezení či zastavení samotné realizace či provozu. Tato rizika je třeba znát a provádět jejich vhodný management tak, aby se buď zcela eliminovala, nebo alespoň se výrazně snížila pravděpodobnost jejich výskytu. Proto se analýza rizik věnuje popisu hlavních rizik projektu a způsobům jejich minimalizace (eliminace).

Rizika projektu jsou rozdělena do 3 hlavních kategorií: na realizační (spojena s lidskými zdroji, právními nebo organizačními problémy), výzkumná (neplnění výzkumných cílů projektu) a rizika v době udržitelnosti projektu (udržitelnosti infrastruktury, podporu projektu top managementem). Podrobněji jsou jednotlivá rizika adresována v tabulce níže. **Rizika, jež se specificky vztahují k jednotlivým výzkumným záměrům, jsou uvedena u jednotlivých výzkumných záměrů.**

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

R[18]	Hrozba	Scénář	Dopad	P	Š	R	Eliminace	Kontingenční plán (opatření při výskytu rizik)
Realizační rizika (lidské zdroje)	Nedostatek kvalifikovaných lidských zdrojů pro výzkumnou činnost.	Závažné zdravotní problémy nebo jiné závažné překážky v účasti Senior researchers (vedoucích výzkumných týmů) na projektu po podpisu právního aktu o poskytnutí dotace.	Nedodržení plánované struktury týmu, vliv na klíčové aktivity projektu. Dopad na aktivity B, C, D, E.	N	V	2	Garant projektu (GP) vybere alternativu, jiného pracovníka na podobné výzkumné úrovni. Ohodnocení všech typů pracovníků bylo přizpůsobeno eliminaci rizika odstoupení z důvodu nedostatečného finančního ohodnocení.	Projektový manažer (PM) eskaluje na Projektový výbor (PB). GP má již nyní připravené alternativy jiných pracovníků. V tomto případě by bylo nezbytné požádat řídící orgán (ŘO) o podstatnou změnu v projektu. Součástí pracovní smlouvy uzavírané s pracovníky je podmínka hlásit změny v pracovní smlouvě, výpovědní lhůta se řídí platnými předpisy ČR.
		Ukončení spolupráce s Junior researchers - ,,JR“ (nominovaní zkušení členové týmu). Závažné zdravotní problémy nebo jiné překážky v účasti na projektu po podpisu právního aktu o poskytnutí dotace.	Oslabení expertního týmu. Dopad na aktivity B, C ,D, E.	N	V	2	Pro tento případ je připravena alternativa, jiní JR s podobnou specializací.	TM (případně GP) informuje PM. PM eskaluje na PB. PB má pro tento případ připravenou alternativu, jiného SR s podobnou specializací. Bude nezbytné požádat ŘO o podstatnou změnu v projektu.
		Ukončení spolupráce s Early stage researchers - ,,ESR“ (PGS studující). Závažné zdravotní problémy nebo jiné překážky v účasti na projektu po podpisu právního aktu o poskytnutí dotace.	Může být ohroženo naplnění indikátorů. Oslabení výzkumných týmů. Dopad na aktivitu B.	V	N	3	Finanční ohodnocení ESR (výzkumníků na pozici doktorandů) bylo přizpůsobeno k eliminaci rizika odstoupení z důvodu nedostatečné finanční motivace na úrovni ČR. Nicméně bereme v úvahu, že mladý výzkumný pracovník může během 4 let realizace projektu obdržet finančně výhodnější nabídku např. ze zahraničí nebo soukromého sektoru.	PM (se souhlasem PB) iniciuje vyhlášení nového výběrového řízení. Budou oslovena spolupracující pracoviště a pracoviště SP. Bude zvolena některá z forem medializace poptávky pracovní pozice (výzkumné portály, noviny, aj.).
Realizační rizika (výzkumná)	Neplnění výzkumných cílů projektu	Průběh experimentální práce nebo prezentace získaných výsledků nejsou akceptovatelné.	Opoždění publikace výsledků. Ohrožení splnění výzkumných cílů a naplnění indikátorů. Dopad na aktivitu B,C,D.	N	V	2	Každý výzkumný program má vypracovaný plán výzkumu včetně milníků. Budou vypracovány individuální plány výzkumné práce. Práce výzkumníků bude pravidelně supervizována excelentními a klíčovými pracovníky. Výzkumné týmy budou mít pravidelná setkávání k hodnocení dosavadní práce a plnění výzkumných cílů jak na úrovni výzkumných programů, tak na úrovni celoprojektové. Četnost těchto setkání bude stanovena vedoucím výzkumného programu ve spolupráci s GP. Reporty budou předávány PM. Pracovní smlouvy mladých výzkumníků budou uzavírány na dobu určitou s možností prodloužení. Supervizována excelentními a klíčovými pracovníky. Výzkumné týmy budou mít pravidelná setkávání k hodnocení dosavadní práce a plnění výzkumných cílů jak na úrovni výzkumných programů,	Vedoucí výzkumného programu eskaluje odchylku od plánu na PM, PM dle dané strategie rizik eskaluje na PB, kt. posoudí navržené řešení rizika. Na úrovni PB nebo CHC bude posouzena závažnost zdržení experimentální práce nebo výsledků. V případě nekvalitní práce člena týmu (uvažuje se nově příchozího, protože nominovaní členové týmu jsou již nyní vysoce kvalifikovaní), bude navržen zkušený klíčový pracovník, kt. bude intenzivněji na omezenou dobu 1 monitor. období dohlížet na zlepšení. Pokud i přesto nedojde ke zlepšení, bude situace diskutována v PB a s PM. Bude postupováno dle platných pracovně-právních předpisů. V krajním případě bude ukončena pracovní smlouva a vyhlásí se nové výběrové řízení na danou pozici. Výměna na pozici nenominovaného výzkumníka bude řešena nepodstatnou změnou v projektu. Pokud bude nutná

