

## Darovací smlouva dle S 2055 a násl. zákona č. 89/2012 Sb. občanského zákoníku

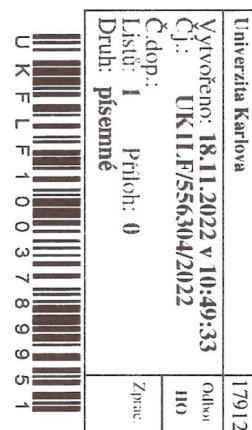
**Dárce:**

Název instituce: Liga proti rakovině Praha z.s.  
 Zastoupená: xxx  
 Adresa: Na Truhlářce 100/60, 180 81 Praha 8  
 IČO: 00571555  
 DIČ: CZ00571555  
 Bankovní spojení: xxx  
 Číslo účtu: xxxx  
 Registrace: Městský soud v Praze, oddíl L, spis. zn. 2370

**Obdarovaný:**

Název instituce: Univerzita Karlova  
 Sídlo: Ovocný trh 560/5, 116 36 Praha 1  
 JD datové schránky: pjyj9b4

DIČ: CZ00216208 Zastoupená: xx  
 Bankovní spojení: xxx fakulty  
 Číslo bankovního účtu: xxxxx Adresa: 1. lékařská fakulta,  
 Kateřinská 32, 121 08 Praha 2 IČO:  
 00216208



### Uzavírají tuto smlouvu:

#### I.

Dárce poskytne peněžní dar z výtěžku sbírky Český den proti rakovině ve výši 345.000,- Kč (slovy Třistačtyřicetpětisickorunčeských).

Projekt: Totální neoadjuvantní terapie pro léčbu lokálně pokročilého karcinomu rekta řešený na Onkologické klinice 1. LF UK a VFN v Praze

Hlavní řešitel: xxx

Obdarovaný je právnickou osobou se sídlem na území České Republiky.

#### III.

Obdarovaný tento dar přijímá a použije jej k účelu, uvedeném v čl. I. této smlouvy. V případě, že dar nebude použit obdarovaným na účel uvedený v bodu I., vyhrazuje si dárce právo na navrácení daru v plné výši. IV. Peněžní dar bude vyplacen převodem na výše uvedený účet do 14 dnů po uzavření smlouvy. Obdarovaný podpisem této smlouvy potvrzuje její platnost.

Obě strany se zavazují, že budou o daru účtovat ve svém účetnictví v souladu s touto smlouvou.

#### VI.

Obdarovaný potvrzuje, že poskytovaná částka souhlasí s příloženým rozpisem rozpočtu výdajů. Obdarovaný je povinen sledovat použití finančních prostředků v členění podle tohoto rozpočtu a o čerpání podat zprávu do 1 roku od podpisu smlouvy. Součástí zprávy musí být členěná účetní sestava podle jednotlivých položek tohoto rozpočtu včetně příložených kopií dokladů o uskutečněných nákladech.

#### VII.

Obdarovaný se zavazuje uvádět u publikací, že práce byla finančně podporována Ligou proti rakovině Praha a u investic označit štítkem, že nákup byl umožněn s podporou Ligy proti rakovině Praha. Vliv. Tato smlouva je vyhotovena ve dvou originálech, přičemž každá smluvní strana obdrží jedno vyhotovení. Smlouva nabývá platnosti dnem podpisu obou smluvních stran a podléhá povinnému uveřejnění podle z.č. 340/2015 Sb., o registru smluv.