[18] *Č. – číslo, P – pravděpodobnost (V – vysoká – spíše nastane, N – nízká – spíše nenastane), Š – škoda (V – vysoká, N – nízká), R – riziko (1 – katastrofální vliv na projekt, 2 – vážný až střední vliv, 3 – malý vliv, 4 – zanedbatelný vliv)*

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

							tak na úrovni celoprojektové. Četnost těchto setkání bude stanovena vedoucím výzkumného programu ve spolupráci s GP. Reporty budou předávány PM. Pracovní smlouvy mladých výzkumníků budou uzavírány na dobu určitou s možností prodloužení.	výměna na nominované pozici, bude řešena podstatnou změnou v projektu.
		Vznikne technický problém s instrumentálním vybavením.	Opoždění publikace výsledků. Ohrožení splnění výzkumných cílů. Dopad na aktivitu B, C.	N	V	2	Přesná specifikace zadávacích podmínek vč. servisní podpory na pořízení přístrojové infrastruktury. Přenesení požadavku na kvalitu přístrojů do smlouvy s dodavatelem včetně sankcí.	Dodavatel přístroje bude vyzván neprodleně k odstranění technické závady dle platné smlouvy. Pokud závada bude závažnějšího charakteru, PB rozhodne o oslovení SP či jiného spoluprac. pracoviště a požádá o možnost využití podobného instrum. vybavení v rámci např. dlouhodobé stáže.
		Ztráta nebo poškození elektronických dat.	Opoždění publikace výsledků. Dopad na aktivitu A.	N	N	4	FaF UK, LF HK a FN HK disponují podpůrným oddělením, např. FaF UK - CIT (Centrum informačních technologií), kt. zajišťuje denně pravidelné zálohování a zabezpečení dat pro všechny zaměstnance využívající IT techniku. Na začátku projektu bude realizační tým seznámen s bezpečnostní politikou ukládání, zálohování a zabezpečení dat.	FaF UK, LF HK a FN HK disponují HW a SW vybavením, které umožní obnovu a bezpečné uložení dat.
	Problémy při podání mezinárodní patentové přihlášky	V průběhu výzkumu se ukáže, že výsledky nebudou patentovatelné.	Ohroženo splnění výsledkového indikátoru. Dopad na aktivitu C.	N	N	2	Od počátku jsou SR seznámeni se záměrem mezinárodní patentové přihlášky. Pro její podání je vytipováno několik výzkumných záměrů, jejichž výsledky mají velký potenciál pro patentování.	V případě neúspěchu při podávání patentové přihlášky u jednoho z výzkumných záměrů, bude vybrán jiný výzkumný záměr.
Realizační rizika (právní)	Nespolupráce partnera	Hrozba vypovězení Dohody o spolupráci.	Nutnost úpravy podmínek Dohody o spolupráci. Dopad na aktivitu B, D.	N	N	4	Projekt disponuje mechanismem zapojení pracovníků i vedení partnerské instituce do realizace projektu, na různých rozhodovacích fázích.	PB rozhodne o oslovení další zahraniční výzkumné organizace.
	Nedodržení právních norem (veřejné zakázky)	Chyba při administraci veřejných zakázek.	Nezpůsobilé výdaje projektu, krácení dotace. Dopad na aktivitu H.	N	V	2	Úkony vyžadující soulad s právními normami a dodržení zákonných či smluvních lhůt budou jasně vyznačeny v harmonogramu a jejich příprava bude plánována. FaF UK, LF HK i FN HK mají zkušenosti se zadáváním VZ v rámci EU projektů, disponují kvalitním odborným týmem, vč. spolupráce s předními advokátními kancelářemi. FaF UK, LF HK i FN HK mají zkušenosti se zadáváním VZ v rámci EU projektů, disponují kvalitním odborným týmem, vč. spolupráce s předními advokátními kancelářemi.	V případě pochybení advokátní kanceláře je riziko chyby částečně přeneseno na dodavatele, který disponuje dostatečnou pojistkou na tyto případy. V případě chyby na straně FaF UK, LF HK či FH HK budou uplatněny obvyklé postupy eliminující dopad sankcí (využití veškerých opravných prostředků, které jsou dle pravidel k dispozici).
	Nedodržení podmínek OP VVV	Nedodržení podmínek OP, včetně neplnění projektových indikátorů.	Sankce a vrácení dotace dle rozhodnutí o poskytnutí dotace a pravidel OP VVV. Dopad na aktivitu A.	N	V	2	Naplnění deklarovaných monitorovacích indikátorů lze předpokládat díky jejich realistickému nastavení, podrobnému a neustále aktualizujícímu plánu řízení projektu a mnohaletým zkušenostem realizačního týmu s koordinací projektů. Budou se konat pravidelné monitorovací (kontrolní) výbory.	V případě problémů při realizaci projektu je povinen GP projektu neprodleně informovat PM. PM bude konzultovat vzniklou situaci s PB a s přiděleným PM MŠMT. V závažných případech bude GP informovat top management (kolegium děkana FaF a LF HK (KD), vedení FN HK). KD (vedení FN HK) vyzve PB projektu k přijmutí opatření k urychlené nápravě. Nestane-li se tak, má zaměstnavatel právo užít zákonných prostředků k vyvození osobní zodpovědnosti odpovědných osob.
Realizační	Nedostatek zkušených manažerů pro	Absence nebo častá výměna členů Podpory projektu (PS), PM (projektového manažera) nebo	Chyby v ZoR (MZ), čerpání fin., nedodržení podmínek. Dopad na aktivitu A.	N	V	2	FaF UK, nositel projektu, disponuje kvalitním oddělením OSREP, které zajišťuje projektové řízení a má k dispozici zkušené manažery a plán zástupu. LF HK a FN HK disponuje podobně zkušeným týmem odborníků. GP má připraveny alternativy v případě	Při výměně členů týmů řízení projektu bude vypracován podrobný předávací protokol. Bude pečlivě vedena veškerá dokumentace a schvalována kontrolní fáze projektu, ve které bude zhodnocen aktuální stav projektu. Bude zajištěna

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

	řízení projektu	TM (týmového manažera).					výměny na pozici TM. UK nositel projektu disponuje kvalitním oddělením OSREP, které zajišťuje projektové řízení a má k dispozici zkušené manažery a plán zástupu. LF HK a FN HK disponuje podobně zkušeným týmem odborníků. GP má připraveny alternativy v případě výměny na pozici TM.	přechodová fáze – na základě plánu zástupu okamžitá a adekvátní náhrada.
	Nedostatečná podpora projektu	Nedostatečná podpora projektu ze strany top managementu.	Finanční dopad na povinnou 5% spoluúčast. Dopad na aktivitu A – J.	N	V	2	O projektu je a bude informováno kolegium děkana FaF UK, LF HK a vedení FN HK, což výrazně snižuje pravděpodobnost rizika. Projekt je rovněž v souladu se strategickým rozvojem Univerzity Karlovy v Praze. Za úspěch projektu zodpovídá jeden z členů top managementu (GP).FaF UK, LF HK a vedení FN HK, což výrazně snižuje pravděpodobnost rizika.	Top management a KD/vedení FN HK v průběhu projektu bude pravidelně informován o aktuálním stavu projektu včetně finančního krytí. V případě absence finančních prostředků bude rozhodovat KD/vedení FN HK a top management o dalším postupu.
	Nejednoznačnost pravomocí	Nejednoznačné nastavení pravomocí a odpovědnosti za řízení projektu.	Nepochopení plnění klíčových aktivit projektu, což by mohlo ovlivnit výstupy projektu. Dopad na aktivitu A, F.	N	N	4	V rámci předkládané projektové žádosti je jasně navržena řídící a organizační struktura (Kapitola 8.1 Studie proveditelnosti), která jednoznačně určuje nastavení pravomocí mezi členy realizačního týmu. Každý ze členů týmu bude seznámen s organizační strukturou, s určením rolí a kompetencí, včetně strategie komunikace.	Bude provedena neprodleně analýza nastavení pravomocí s přijmutím nápravných opatření. Za každodenní řízení projektu odpovídá PM, za plnění KA a řízení výzkumného týmu GP + vedoucí výzkumných týmů (týmoví manažeři).
Udržitelnost	Opomenutí udržitelnosti infrastruktury spolufinancované z projektu	Modernizovaná infrastruktura nebude ve vlastnictví FaF UK či LF HK.	Nebude dodržen požadavek na udržitelnost infrastruktury, sankce viz právní akt o poskytnutí dotace. Dopad na aktivitu H.	N	V	2	Majetek i karty majetku budou označeny povinnou publicitou projektu a dobou minimální udržitelnosti projektu. Zainteresované strany nakládající s majetkem budou písemně upozorněny na podmínku minimální udržitelnosti. Udržitelnost bude každý rok dokládána Zprávou o udržitelnosti.	FaF UK/ LF HK bude vlastníkem zakoupeného majetku. Může dojít k problémům s udržením funkčnosti pořízené infrastruktury. V tomto případě má FaF UK zajištěnou servisní podporu a pojistné podmínky. Bude tedy možné využít servisních služeb dodavatele přístrojů, které budou vyžadovány na základě předchozí smlouvy, případně následujících servisních opatření (po skončení podmínek smlouvy). UK bude vlastníkem zakoupeného majetku. Může dojít k problémům s udržením funkčnosti pořízené infrastruktury. V tomto případě má FaF UK a LF UK zajištěnou servisní podporu a pojistné podmínky. Bude tedy možné využít servisních služeb dodavatele přístrojů, které budou vyžadovány na základě předchozí smlouvy, případně následujících servisních opatření (po skončení podmínek smlouvy).
	Nedostatečná podpora projektu v době udržitelnosti.	Nedostatečná podpora udržitelnosti projektu ze strany top managementu.	Absence zajištění finančních prostředků na provoz infrastruktury. Dopad na aktivitu A, B C, D, E, H.	N	N	4	V rámci fakulty bude do realizace zapojeno kolegium děkana FaF UK. Top management je a bude informován o přínosech projektu a nákladech souvisejících s jeho udržitelností. Čestným prohlášením příjemce prohlašuje, že má zajištěny finanční prostředky nejen na realizaci, ale i na období udržitelnosti tam, kde je vyžadována. Proto výskyt tohoto rizika je velmi málo pravděpodobný.	V případě absence finančních prostředků bude rozhodovat KD a top management o dalším postupu.

Závěrem je možné konstatovat, že na úspěch projektu má vliv celá řada faktorů, které mohou významným způsobem ovlivnit úspěšnost jeho realizace a dokončení. Intenzita dopadu většiny rizik je střední, jejich reálný dopad na projekt je však minimální.

Všechna výše uvedená rizika budou eliminována či jejich dopad bude snížen už jen tím, že nositel projektu InoMed, FaF UK, je stabilní institucí, má enormní zájem na dosažení cílů projektu a je jednoznačně motivována k úspěšnému výsledku projektu. Se všemi riziky je nicméně nutné počítat a předem jim

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

předcházet. Dojde-li přes všechna opatření k rizikové události, je nutné mít předem nadefinovány nástroje, jak eliminovat dopady dané události. Žadatel má s realizací investičních projektů financovaných z fondů EU bohaté zkušenosti a je si možných rizik, které mohou realizaci projektu ohrozit, vědom.

Žadatel má pro všechna výše uvedená rizika navržena opatření, která mají jejich dopad zcela eliminovat nebo významně minimalizovat. S ohledem na výše uvedené skutečnosti je rizikovost úspěšné realizace projektu nízká.

Zásadním rizikem je však neobdržení dotace, což by znamenalo nulovou variantu, tedy nerealizování projektového záměru, což by vedlo k nenaplnění cílů projektu. Veškeré činnosti související s přípravou projektu, včetně analýz trhu práce, byly provedeny velmi pečlivě a detailně. Zkušenosti žadatele o dotaci jsou v této oblasti významné, proto lze očekávat, že rizika nenaplnění projektu jsou minimální.

9. ROZPOČET

Konkrétní výše nákladů projektu (včetně jejich zdůvodnění) jsou uvedeny v příloze Studie proveditelnosti, Detailní komentovaný rozpočet.