V Praze, dne 9. 11. 2022

V Praze, dne

## Je projekt podporován i z jiných zdrojů?

Tč, není projekt podporován z žádných jiných zdrojů a probíhají přípravy na zahájení, které jsou prováděné vlastními silami (organizace projektu, sdružení jednotlivých center, souhlasy etických komisí, příprava databáze), a případně minoritně z finančních zdrojů na výzkum z VFN a 1. LF UK v Praze (např. Statistická rozvaha). V červnu 2022 byla podána žádost o institucionální podporu MZ ČR (AZV grant) pro celý plánovaný projekt. Pilotní výzkum, o kterého podporu aktuálně žádáme, by významně pomohl zavést a analyzovat prvních 12 pacientů pomocí metodiky cirkulující tumorové DNA v jednotlivých fázích terapie, a tím přispěl k zefektivnění a zlepšení celého projektu. Dalším, minoritním, zdrojem průběhu pilotní fáze projektu by byly finance určené na vědu a výzkum jednotlivých klinik a pracovišť ve VFN a 1. LF UK v Praze.

## Návrh na výši finanční podpory a jejího využití + rozpočet:

V rámci pilotní studie projektu bude vyšetřeno celkem 12 pacientů splňujících inclusion criteria. U těchto pacientů bude v průběhu léčby a jejího sledování provedeno celkem 7 odběrů po 10 ml periferní krve pro genetickou analýzu tzv. tekuté biopsie (liquid biopsy). Celkem bude analyzováno 84 vzorků periferní krve v rámci sledování genetických biomarkerů a u 48 vzorků (4 vzorky u každého pacienta) bude provedeno stanovení CTC ve 4 časových bodech: před radioterapií, před zahájením neoadjuvantní chemoterapie, 1 týden po provedení resekce a po ukončení adjuvantní chemoterapie.

Periferní krev bude využita pro izolaci cirkulujících nádorových buněk (CTC) a

cirkulující volné nádorové DNA (cfDNA). Pro izolaci a následnou genetickou analýzu

bude nezbytný následující spotřební, diagnostický materiál a reagenční soupravy:

Pro izolaci ctDNA z plazmy bude využit Plasma/Serum Cell-free circulating DNA Purification kit (Norgen Biotek, cena 25 tis. Kč) a chemikálie jako isopropanol a etanol (cena 1000 Kč). Periferní krev bude odebírána do speciálních zkumavek se stabilizačním činidlem cf-DNA/cf-RNA Preservative tubes (Norgen Biotek, cena 27 tis. Kč). Cirkulující nádorové buňky budou izolovány pomocí AdnaTest ColonCancer Select a Detect kitu (100 tis. Kč). Pro genovou analýzu ctDNA pomocí qRT-PCR a bude nutné pořídit speciální reagenzie pro preamplifikaci ctDNA a qRT-PCR analýzy, primery a próby, reagenzie pro kontrolu kvality analýzy (DNA spike, RNA spike) — náklady 130 tis. Kč. Pro kontrolu kvality a kvantity vstupního materiálu Agilent High sensitivity DNA kit, DNA 1000 kit (HPST, cena 39 tis. Kč). Pro výše uvedené metodické postupy bude využíván běžný laboratorní spotřební materiál (sterilní, PCR clean): špičky (lui; 10ul; 100ul; 200ul; 1000 ul, 5000 ul;), serologické pipety (5 ml; 10 ml; 20ml), 15 ml centrifugační zkumavky Falcon, Eppendorf zkumavky (200 ul; 1,5 ml) PCR mikrozkušavky a stripky; 96 jamkové PCR destičky, adhezivní filmy atp — náklady 20 tis. Kč. Dále náklady na drobné kancelářské potřeby, prostředky k archivování informací a jejich reprodukcím při přednáškové činnosti — náklady 3000 tis. Kč. Pracoviště zapojená do projektu jsou již přístrojově vybavena k provedení veškerých molekulárně genetických analýz.

Ceikové náklady na pilotní část projektu činí: 345 000 Kč

XXX

---

Onkologická klinika VFN a 1. LF UK v Praze

xxx

U Nemocnice 2

128 OO Praha 2

V Praze, dne 9. listopadu 2022

Věc: Oznámení o poskytnutí finančního příspěvku

Vážená paní doktorko,

k Vaší žádosti o udělení finančního příspěvku na výzkumný projekt Totální neoadjuvantní terapie pro léčbu lokálně pokročilého karcinomu rekta Vám sdělujeme, že výbor Ligy proti rakovině Praha po posouzení Vaší žádosti rozhodl poskytnout Vám částku ve výši

345.000,- Kč.