Odůvodnění výše mzdových nákladů členů realizačního týmu (odborný tým): Projekt respektuje kromě ISPV a pravidel OP VVV i interní předpis k hodnocení a odměňování akademických a výzkumných pracovníků na UK a relevantní příkazy děkanů FaF UK a LF HK. Výše mezd respektuje pravidla OP VVV týkající se limitů mezd a platů. Výše pracovních úvazků byly stanoveny s ohledem na intenzivnost zapojení daných pracovníků do projektu, resp. plánovaný objem práce pro projekt. Pracovní náplně jednotlivých členů odborného týmu jsou uvedeny v kapitolách 4.1.8, 4.2.8, 4.3.8 a 4.4.8.

Odůvodnění výše mzdových nákladů členů realizačního týmu (administrativní tým): Výše mzdových nákladů vychází z doporučených mzdových limitů ISPV MPSV a z limitů nastavených interními předpisy zapojených institucí. Mzdy nepřekračují mzdové limity pro administrativní, odborné, klíčové a excelentní pracovníky vydané MŠMT. Administrativní tým vymezený v kapitole 8. a 8.1 přestavuje svojí velikostí optimální nastavení pro řízení projektu nejen co do finančního rozsahu, ale především co do rozsahu koordinačních a výkonných prací celkově na projektu i na jednotlivých institucích. Díky takto zvolené velikosti administrativního týmu bude zajištěno hladké řízení a administrativní chod projektu na všech zapojených institucích. Omezení pozic v rámci administrativního týmu by vedlo ke zhoršení realizace povinné klíčové aktivity č. 1 Řízení projektu.

Úvazky podpůrného personálu jsou sníženy na **minimální možnou hranici**. Jejich další ponižování by mohlo přinést problémy se zajištěním klíčové aktivity – Řízení projektu a mohlo by mít vliv na zabezpečení správnosti fyzické realizace. Projekt tohoto typu s sebou nese významnou administrativní zátěž, která bude muset být pokryta částečně i z vlastních zdrojů žadatele (např. náklady na provozní pracovníky – účetní, ekonom, mzdoví referenti, personalista, referent pro zahraniční záležitosti, IT specialista apod.).

Přístrojové vybavení (investice)

Popis přístrojů a zdůvodnění jejich potřebnosti jsou uvedeny v kapitolách 4.1.9, 4.2.9, 4.3.9 a 4.4.9 Studie proveditelnosti. Předpokládané ceny přístrojů byly stanoveny na základě průzkumu trhu (příloha číslo 12

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Studie proveditelnosti), dle průměru doložených cenových nabídek, popřípadě zkušeností žadatele z minulých let. Na nákup přístrojového vybavení budou vypsány veřejné zakázky, některé rozdělené na části. Zadávací či výběrová řízení na nákup přístrojového vybavení budou vypsána každou institucí zvlášť, sdružení zadavatelů u těchto položek není plánováno.

Laboratorní materiál

Nákup chemikálií, spotřebního materiálu a neinvestičních přístrojů, které jsou nezbytné pro činnost odborného týmu při naplňování cílů a aktivit projektu. Na laboratorní materiál bude vypsána veřejná zakázka na dodávky rozdělená na 6 částí (pokusná zvířata, chemikálie, spotřební materiál, kity, plyny a neinvestiční přístroje), výsledkem veřejné zakázky bude uzavření rámcové dohody (pro obě fakulty UK). S ohledem na vztah obou fakult UK a FN HK bude laboratorní materiál na FN HK soutěžen zvlášť dle interních pravidel této instituce. Výše nákladů na laboratorní materiál byla stanovena v rámci dokumentu **Indikativní seznam materiálu**, který je přílohou č. 13 Studie proveditelnosti a který popisuje plánovaný materiál na celý projekt.. V tomto světle by omezení rozpočtu na materiál pro tento projekt bylo těžko opodstatnitelné a vzhledem k dalšímu neúměrnému přenosu dalších nákladů na výzkumné instituce by to mohlo mít významný negativní dopad na výzkum plánovaný v tomto projektu.

Ostatní provozní náklady

Dalšími položkami rozpočtu jsou nákup kancelářských potřeb a režie (náklady na energie, poštovní a telefonní služby atd. shrnuty v kapitole Místní kancelář). Režie byla vypočítána na základě metodiky/výpočtů používaných u EU projektů realizovaných na UK.

Zahraniční cestovné/stáže

Zahraniční a tuzemské cestovné, převážně pro odborný tým (cestovné na stáže, konference apod.). Tuzemské cestovné pro administrativní tým.

Do kapitoly cestovní náhrady jsou zahrnuty náklady realizačního týmu na zahraniční služební cesty:

1) cestovné – výdaje, které jsou spojené s dopravou v rámci služebních cest - výdaje za jízdenky veřejné dopravy, místenky, letenky, jízdenky místní veřejné dopravy, výdaje související s použitím silničního motorového vozidla v odůvodněných případech (např. neexistuje-li spojení, přepravuje se velké množství materiálu, rovněž využití taxi) apod.;
2) ubytování/nocležné – výdaje za ubytování/nocležné odpovídající cenám v místě a čase obvyklým;
3) stravné – přísluší zaměstnanci v závislosti na době trvání pracovní/služební cesty; výši stravného stanoveného na základě zákoníku práce a podle odpovídajících vyhlášek MPSV určuje zaměstnavatel zaměstnanci po uskutečnění pracovní cesty v rámci jejího vyúčtování; zákoník práce (popřípadě vnitřní směrnice organizace) také určuje míru krácení stravného za bezplatně poskytnutá jídla;
4) nutné vedlejší výdaje – výdaje související s předmětem pracovní cesty, například cestovní pojištění, parkovné, poplatky spojené s pracovní cestou, konferenční poplatky, poplatky za použití telefonu, dálniční poplatek, apod.

Nákup služeb

Nezbytné právní a poradenské služby, které budou souviset zejména s právními službami a přípravou a podáním patentových přihlášek, povinná propagace a publicita projektu, přímá podpora (náklady spojené se

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

setkáními odborného týmu, prezentací výsledků výzkumné činnosti cílovým skupinám). Výše nákladů byla stanovena dle platných předpisů, a to jak interních tak i zákonných norem ČR a dle zkušeností žadatele z dalších výzkumných grantů a programů.

Konference (workshopy)

Tato položka je v rozpočtu kalkulována dle pravidel OP VVV a je plánována jako rozdělená na 2 interní akce (pořádané na zapojených institucích), v délce 1-2 dny trvání akce, a na výjezdní fóra s účelem oslovení širší skupiny subjektů i mimo Hradecko-pardubickou aglomeraci, délka trvání výjezdního fóra je cca 3 dny. V rámci rozpočtu jsou plánovány náklady na občerstvení, zajištění materiálů a v případě výjezdních fór i na zajištění ubytování účastníků fóra a pronájem techniky. Předpokládá se účast 50 osob na jedné akci.

Náklady na publikace

Náklady na odborné publikace jsou v rozpočtu kalkulovány dle zkušeností žadatele a partnera. V rozpočtu jsou zaplánovány dva základní typy publikačních nákladů a to jednak náklady spojené s korekturami publikací v anglickém jazyce a náklady spojené s podmínkami jednotlivých vydavatelství (poplatky za publikaci apod.). Zároveň u vybraných publikací jsou započítány i náklady na publikaci v prestižních vědeckých časopisech ve formátu OPEN ACCESS, tak aby významné výsledky výzkumných záměrů byly prezentovány co nejširší odborné veřejnosti.

Veškeré ceny jsou v místě a v čase obvyklé a předcházel jim provedený průzkum trhu. Zároveň žadatel čerpá ze svých zkušeností s již realizovanými projekty spolufinancovanými z EU, včetně OP VVV či OP VaVpI.

9.1. ZAJIŠTĚNÍ SPOLUFINANCOVÁNÍ V REALIZAČNÍ FÁZI

Rozpočty FaF UK a LF HK jsou součástí rozpočtu UK a sestavují se jako vyrovnané. Tvorba rozpočtu vychází z dlouhodobých zásad hospodaření obou fakult, které jsou konkretizovány pro daný rok a schvalovány příslušným Akademickým senátem. Detailní výsledky hospodaření UK jsou k dispozici ve výročních zprávách zveřejněných na webu: https://www.cuni.cz/UK-8533.html. Na FaF UK je kontrola hospodaření prováděna děkanem, periodicky nebo mimořádně, osobami jím pověřenými, a to na základě rozhodnutí děkana FaF UK nebo usnesení Akademického senátu FaF UK. Každoroční výsledky hospodaření FaF UK jsou zveřejněny ve Výročních zprávách o hospodaření dostupných na webu: http://www.faf.cuni.cz/Fakulta/Dokumenty/Zpravy-o-hospodareni/. V roce 2016 FaF UK skončila v zisku 1 249 tis. Kč, z toho na hlavní činnosti 480 tis. Kč a 769 tis. Kč na doplňkové činnosti. Hospodaření fakulty za rok 2017 lze, také hodnotit kladně. Bylo dosaženo zisku ve výši 864 tis. Kč a došlo ke zvýšení rezervy ve fondech o 3 105 tis. Kč.

Na LF HK jsou zavedeny obdobné kontrolní mechanismy jako na FaF UK včetně provádění každoročního externího auditu hospodaření fakulty. Na projektech OP VaVpI byly dokonce zajišťovány samostatné externí i interní audity. V této dobré praxi FaF UK i LF HK pokračuje i v případě projektů OP VVV. Každoroční výsledky hospodaření LF HK jsou zveřejněny ve Výročních zprávách o hospodaření dostupných na webu: https://www.lfhk.cuni.cz/Fakulta/Dokumenty/Vyrocni-zpravy/. Za rok 2017 vykázala LF HK celkový hospodářský výsledek ve výši 347 tis. Kč. Fondy LF HK meziročně vzrostly o 14 401 tis. Kč, v absolutní hodnotě k 31. 12. 2017 dosáhly částky 107 975 tis. Kč. Obě skutečnosti dokladují pozitivní vývoj hospodaření LF HK.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Zajištění spolufinancování projektu dokládá žadatel i čestným prohlášením v rámci projektové žádosti v IS KP14+. Je také uvedena velikost a poměr částí národních a mezinárodních finančních prostředků a velikost a poměr částí veřejných a neveřejných finančních prostředků. FaF UK i LF HK cíleně tvoří rozpočtové rezervy pro kofinancování investičně náročných projektů. LF HK tvoří rezervní fond také pro případné financování nezpůsobilých výdajů a výdajů nad rámec rozpočtu projektu, aby cíle a aktivity projektu byly naplněny. V rozpočtu obou fakult je rovněž počítáno s předpokládanými finančními prostředky potřebnými ke spolufinancování EU projektů připravovaných a předkládaných do OP VVV. Spolufinancování projektu ve výši 5 % celkových způsobilých výdajů je zajištěno v rámci struktury financování FaF UK i LF HK, zejména se jedná o příjmy veřejných vysokých škol dle zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách, v platném znění, dotace na dlouhodobý koncepční rozvoj výzkumné organizace podle zákona č. 130/2002 Sb. Na spolufinancování budou tedy použity vlastní finanční prostředky VVŠ, které jsou pro tyto účely explicitně definovány v metodice OP VVV a v právním aktu.

Spolufinancování realizační fáze odpovídající 5 % finančního příspěvku FN HK, z 10 042 840,- Kč tj. 502 142,- Kč po dobu trvání projektu (cca 125 000,- Kč/rok) bude zajištěno z prostředků na Institucionální podporu na dlouhodobý koncepční rozvoj výzkumné organizace na základě zhodnocení jí dosažených výsledků. Partner projektu je dále připraven hradit případné nezpůsobilé výdaje i vícenáklady. Dofinancování projektu ITI je schváleno Komisí pro vědu a výzkum FN HK.