Poskytnutá částka je účelově vázána na rozpočet v žádosti o grant.

Povinností obdarovaného je podat stručnou zprávu a zaslat vyúčtování přidělených prostředků do 1 roku po podpisu smlouvy dle bodu VI. Darovací smlouvy.

V příloze zasíláme Darovací smlouvu včetně rozpočtu. Prosíme o její podepsání (stačí elektronickým podpisem) a zaslání zpět na e-mailovou adresu: xxx

Případné dotazy týkající se finančních záležitostí Vám zodpoví ekonomka Ligy proti rakovině Praha xxx

S pozdravem

Př.: Darovací smlouva

Liga proti rakovině Praha z.s.,  
Na Truhlářce 100/60  
18081 Praha 8

tel.:  
NTL:  
e-mail:

Registrováno dne 15.7.1991 na Ministerstvu vnitra ČR, číslo reg VSC/I-7179/91-R

Liga proti rakovině Praha z.s.

Fakultní nemocnice Bulovka Ústav radiační onkologie  
Na Truhlářce 100/60  
180 81 Praha mail:

Vážení členové hodnotící komise Ligy proti rakovině,

tímto Vás prosíme o posouzení možnosti grantového příspěvku k podpoře onkologického výzkumu pro pilotní část námi navrhovaného multicentrického projektu TONE UP. Experimentální část projektu TONE UP je cílená na hledání prediktivních markerů (immunohistochemických, molekulárně-genetických a cirkulující DNA) a role jejich změn v průběhu totální neoadjuvantní terapie u pacientů s lokálně pokročilým karcinomem rekta. Z těchto potenciálních prediktorů, je do nyní nejméně prozkoumaná cirkulující tumorová DNA, která ale s ohledem na velkou mutační zátěž kolorektálního karcinomu skýtá velký potenciál v predikci účinku terapie, jako i velký prognostický potenciál. V případě Vašeho příspěvku budou všechny poskytnuté finance účelně využity pro zavedení optimalizaci a pilotní analýzu cirkulující DNA u pacientu s vysoce rizikovým lokálně pokročilým karcinomem rekta. Věříme, že nalezení vhodných prediktorů, může zlepšit možnost individualizace léčby u pacientu s tímto onemocněním, kterých nadále cca. 40 % umírá na generalizaci onemocnění.

Tímto bychom Vám rádi představili náš projekt, podávaný za Všeobecnou fakultní nemocnic v Praze (dále VFN) a krátce upřesnili stěžejní body projektu.

Název projektu:

EN-TONE UP: Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal carcinoma UP to date

CZ-TONE UP: Totální neoadjuvantní terapie pro léčbu lokálně pokročilého karcinomu rekta

Jméno hlavního řešitele: xxx

Jména spoluřešitelů:

VFN: xxx

Ústav patologie 1 lékařské fakulty Univerzity Karlovy v Praze (1. LF UK v Praze) a

VFN: xxx

Ústřední vojenská nemocnice (ÚVNxxx)

Fakultní nemocnice Plzeň: xxx

Nemocnice Pardubice a.s. a Multiscan s.r.o.: xxx

Ústav radiační onkologie, Fakultní Nemocnice Bulovka xxx

Nemocnice Aqel Nový Jičín: xxx

Název pracoviště, adresa a spojení: Onkologická klinika VFN a 1. LF UK  
v Praze U Nemocnice 2 128 OO Praha  
2

Tet.: xxx

Stručná charakteristika projektu a realizační výstup:

úvod: Kolorektální karcinom (CRC) patří s třetí nejvyšší incidencí a čtvrtou nejvyšší mortalitou mezi nejčtenější karcinomy ve světě. Přibližně třetinu CRC tvoří karcinomy rekta (RCa). Zavedení a standardizace totální mesorektální excize a zavedení standardní multimodální terapie (předoperační chemo-/radioterapie a pooperační chemoterapie) u lokálně pokročilých karcinomech vedlo k významnému zvýšení lokální kontroly a k dramatickému snížení míry lokálních relapsů z 20-40% na < 10% a mírou patologických celkových remisí u 15 % (10-30 %) pacientů. S ohledem na pooperační průběh nelze pooperační chemoterapii včas nebo vůbec podat asi u třetiny pacientů, což komplikuje časné snížení mikroskopické nálože tumorových buněk, a tím možnost snížit vzdálené relapsy, na které umírá většina pacientů (35-40 %) s lokálně pokročilým karcinomem rekta. Proto se v posledních pěti letech mění paradigma přístupu k lokálně pokročilému karcinomu rekta směrem k totální neoadjuvantní terapii (TNT), tj. předřazení celé, nebo části pooperační chemoterapie do předoperační části. Tato je sice již široce akceptovaná jako standardní péče lokálně pokročilých karcinomů rekta, ale s ohledem na širokou paletu možných sekvencí (indukční chemoterapie iCT) nebo naopak zařazena po RT (konsolidační chemoterapie, CCT)) a typů chemoterapie a radioterapie (krátký režim 5x5Gy nebo dlouhý režim chemoradioterapie) nebyl optimální standard do nyní schválen. Dosavadní výsledky studií a metaanalýz potvrzují dvakrát vyšší míru celkových remisí onemocnění i zatím nekonzistentní zlepšení celkového přežití pacientů. Dle výsledku metaanalýz u pacientů, kteří neodpovídají na terapii již v intervalu 16 týdnů je velmi pravděpodobné, že extendovaný interval nepomůže, naopak mohou být tito pacienti ohroženi vzdálenou diseminací. Tito pacienti (cca 6-20 %), které je velmi obtížné definovat na základě běžné klinicko-patologické stratifikace, budou naopak zřejmě profitovat z časné operace. Identifikace a definování souboru potenciálních prognostiko-prediktivních parametrů, který je nepochybně jedním ze základních klíčů budoucí správné volby terapie (dle příkladu ras a raf mutací u metastatického CRC), nebyl do nyní systematicky zkoumán.

Charakteristika projekt: jedná se o pilotní část připravovaného nacionálního projektu TONE-UP (6 center, celkem 240 pacientů). Cílem této pilotní části je úvodní studie na celkem 12 pacientech prokázat změny v cirkulující tumorové DNA (ctDNA) a její vliv na efektivitu (RO resekce, míra regrese, neoadjuvantní rektální skóre (NAR), změny parametrů MRI, stupeň patologické regrese TRG apod.) totální neoadjuvantní terapie u pacientů s vysoce rizikovým lokálně pokročilým karcinomem rekta (cT3c/d + minimálně jeden další z rizikových faktorů : N2, EMVI 4-5, CRM+, laterální pánevní LU, nebo T4, nebo N2, nebo EMVI 4-5, CRM + u pacientů). Cílem celého projektu bude mimo efektivitu a toxicity navrhovaného režimu TNT (krátký režim radioterapie 5x5 Gy následován 4 cykly konsolidační chemoterapie mFOLFOX 6 se zhodnocením odpovědi pacienta na MRI. Při celkové nebo částečné remisi budou pacientovi podané další 4 cykly chemoterapie a následně bude po zhodnocení odpovědi operován a podstoupí zbývající 4 cykly adjuvantní chemoterapie mFOLFOX6. U pacientů, kteří nebudou na radioterapii a úvodní 4 cykly chemoterapie mFOLFOX6 reagovat (stabilizace ev lokální progresi nemoci), bude indikována resekce po úvodních 4 cyklech a následně po operaci 8 cyklů adjuvantní chemoterapie (viz schema Obr. 1). Tímto bude zaručena dobrá stratifikace pacientů a u pacientů-nonrespondérů se předejde zbytečnému oddalování operace.