10. UDRŽITELNOST

10.1. FINANČNÍ UDRŽITELNOST

Vzhledem k tomu, že se v období udržitelnosti počítá se zachováním činnosti výzkumných týmů, a to v optimalizovaném rozsahu, budou provozní výdaje adekvátně upraveny. Předpokládá se, že příslušné provozní výdaje budou redukovány na cca 60 % původních výdajů v období realizace projektu. Tato výše provozních výdajů by měla být dostatečná k zajištění dalšího fungování odborného týmu a implementace výzkumných aktivit ve spolupráci s aplikační sférou.

Výnosy projektu budou částečně tvořeny institucionálními prostředky na základě hodnocení výzkumu a vývoje, výnosy z tuzemských a mezinárodních vědeckých grantů, výnosy ze smluvního výzkumu a finančními prostředky poskytnutými partnerskými podnikatelskými subjekty. Odborný tým odhaduje roční výnosy na základě zkušeností z minulých let a predikcí dle tabulky č. 41.

Výše provozních výnosů vychází ze zkušeností z minulých let a již realizovaných projektů a zároveň predikcí na roky budoucí. Schopnost zajištění finančních prostředků na pokrytí období udržitelnosti je doložena příslušnými výročními zprávami o hospodaření (případně odkazy na ně). Odhady budoucích výnosů vychází rovněž ze schopností, zkušeností a potenciálu odborného týmu v oblasti publikování výsledků výzkumu, podávání tuzemských a mezinárodních grantů a spolupráce s aplikační sférou.

Tabulka 41 Plán finanční udržitelnosti

Plán finanční udržitelnosti projektu (v celých Kč)

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Položka, včetně komentáře	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok	*Odůvodnění*
Osobní náklady (odborný tým včetně administrativního zázemí)	9 145 865,00	9 328 782,30	9 515 357,95	9 705 665,10	9 899 778,41	*U osobních nákladů je uvažováno s roční inflací ve výši 2%.*
Cestovní náklady (tuzemské a zahraniční vědecké konference, stáže apod.)	716 037,00	716 037,00	716 037,00	716 037,00	716 037,00	*Rovnoměrně rozvrženy v čase.*
Nákup služeb (publikační náklady, servis přístrojového vybavení, odborná školení, externí poradenství apod.)	523 000,00	547 500,00	600 100,00	595 200,00	711 795,00	*Předpokládáme nepravidelný nárůst nákladů za servis instrumentace.*
Výdaje na reinvestice (obnova přístrojového vybavení)	500 600,00	1 125 000,00	1 200 000,00	1 887 000,00	2 225 115,00	*Výdaje na reinvestice budou v čase narůstat dle opotřebení vybavení.*
Ostatní provozní náklady (laboratorní materiál, HW a SW vybavení apod.)	3 005 362,00	3 005 362,00	3 005 362,00	3 005 362,00	3 005 362,00	*Ponecháno konstatně rozložené v čase.*
Provozní výdaje celkem	13 890 864,00	14 722 681,30	15 036 856,95	15 909 264,10	16 558 087,41	
Provozní příjmy v souladu s článkem 61[1] pro projekty nevytvářející příjmy (příjmy nestačí k plnému pokrytí provozních nákladů a podléhají dalším omezením)	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	*0,00*	
Požadavky na vlastní financování (Provozní výdaje celkem – Provozní příjmy), vyjde nenulová kladná hodnota	13 890 864,00	14 722 681,30	15 036 856,95	15 909 264,10	16 558 087,41	
Zdroje financování: institucionální prostředky	2 730 200,00	2 938 154,00	3 016 697,00	3 234 799,00	3 397 005,00	*Projekt uvažuje s vyrovnaným rozpočtem, vlastní financování bude pokrývat průběžné*
Zdroje financování: granty	10 155 363,00	10 363 317,00	10 441 860,00	10 659 962,00	10 822 168,00	
Zdroje financování: smluvní výzkum	366 149,00	574 103,00	652 646,00	870 748,00	1 032 954,00	

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Zdroje financování: uveďte další relevantní zdroje financování	639 152,00	847 107,30	925 653,95	1 143 755,10	1 305 960,41	*navyšování nákladů.*
Zdroje financování celkem	**13 890 864,00**	**14 722 681,30**	**15 036 856,95**	**15 909 264,10**	**16 558 087,41**	
Zbývá dofinancovat (uvede se 0, pokud jsou celkové zdroje financování rovny nebo vyšší než požadavky na vlastní financování, v opačném případě se uvede částka „Požadavky na vlastní financování – Zdroje financování celkem“)	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	

10.2. VĚCNÁ UDRŽITELNOST

Nově projektem pořízená infrastruktura by měla splňovat nároky funkčnosti i po dobu udržitelnosti projektu, nelze nyní odhadnout stav opotřebení přístrojů, které budou v projektu využívány ze 100 % své kapacity. Pokud nastane potřeba upgradu infrastruktury vzniklé z aktuální potřeby VaV centra, bude tato potřeba řešena předně z vnějších dotačních titulů. V době udržitelnosti může dojít k problémům s udržením funkčnosti pořízené infrastruktury. V tomto případě bude mít FaF UK i LF HK zajištěnou servisní podporu a pojistné podmínky. Bude možné využít servisních služeb dodavatele přístrojů, které budou vyžadovány na základě předchozí smlouvy, případně následujících servisních opatření (po skončení podmínek smlouvy).

FaF UK i LF HK budou vlastníky zakoupeného majetku, přístroje i karty majetku budou označeny publicitou projektu a dobou minimální udržitelnosti projektu. Udržitelnost bude každý rok dokládána Zprávou o udržitelnosti, a to Řídícímu orgánu OP VVV - MŠMT.

U aktivit b) Realizace výzkumných záměrů s potenciálem k budoucímu využití výsledků v praxi a c) Experimentální ověření možného praktického uplatnění výzkumných výsledků včetně ošetření duševního vlastnictví předpokládá projekt potřebu dopracování výzkumných záměrů. Výzkumné týmy budou zachovány v nejnutnějším složení a dopracují, tam kde to bude vhodné, výsledky výzkumných záměrů samostatně či ve spolupráci s firmami (u některých výzkumných záměrů se předpokládá vzhledem k jejich velkému komerčnímu potenciálu následné dopracování nad rámec TRL 3 samostatně výzkumnými institucemi). Spolupráce bude navazovat na mimoprojektová partnerství uzavřená v rámci aktivity e) Navázání a rozvoj spolupráce mezi výzkumnými týmy a aplikační sférou.

Projekt předpokládá rozvoj výzkumných kapacit zúčastněných institucí, a to především díky důrazu na interinstitucionální spolupráci a plánovaným vazbám (s důrazem na rozvoj Junior researchers a budování zkušeností Early stage researchers) se zahraničními výzkumnými organizacemi a podniky. V období udržitelnosti bude dán další prostor pro rozvoj výzkumného potenciálu Junior researchers a Early stage

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

researchers (nově vytvořené pozice) prostřednictvím možnosti využití kontaktů a zahraničních zkušeností při přípravě mezinárodních výzkumných projektů.

Tabulka 42 Plán vývoje vybraných výsledků a výstupů

Kód a název výsledku	Cílová hodnota realizace projektu	Plán vývoje v období udržitelnosti				
		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
2 03 12 Počet účastí podpořených výzkumných týmů realizovaných v programech mezinárodní spolupráce	0	0	0	0	0	0
2 02 11 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	16	3	3	3	3	3
2 02 16 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	5	1	1	1	1	1
2 20 11 Mezinárodní patentové přihlášky (PCT) vytvořené podpořenými subjekty	1	0	0	0	0	1
Jiný výsledek, který se nepromítá do MI. (uveďte typ výsledku)	0	0	0	0	0	0

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

11. PŘÍLOHY

- Příloha č. 1 Detailní komentovaný rozpočet/rozpočty, dle rozpočtových kapitol v jednotlivých letech realizace projektu
- Příloha č. 2 Harmonogram projektu dle jednotlivých VZ
- Příloha č. 3 Celkový přehled úvazků projektu
- Příloha č. 4 LoS (Letter of Support) Contipro a.s.
- Příloha č. 5 LoS (Letter of Support) Eli Lilly
- Příloha č. 6 LoS (Letter of Support) GENERI BIOTECH
- Příloha č. 7 LoS (Letter of support) Roche s.r.o.
- Příloha č. 8 LoS (Letter of support) Zenyaku Kogyo
- Příloha č. 9 LoS (Letter of support) Pro.Med. CS
- Příloha č. 10 LoS (Letter of support) EDUKAFARM
- Příloha č. 11 LoS (Letter of support) Nanopharma
- Příloha č. 12 Průzkum trhu
- Příloha č. 13 Indikativní seznam materiálu
- Příloha č. 14 Výzkumný dotazník VZ 4

12. SEZNAM TABULEK A OBRÁZKŮ

Tabulka 1 Počet zaměstnanců na FaF UK 5

Tabulka 2 Počet zaměstnanců na LF HK 6

Tabulka 3 Nejvýkonější vědečtí pracovníci FaF UK za roky 2013 - 2017 10

Tabulka 4 PCT přihlášky FaF UK 11

Tabulka 5 Nejvýkonější vědečtí pracovníci LF HK za roky 2013 – 2017 13

Tabulka 6 PCT přihlášky LF HK 14

Tabulka 7 Nejvýkonější pracovníci FN HK 18

Tabulka 8 Tabulka VZ 1 Indikátory 4.1.4. 28

Tabulka 9 VZ 1 Indikátory 4.1.5. 30

Tabulka 10 VZ 1 Indikátory 4.1.6. 30

Tabulka 11 VZ 1 Indikátory 4.1.7. 32

Tabulka 12 Tabulka s členy odborného týmu VZ 1 35

Tabulka 13 VZ 1 Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech 37

Tabulka 14 VZ 1 Indikátor 4.1.9. 40

Tabulka 15 VZ 2 Indikátor 4.2.4. 49

Tabulka 16 VZ 2 Indikátor 4.2.5. 50

Tabulka 17 VZ 2 Indikátory 4.2.6. 50

Tabulka 18 VZ 2 Indikátory 4.2.7. 51

Tabulka 19 VZ 2 seznam odborný tým 55

Tabulka 20 VZ 2 Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech 57

Tabulka 21 VZ 2 Indikátor 4.2.9. 59

Tabulka 22 VZ 3 Indikátor 4.3.4. 68

Tabulka 23 V3 Indikátor 4.3.5. 68

Tabulka 24 VZ 3 Indikátor 4.3.6. 69

Tabulka 25 VZ 3 Indikátor 4.3.7. 70

Tabulka 26 VZ 3 Odborný tým 74

Tabulka 27 VZ 3 Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech 76

Tabulka 28 VZ 3 Indikátor 4.3.9. 78

Tabulka 29 VZ 4 Indikátor 4.4.4. 88

Tabulka 30 VZ 4 Indikátor 4.4.5. 89

Tabulka 31 VZ 4 Indikátor 4.4.6. 89

Tabulka 32 VZ 4 Indikátor 4.4.7. 91

Tabulka 33 VZ 4 Odborný tým 95

Tabulka 34 VZ 4 Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech 96

Tabulka 35 VZ 4 Indikátor 4.4.9. 96

Tabulka 36 Indikátory kap. 5 97

Tabulka 37 Indikátory kap. 6 97

Tabulka 38 Indikátor 5 10 17 Počet uspořádaných jednorázových akcí 99

Tabulka 39 Garanti projektu + Administrativní tým 101

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Tabulka 40 Kvalifikační požadavky - administrativní tým 102
Tabulka 41 Plán finanční udržitelnosti 112
Tabulka 42 Plán vývoje vybraných výsledků a výstupů 115

Obrázek 1 ATR inhibitory v klinickém testování: AZD6738 a VE - 822 21
Obrázek 2 Schéma plánovaných úkonů v rámci výzkumného záměru protinádorových léčiv 24
Obrázek 3 Hiearchie a oblasti zapojení řešitelů 34
Obrázek 4 Hiearchie a oblasti zapojení VŠ řešitelů VZ 57
Obrázek 5 Organizační a řídicí struktura 103