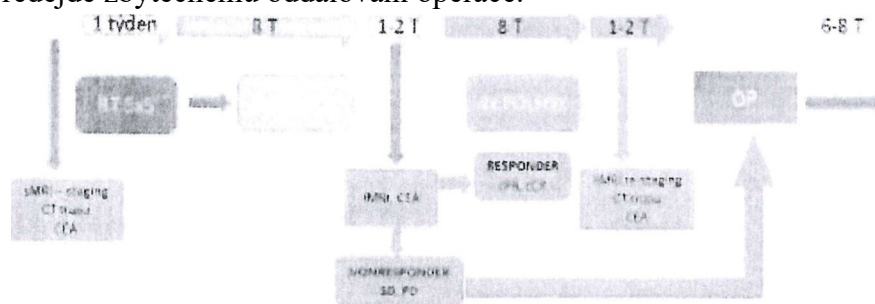


Fig 1. Schema studie

Výstupy projektu: Nakolik jsou studie zkoumající TNT u LARC velmi nesourodé a liší se typem, sekvencí a intenzitou modalit, očekáváme, že klinicky přinese náš projekt kvalitní studii 2. fáze, která prokáže efektivitu a akceptovatelnou toxicitu tohoto konkrétního režimu TNT, voleného na základě recentních výsledků metaanalýz, a tím přispěje k etebiování tohoto režimu v rámci standardizace TNT. Experimentální části chceme pomocí korelace pečlivě volených imunohistochemických, molekulárně-genetických prediktorů a sledováním jejich změn před a po terapii a sledováním změn ctDNA pomoci identifikovat prediktivní znaky, které budou v budoucnu nápomocné k lepší stratifikaci pacientu pro TNT a tím zlepši a optimalizují terapii, její časování a intenzitu. Tato pilotní část, o které podporu nyní žádáme, přispěje významně k zavedení a úvodnímu zhodnocení role ctDNA v průběhu TNT u lokálně pokročilého karcinomu rekta a k objasnění jejího významu právě v této diagnóze. Tato oblast nebyla, dle našich poznatků, nikdy systematicky zkoumána a při velké mutační zátěži karcinomů rekta má sama o sobě publikační i klinický potenciál.

Stupeň rozpracování projektu, případně kopie publikací:

Projekt je nyní v přípravné fázi. Plánované zahájení pilotní části projektu (12 pacientů) je říjen-listopad 2022. Projekt byl schválen Etickou komisí VFN a UVN,

schválení dalších etických komisí participujících pracovišť budou podána v průběhu léta 2022, Dále probíhá příprava elektronického informačního systému, který by měl propojovat strukturalizovanou databázi projektu napříč participujícími institucemi a umožňovat strukturované a anonymizované ukládání dat. Z pilotní části se předpokládá 1 zahraniční a 1 tuzemská publikace a bude tvořit bázi pro multiinstitucionální projekt (předpokládáme 240 pacientů v 6 centrech v rámci ČR).

Je projekt podporován j z jiných zdrojů?

T.č. není projekt podporován z žádných jiných zdrojů a probíhají přípravy na zahájení, které jsou prováděné vlastními silami (organizace projektu, sdružení jednotlivých center, souhlasy etických komisí, příprava databáze), a případně minoritně z finančních zdrojů na výzkum z VFN a 1. LF UK v Praze (např. Statistická rozvaha). V červnu 2022 byla podána žádost o institucionální podporu MZ ČR (AZV grant) pro celý plánovaný projekt. Pilotní výzkum, o kterého podporu aktuálně žádáme by významně pomohla zavést a analyzovat prvních 12 pacientů pomocí metodiky cirkulující tumorové DNA v jednotlivých fázích terapie, a tím přispěl k zefektivnění a zlepšení celého projektu. Dalším, minoritním, zdrojem průběhu pilotní fáze projektu by byly finance určené na vědu a výzkum jednotlivých klinik a pracovišť ve VFN a 1. LF UK v Praze.

Návrh na výši finanční podpory a jejího využití + rozpočet:

V rámci pilotní studie projektu bude vyšetřeno celkem 12 pacientů splňujících inclusion criteria. U těchto pacientů bude v průběhu léčby a jejího sledování provedeno celkem 7 odběrů po 10 ml periferní krve pro genetickou analýzu tzv. tekuté biopsie (liquid biopsy). Celkem bude analyzováno 84 vzorků periferní krve v rámci sledování genetických biomarkerů a u 48 vzorků (4 vzorky u každého pacienta) bude provedeno stanovení CTC ve 4 časových bodech: před radioterapií, před zahájením neoadjuvantní chemoterapie, 1 týden po provedení resekce a po ukončení adjuvantní chemoterapie.

Periferní krev bude využita pro izolaci cirkulujících nádorových buněk (CTC) a cirkulující volné nádorové DNA (cfDNA). Pro izolaci a následnou genetickou analýzu bude nezbytný následující spotřební, diagnostický materiál a reagenční soupravy: Pro izolaci ctDNA z plazmy bude využit Plasma/Serum Cell-free circulating DNA Purification kit (Norgen Biotek, cena 25 tis. Kč) a chemikálie jako isopropanol a etanol (cena 1000 Kč). Periferní krev bude odebírána do speciálních zkumavek se stabilizačním činidlem cf-DNA/cf-RNA Preservative tubes (Norgen Biotek, cena 27 tis. Kč). Cirkulující nádorové buňky budou izolovány pomocí AdnaTest

ColonCAncer Select a Detect kitu (100 tis. Kč). Pro genovou analýzu ctDNA pomocí qRT-PCR a

bude nutné pořídit speciální reagentie pro preamplifikaci ctDNA a qRT PCR analýzy, primery a próby, reagentie pro kontrolu kvality analýzy (DNA spike, RNA spike) – náklady 130 tis. Kč. Pro kontrolu kvality a kvantity vstupního materiálu Agilent High sensitivity DNA kit, DNA 1000 kit (HPST, cena 39 tis. Kč), Pro výše uvedené metodické postupy bude využíván běžný laboratorní spotřební materiál (sterilní, PCR clean): špičky (1ul; 10ul; 100ul; 200ul; 1000 ul, 5000 ul;), serologické pipety (5 ml; 10 ml; 20ml), 15 ml centrifugační zkumavky Falcon, Eppendorf zkumavky (200 ul; 1,5 ml) PCR mikrozukavky a stripky; 96 jamkové PCR destičky, adhezivní filmy atp — náklady 20 tis. Kč. Dále náklady na drobné kancelářské potřeby, prostředky k archivování informací a jejich reprodukcím při přednáškové činnosti — náklady 3000 tis. Kč. Pracoviště zapojená do projektu jsou plně přístrojově vybavena k provedení veškerých molekulárně genetických analýz.

Celkové náklady na pilotní část projektu činí: 345 000 Kč

Bankovní spojení a přesné číslo bankovního účtu

Darovací konto xxx

č. účtu: xxx

v . s . xxx

### Prohlášení žadatele

Prohlašuji, že publikace a souhrny přednášek vycházející z pilotní části projektu TONE UP budou označeny větou „Práce byla finančně podpořena grantem Ligy proti rakovině Praha" a případně zakoupené investiční předměty budou označeny nápisem „Zakoupeno za finančního přispění Ligy proti rakovině Praha“.

Prohlašuji, že do roka od přidělení finanční podpory bude předložen přehled o čerpání finančních prostředků a podána stručná zpráva o získaných výsledcích výzkumu.

Datum odeslání žádosti: 27.07.2022

V Praze 27.07.2022