13. SEZNAM ZKRATEK

Zkratka	*Vysvětlení*
A2780	buňky ovariálního karcinomu
ADINACO	Výzkumná skupina (Alzheimer's DIsease and NAtural COmpounds)
ADHOC	AgeD in HOme Care
AGE Platform Europe	nezisková evropská organizace sdružující seniorské organizace
AKR	aldo-ketoreduktáz
ANT	antracyklinová cytostatika
AR	antracyklinreduktázi
ATM	Ataxia telangiectasia mutated
ATR	Ataxia telangiectasia and Rad3-related
AV ČR	Akademie věd Češké republiky
AZV ČR	Agentura pro zdravotnický výzkum České republiky
BADRI model	Brighton Adverse Drug Reacions Risk Model
CADD	computer-aided drug design
CAR	konstitutivní androstanový receptor
Cardio-Tox HK	Univerzitního výzkumné Centrum UK
CBV	Centrum biomedicínského výzkumu
CDCA	chenodeoxycholová kyselina

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

CDK	inhibici cyklin-dependentních kinázi
CDKi	cyklin-dependentních kinázi
CPS	Cognitive Performal Scale
CREs	karbonyl redukující enzymy
cTnT	srdeční troponin T jako biomarker kardiotoxicity
CTP skóre	Child-Turcotte-Pugh“ skóre
ČGGS	Český geriatrická a gerontologická společnost
ČR	Česká republika
DDR	DNA damage response
DDS	drug-delivery“ systém
DEX	dexrazoxan
DNA-PK	DNA-dependent protein kináza
DSP	Doktorský studijní program
EFSA-CDN	Zvýšení účinnosti a bezpečnosti léčiv a nutraceutik: moderní metody - nové výzvy
ERDF	Evropský fond pro regionální rozvoj
ESF	Evropský sociální fond
EU	Evropská unie
FaF UK	Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové
FDA	Food and Drug Administration
FN HK	Fakultní nemocnice Hradec Králové
FXR	farnesoidní X receptor
GA ČR	Grantová agentura České republiky
GP	Garant projektu
GZO	Grantové zahraniční oddělení (LF HK)
HeLa	buňky karcinomu děložního hrdla
hs cTn	srdeční troponin
Chk1, Chk2	check-point kinázi
IF	Impact faktor
IGA MZ	Interní grantová agentura Ministerstva zdravotnictví

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

lncRNA	long non-coding RNA
InoMed	Předaplikační výzkum inovativních léčiv a medicínských technologií
ISPV	Informační systém o průměrném výdělku
KVS	Kardiovaskulární
LF HK	Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové
MCF-7	buňky karcinomu prsu
MDR	Mnohočetná léková rezistence
MEPHARED	Výstavba první etapy Kampusu UK v Hradci Králové, OP RDI
MI	Monitorovací indikátory
miRNA	micro RNA
MMSE	Mini-Mental State Examination
MOBILITY	Dvoustranné mezinárodní smlouvy o vědeckotechnické spolupráci sjednané Českou republikou s partnerskými státy
MOLT-4 a Jurkat	leukemické buňky
MŠMT	Ministerstvo školství, mládeže a tělovýchovy
NAFLD	nealkoholovým ztukovatěním jater
NANOBIO	posilování mezioborové spolupráce ve výzkumu nanomateriálů a při studiu jejich účinků na živé organismy
NASH	Nealkoholová steatohepatitida
OSREP	Oddělení strategického rozvoje fakulty a evropských projektů FaF UK
OP VaVpI	Operační program Výzkum a vývoj pro inovace
OP VK	Operační program Vzdělávání pro konkurenceschopnost
OP VVV	Operační program Výzkum, vývoj a vzdělání
PA	Právní akt
PBC	primární biliární cholangitidy
PCT	Patent Cooperation Treaty
PERSONMED	Centrum rozvoje personalizované medicíny u věkem podmíněných onemocnění
PI3K	Fosfatidylinositol 3-kináze

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

PIKKs	fosfatidylinositol-3-kináze
PKi	inhibitory proteinových kináz
PM	Projektový manažer
PRINCE 2	PRojects IN Controlled Environments 2nd Version
PROGRES	Institucionální podporu na dlouhodobý koncepční rozvoj výzkumné organizace na UK
PROGRESS Q42 KSKF FaF UK	Stárnutí a změna terapeutické hodnoty léků ve stáří“, „Aging and Changes in the Therapeutic Vaue of Drugs in the Aged“-
PS	Projektová podpora
PSC	primární sklerotizující cholangitidy
PV	Projekotvý výbor
PXR	pregnanový X receptor
RIV body	Registr informací o výsledcích
ŘO	Řídící orgán
SDR	dehydrogenázi/reduktázi s krátkým řetězcem
SHELTER	Services and Health in the Elderly in Long-Term Care
SP	Studie proveditelnosti
STARSS	Vytvoření expertního týmu pro pokročilý výzkum v separačních vědách
STRIP algoritmus	Systematic Tool to Reduce Inappropriate Prescribing
SW	softwarový nástroj
TAČR	Technologická agentura České republiky
TKi	inhibitory tyrosinkináz
Tn	Tropin
UCKF	Univerzitního vzdělávacího centra klinické farmacie
UDCA	kyselina ursodeoxycholová
UK	Univerzita Karlova
ÚKBD	Ústavu klinické biochemie a diagnostiky
UNECE	United Nation Economic Commission of Europe
VaV centrum	Vědecké a výzkumné centrum
VISEGRAD	Mezinárodní Visegradský fond

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

VT	Vedoucí týmu
VZ 1	Výzkumný záměr 1
VZ 2	Výzkumný záměr 2
VZ 3	Výzkumný záměr 3
VZ 4	Výzkumný záměr 4
WHO	World Health Organisation
1. LF UK	1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
2. LF UK	2. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání
MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY