

Smlouva o účinné spolupráci na řešení programového projektu

v rámci operačního programu TECHNOLOGIE A APLIKACE PRO KONKURENCESCHOPNOST 2021–2027, Priorita 1 „Aplikace – výzva I.“, název programu podpory Aplikace

uzavřená podle § 1746 odst. 2 zákona č. 89/2012 Sb., občanský zákoník a ve smyslu zákona č. 130/2002 Sb., o podpoře výzkumu, experimentálního vývoje a inovací z veřejných prostředků a o změně některých souvisejících zákonů

Název: BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.
Se sídlem: Chotouň 90, 254 01 Pohoří
Zástupce: , předseda představenstva
IČ: 46356606
DIČ: CZ46356606
Zapsána: B 2144 vedená u Městského soudu v Praze
Číslo bankovního účtu: 3001201/0100
Kontaktní osoba pro komunikaci:
(dále jen „Příjemce“)

a

Název: Univerzita Karlova
Se sídlem: Ovocný trh 560/5, 116 36 Praha 1
Zástupce: prof. MUDr. Milena Králíčková, Ph.D., rektorka
IČ: 00216208
DIČ: CZ00216208

Řešitelské pracoviště: Průmyslová 595, 252 50 Vestec

Číslo bankovního účtu: 38533021/0100
Kontaktní osoba pro komunikaci:

(dále jen „Další účastník“)

(dále také jako „Smluvní strany“)

Preambule

Příjemce je uchazečem o poskytnutí podpory ve smyslu zákona č. 130/2002 Sb., o podpoře, výzkumu, experimentálního vývoje a inovací z veřejných prostředků a o změně některých souvisejících zákonů (dále jen „zákon o podpoře VVI“) při realizaci projektu s názvem *Nové metody ve vývoji drůbežích vakcín* (dále jen „Projekt“) podaného do Výzvy I. aktivity „APLIKACE“ v rámci Operačního programu Technologie a aplikace pro konkurenceschopnost v období 2021 – 2027, Priorita 1 – Posilování výkonnosti podniků v oblasti výzkumu, vývoje a inovací a jejich digitální transformace.

Na realizaci Projektu zajištění a naplnění všech cílů Projektu bude Příjemce, který je hlavním řešitelem projektu, spolupracovat s Dalším účastníkem, tak aby byly splněny všechny závazky, které má Příjemce a Další účastník vůči Ministerstvu průmyslu a obchodu ČR jako vyhlášovateli aktivity „APLIKACE“ (dále jen „Poskytovatel“ nebo „Poskytovatel dotace“).

I.

Předmět smlouvy

1. Smluvní strany se zavazují uzavřením této Smlouvy účinně spolupracovat při realizaci a řešení Projektu a v období následujícím po skončení projektu. Rozsah spolupráce a vzájemná práva a povinnosti jsou dány touto Smlouvou a k ní připojenými přílohami.
2. Cílem spolupráce Smluvních stran podle této Smlouvy je splnění veškerých povinností vůči Poskytovateli dotace, které jsou stanovené Rozhodnutím o poskytnutí dotace. Veškerá ustanovení Rozhodnutí a z nich vyplývající povinnosti jsou pro Smluvní strany závazné.

II.

Výklad pojmů

1. **Uchazeč** = org. složka státu nebo org. jednotka ministerstva zabývající se výzkumem a dále právnická nebo fyzická osoba, která se uchází o poskytnutí podpory.
2. **Poskytovatel** = org. složka státu nebo územní samosprávný celek, který rozhoduje o poskytnutí podpory a který tuto podporu poskytuje.
3. **Příjemce** = uchazeč v jehož prospěch bylo o poskytnutí podpory poskytovatelem rozhodnuto
4. **Projekt** = činnosti, které mají splnit nedělitelný úkol přesné hospodářské, vědecké nebo technické povahy s předem jasně určenými cíli formulovaný uchazečem ve veřejné soutěži ve výzkumu, vývoji a inovacích nebo poskytovatelem v rámci zadání veřejné zakázky
5. **Další účastník** = org. složka státu nebo org. jednotka ministerstva zabývající se výzkumem a dále právnická nebo fyzická osoba, jejíž účast na projektu je vymezena v návrhu projektu a s níž příjemce uzavřel smlouvu o účasti na řešení projektu.
6. Za **následující období** se považuje období v délce 3 let po skončení projektu – **tzv. doba udržitelnosti projektu**, ve kterém Poskytovatel provádí vyhodnocení výsledků řešení projektu, vypořádání poskytnuté podpory a monitoring implementace výsledků v praxi. Za tím účelem je Rozhodnutím zavázán Příjemce i další účastník k součinnosti při provádění těchto činností.
7. **Dnem plánovaného ukončení projektu** se rozumí datum uvedené Příjemcem dotace v harmonogramu v Rozhodnutí o poskytnutí dotace. Tento termín je závazný a jeho porušení je porušením rozpočtové kázně. Projekt je možné ukončit kdykoli dříve, nejpozději však v termínu, který je uvedený v Rozhodnutí o poskytnutí.
8. **Předmětem duševního vlastnictví** se pro účely Smlouvy rozumí jakýkoli výsledek duševní činnosti, na jehož základě vznikne nemotný statek, který je objektivně zachytitelný. Jedná se zejména o vynálezy, technická řešení chráněná užitečným vzorem, průmyslové vzory, zlepšovací návrhy, biotechnologické vynálezy, ochranné známky, díla podle práva autorského, know-how, a další výsledky duševní činnosti.

III.

Rozdělení činností Smluvních stran v projektu a podíl Smluvních stran

1. Příjemce a Další účastník se dohodli na konkrétním rozdělení činností každé Smluvní strany v Projektu, přičemž takový výčet činností a jejich rozdělení je uveden v žádosti o podporu Projektu tvořící samostatnou přílohu této Smlouvy. Smluvní strany prohlašují, že mají ve své dispozici žádost o podporu.

2. Podíl Smluvních stran na podporovaných aktivitách:
Podíl výzkumu a vývoje na způsobilých výdajích jednotlivých Smluvních stran je následující:
 - Příjemce: 65 % podíl způsobilých výdajů na průmyslovém výzkumu
40 % podíl způsobilých výdajů na experimentálním vývoji
 - Další účastník: 85 % podíl způsobilých výdajů na průmyslovém výzkumu
85 % podíl způsobilých výdajů na experimentálním vývoji
3. Míra účasti jednotlivých členů konsorcia podle aktuálního rozpočtu projektu je: 73% u Příjemce a 27% u Dalšího účastníka. Přílohou č. 5 této Smlouvy je rozpočet, který přesně vymezuje procentuální výši rozložení nákladů na realizaci projektu mezi Smluvními stranami.
4. Každá Smluvní strana hradí pouze náklady, které vznikly té konkrétní Smluvní straně.

IV.

Obecné povinnosti Smluvních stran ve vztahu k pravidlům poskytnutí podpory

1. Smluvní strany se zavazují dodržovat pravidla poskytnutí podpory a řídit se jimi, postupovat v souladu s pravidly veřejné podpory, v souladu s Nařízením Komise (EU) č. 651/2014 ze dne 17.6.2014, kterým se v souladu s články 107 a 108 Smlouvy prohlašují určité kategorie podpory za slučitelné s vnitřním trhem (tzv. všeobecná bloková výjimka, GBER), v souladu s Rámcem pro státní podporu výzkumu, vývoje a inovací – Úřední věstník Evropské unie ze dne 27.6.2014, 2014/C 198/01 a v souladu se zákonem č. 218/2000 Sb., o rozpočtových pravidlech a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů.
2. Smluvní strany se zavazují postupovat v souladu s Rozhodnutím o poskytnutí dotace, Pravidly pro žadatele a Příjemce z OP TAK včetně Pravidel pro způsobilost výdajů a publicitu a Pravidel pro výběr dodavatelů nebo podle zákona č. 134/2016 Sb., o veřejných zakázkách, které definují povinnosti Příjemce vůči Poskytovateli dotace, a dalšími souvisejícími vnitřními předpisy Poskytovatele dotace. Do Rozhodnutí o poskytnutí dotace jsou Poskytovatelem vložena data obsažená v Plné žádosti (zejména informace o rozpočtu projektu, harmonogramu realizace, indikátorů projektu atd.). Dodržení takto stanovených limitů je tak pro Smluvní strany závazné a jejich nesplnění může vést k odnětí dotace (§ 15 zákona č. 218/2000 Sb.), neproplacení dotace nebo sankcím (§ 14e zákona č. 218/2000 Sb.).
3. Při výběru dodavatele v souvislosti s realizací Projektu jsou Smluvní strany povinny postupovat dle Pravidel po výběr dodavatelů, a to ve verzi platné v den zahájení výběrového řízení.
4. Smluvní strany se zavazují dodržovat Pravidla pro způsobilost výdajů a publicitu, které je nutné dodržet (a to i v případě výběrového řízení ve vyhlášení zakázky), a to až do ukončení doby udržitelnosti projektu.
5. Každá ze Smluvních stran se zavazuje k účasti na efektivní realizaci Projektu, spolupracovat a okamžitě a včas plnit všechny své povinnosti stanovené Poskytovatelem dotace a stanovené v této Smlouvě.
6. Smluvní strany se dohodly na tom, že v případě, že dojde k jakémukoliv porušení povinností na straně Příjemce, stanovených v odst. 1, nebo odst. 2 článku IV této smlouvy, nebo porušení konstatovaném Poskytovatelem dotace, a Další účastník bude v důsledku takového porušení povinností Příjemcem muset Poskytovateli dotace poskytnout jakékoliv plnění (ať už v podobě finančního plnění, nebo jakýchkoliv administrativních či jiných úkonů), zavazuje se Příjemce nahradit Dalšímu účastníkovi škodu způsobenou porušením jeho povinností v plném rozsahu.
7. Smluvní strany se dohodly na tom, že v případě, že dojde k jakémukoliv porušení povinností na straně Dalšího účastníka stanovených v odst. 1, nebo odst. 2 článku IV této smlouvy, nebo porušení konstatovaném Poskytovatelem dotace, a Příjemce bude v důsledku takového porušení povinností Dalším účastníkem muset Poskytovateli dotace poskytnout jakékoliv plnění (ať už v podobě finančního plnění, nebo jakýchkoliv administrativních či jiných úkonů), zavazuje se Další účastník nahradit Příjemci škodu způsobenou porušením jeho povinností v plném rozsahu.

8. Smluvní strany jsou povinny o způsobilých výdajích projektu a použití dotace určené k financování způsobilých výdajů vést oddělenou evidenci a dokumentaci stanovenou v Rozhodnutí o poskytnutí dotace a podklady uchovat po dobu 10 let (viz odst. 1, čl. XVII této Smlouvy). Další účastník předává evidenci způsobilých výdajů projektu Příjemci vždy společně s kopiemi předmětných dokladů a dokladů o jejich úhradě pro potřeby doložení v žádosti o platbu. Evidence musí mít minimálně tuto strukturu (kterou mohou dle svých potřeb obě Smluvní strany doplnit):

V.

Práva a povinnosti stran v rámci realizace projektu

1. Smluvní strany berou na vědomí, že Příjemce jako příjemce dotace odpovídá Poskytovateli za plnění povinností vyplývajících z Rozhodnutí o poskytnutí dotace. Smluvní strany mají vzájemnou povinnost poskytovat si veškerou součinnost k tomu, aby Příjemce mohl plnit své povinnosti vůči Poskytovateli dotace.
2. Úkoly obou Smluvních stran, které mají zajistit, jsou definovány v podnikatelském záměru jako přílohy žádosti o podporu, která je přílohou č. 2 této smlouvy. Každá Smluvní strana je povinna si počínat tak, aby bylo dosaženo deklarovaných výsledků.
3. Smluvní strany se zavazují předávat si vzájemně veškeré informace o projektu a informovat se o opatřeních učiněných Poskytovatelem dotace v souvislosti s realizací Projektu stejně jako se zavazují spravovat se o výstupech veškeré komunikace s Poskytovatelem dotace.
4. Smluvní strany jsou povinny si oznamovat vzájemně všechny změny týkající se kontaktních osob, dále změny, pokud některá ze Smluvních stran přestala splňovat podmínky kvalifikace, změny veškerých skutečností uvedených ve schválené žádosti o podporu a jakékoliv další změny a skutečnosti, které mají nebo by mohly mít vliv na řešení cíle Projektu, dodržení povinností stanovených Rozhodnutím o poskytnutí dotace nebo změnu údajů zveřejňovaných v Informačním systému výzkumu, vývoje a inovací. Smluvní strany se informují navzájem pravidelně o jakémkoliv záměru uzavření Smlouvy s dodavatelem zboží či služeb potřebných k řešení projektu, jejichž hodnota převyšuje 500 000,00 Kč s DPH.
5. Každá změna Projektu před jejím provedením musí být nejprve konzultována s příslušným projektovým manažerem Poskytovatele dotace, aby bylo možné předejít případným negativním dopadům této změny na poskytnutou podporu. Žádost o změnu zasílá Poskytovateli dotace Příjemce, a to v souladu s příslušnými pravidly pro změnová řízení. Změny projektu jsou přípustné pouze se souhlasem Poskytovatele dotace. O povaze změny rozhoduje vždy Poskytovatel dotace. Nelze změnit seznam indikátorů Projektu a účel, na který byla dotace poskytnuta.
6. Příjemce dotace se zavazuje převést ze svého bankovního účtu příslušnou část obdržené podpory na bankovní účet Dalšího účastníka uvedený v záhlaví Smlouvy, a to nejpozději ve lhůtě do 14-ti dnů ode dne, kdy Příjemce dotace obdržel plnění od Poskytovatele dotace.
7. Příjemce dotace si vyhrazuje právo provádět kontroly a hodnocení u Dalšího účastníka ve smyslu Rozhodnutí o poskytnutí dotace a souvisejících dokumentů a účelem dodržování všech pravidel poskytnuté dotace. Za tímto účelem je osoba pověřená za Příjemce oprávněna na základě předchozí písemné žádosti vstupovat do určených prostor Dalšího účastníka, kde jsou uskutečňovány činnosti mající souvislost s řešením Projektu, a dále je Příjemce dotace oprávněn vyžadovat si písemné informace a předložení listin o postupu řešení a v souvislosti s Projektem. V případě, že Příjemce při takové kontrole zjistí nedostatky, vyzve neprodleně Dalšího účastníka ke zjednání nápravy.

VI.

Finanční toky v Projektu

1. Skutečná výše dotace, která bude Poskytovatelem Smluvním stranám proplacena, bude určena na základě skutečně vynaložených, odůvodněných a řádně prokázaných způsobilých výdajů. Stejným způsobem bude vypočten i podíl vlastního spolufinancování Příjemce. Skutečná výše dotace nesmí přesáhnout maximální výši dotace stanovenou v Rozhodnutí o poskytnutí dotace. Dotace bude vyplácena zpětně na základě již realizovaných, způsobilých výdajů doložených příslušnými účetními a jinými doklady.
2. Smluvní strany jsou povinny evidovat způsobilé výdaje v kategoriích průmyslového výzkumu a experimentálního vývoje a tento způsob evidence dodržovat po celou dobu trvání Projektu.
3. Smluvní strany jsou povinny zavázat dodavatele předkládat k proplacení pouze faktury, které obsahují registrační číslo Projektu.

VII.

Vnesený majetek Smluvních stran a přístupová práva

1. Ke Smluvní stranou vneseným předmětům duševního vlastnictví, know-how a poznatkům do Projektu vzniká druhé Smluvní straně současně nevýhradní právo k bezúplatnému (vy)užití tohoto předmětu / těchto předmětů duševního vlastnictví (nevýhradní licence), a to pouze pokud takové (vy)užití je *nezbytné* pro to, aby druhá Smluvní strana mohla plnit tuto Smlouvu a své úkoly při řešení Projektu, a při zachování mlčenlivosti. Poskytnutí nevýhradní licence trvá po dobu řešení Projektu a nezahrnuje právo na poskytování podlicencí, ledaže se Smluvní strany dohodnou jinak. (Vy)užití vnesených předmětů duševního vlastnictví se považuje za *nezbytné*, jestliže plnění úkolů Smluvní strany při řešení Projektu by bez takového (vy)užití nebylo možné, bylo podstatně zpožděné nebo by si vyžádalo podstatné dodatečné finanční náklady nebo lidské zdroje.
2. Po skončení Projektu přestanou Smluvní strany užívat hmotný i nehmotný majetek vnesený druhou Smluvní stranou a obě Smluvní strany se zavazují vrátit si navzájem tento majetek včetně nosičů duševního vlastnictví a veškerých příslušných a souvisejících dokumentů. V takovém případě jsou obě Smluvní strany povinny zachovat mlčenlivost o veškerých skutečnostech, o kterých se v souvislosti s oprávněním podle tohoto odstavce dozvěděly. V případě porušení povinnosti zachovávat mlčenlivost se zavazuje ta která Smluvní strana nahradit druhé Smluvní straně vzniklou škodu.

VIII.

Vlastnická práva k majetku pořízenému při realizaci Projektu

1. Vlastníkem majetku potřebného k řešení části Projektu a pořízeného z poskytnuté podpory je ta Smluvní strana, která se na řešení dané části Projektu podílí a uvedený majetek si pořídila nebo jej při řešení projektu vytvořila.
2. Není-li v této Smlouvě stanoveno jinak nebo nevyplývá-li z jednání učiněného Smluvními stranami či dohody Smluvních stran jinak, Smluvní strany nabydou konkrétní hmotný majetek, který v rámci Projektu vytvoří nebo pořizují společně, tj. svým společným jménem, do podílového spoluvlastnictví. Podíly Příjemce a Dalšího účastníka na vlastnictví pořízeného hmotného majetku budou určeny podle poměru finančních prostředků vynaložených na pořízení předmětného hmotného majetku a jejich skutečného přínosu.
3. Po dobu realizace Projektu nejsou Smluvní strany oprávněny bez předchozího písemného souhlasu Poskytovatele s hmotným majetkem podle odst. 1 tohoto článku disponovat ve prospěch třetí osoby, zejména pak nejsou oprávněny tento hmotný majetek zcizit, převést, zatížit, pronajmout, půjčit či zapůjčit.
4. Hmotný majetek podle odst. 1 jsou Smluvní strany oprávněny využívat pro řešení Projektu bezplatně.
5. Smluvní strany musí po celou dobu realizace Projektu a po dobu tří (3) let (pokud není stanoveno jinak) od poslední přijaté platby podpory na jejich účet používat majetek pořízený s účastí dotace, který mají ve

svém vlastnictví, k podporovaným ekonomickým činnostem. Porušení této povinnosti může být správcem daně postiženo odvodem za porušení rozpočtové kázně ve výši odpovídající maximálně částce dotace, která byla proplacena na způsobilé výdaje vztahující se k pořizovacím nákladům předmětného majetku.

6. Smluvní strany nesmí pronajmout dlouhodobý hmotný a nehmotný majetek bez předchozího písemného souhlasu Poskytovatele dotace po dobu tří (3) let od poslední přijaté platby na jejich účet.

IX.

Kontrola ze strany Poskytovatele dotace

1. Smluvní strany se zavazují k řádné součinnosti s Poskytovatelem, resp. s jinými kontrolními orgány, v případě kontroly a hodnocení plnění cílů Projektů, kontroly čerpání a využívání podpory a účelnosti vynaložených nákladů, jak vyplývá ze zákona č. 320/2001 Sb., o finanční kontrole ve veřejné správě, ve znění pozdějších předpisů a ze zákona č. 255/2012 Sb., zákon o kontrole (kontrolní řád), ve znění pozdějších předpisů a podle příslušných vnitřních předpisů Poskytovatele.

X.

Řízení projektu a organizace projektu

1. V rámci realizace Projektů se Smluvní strany dohodly, že budou minimálně jednou za měsíc realizovat porady pověřených osob za obě Smluvní strany, v rámci kterých bude hodnocen průběh realizace Projektů, řešeny případné problémy, podněty, návrhy atd. Pravidelná porada v souladu s tímto odstavcem bude realizována v sídle Příjemce, pokud se strany nedohodnou jinak, a to v lhůtách určených dopředu dohodou obou Smluvních stran.
2. Každá projektová porada bude sestávat ze dvou částí – technické a administrativní. Porady podle odst. 1 tohoto článku jsou oprávněny účastnit se za každou Smluvní stranu dvě pověřené osoby s potřebnými znalostmi Projektů a vždy hlavní projektový manažer uvedený v čl. XI této Smlouvy. Z pravidelné porady bude vyhotoven písemný zápis – projektový deník – v členění na část technickou a administrativní.
3. V případě hlasování na poradě dle odst. 1 tohoto článku má každý zúčastněný zástupce každé Smluvní strany jeden hlas, rovněž hlavní projektový manažer má jeden hlas. Pro odhlasování stanoviska o dalším postupu, případně jiného rozhodnutí je zapotřebí, aby všichni zúčastnění hlasovali jednomyslně. Pro usnášedischopnost je zapotřebí, aby za každou Smluvní stranu byla přítomna alespoň jedna osoba a současně byl přítomen hlavní projektový manažer.

XI.

Technické zajištění komunikace

1. Mimo pravidelné porady bude komunikace mezi Smluvními stranami probíhat podle potřeby, a to buď telefonicky, nebo emailem s výjimkou dokumentů, z jejichž povahy vyplývá, že je nutná písemná forma. Pro účely komunikace a plnění povinností určuje každá Smluvní strana kontaktní osobu, a to následovně:
 - a) Příjemce:
 - b) Další účastník: .
2. Zřizuje se funkce hlavního projektového manažera, který je odpovědný za řízení projektu a kterým je zaměstnanec Příjemce:

Jméno a příjmení:
Pracovní pozice u Příjemce: samostatný vědecký pracovník
3. V případě písemných dokumentů budou tyto zasílány na adresy Smluvních stran uvedené v záhlaví této Smlouvy.

XII.

Úprava vlastnických práv k výsledkům projektu a jejich ochrana

1. Všechna práva k výsledkům Projektu patří Příjemci a Dalšímu účastníku. Duševní vlastnictví vzniklé při plnění úkolů v rámci Projektu je majetkem té Smluvní strany, jejíž pracovníci duševní vlastnictví vytvořili.
2. Jestliže je při plnění úkolů v rámci Projektu vytvořen výsledek Projektu (zejména předmět duševního vlastnictví), k němuž vzniknou práva jedné ze Smluvních stran, zavazuje se tato Smluvní strana (i) bez zbytečného odkladu informovat o vzniku takového výsledku Projektu druhou Smluvní stranu a (ii) poskytnout druhé Smluvní straně na její žádost nevýhradní právo k bezúplatnému (vy)užití tohoto výsledků Projektu, a to pouze pokud takové (vy)užití je *nezbytné* pro to, aby druhá Smluvní strana mohla plnit své úkoly v rámci řešení Projektu. Právo k (vy)užití dle tohoto odstavce bude poskytnuto na dobu trvání Projektu. (Vy)užití pro Smluvní stranu se považuje za *nezbytné*, jestliže plnění úkolů Smluvní strany při řešení Projektu by bez takového (vy)užití nebylo možné, bylo podstatně zpožděné nebo by si vyžádalo podstatné dodatečné finanční náklady nebo lidské zdroje. Smluvní strana, které náleží právo k předmětu duševního vlastnictví, není touto Smlouvou ani poskytnutím práv dle tohoto odstavce omezena v dalším nakládání s předmětem duševního vlastnictví. Smluvní strana, které budou poskytnuta práva dle tohoto odstavce, není oprávněna přenechat výkon těchto práv jiným osobám.
3. Vznikne-li konkrétní výsledek Projektu (zejména předmět duševního vlastnictví) při plnění úkolů v rámci Projektu prokazatelně spoluprací pracovníků obou Smluvních stran, je toto duševní vlastnictví společným majetkem obou Smluvních stran, a to v tom poměru majetkových podílů, v jakém se na vytvoření duševního vlastnictví podíleli pracovníci každé ze Smluvních stran. Při formálně právní ochraně jednotlivých výsledků Projektu budou uváděny tyto Smluvní strany vždy jako spolupřihlašovatelé a spolumajitelé/spoluvlastníci. Stejný princip bude v závislosti na legislativním vývoji použit i pro započítávání relevantních výsledků do Rejstříku informací o výsledcích (RIV). Smluvní strany jsou si vzájemně nápomocny při přípravě podání přihlášek, a to i zahraničních. Smluvní strany se v poměru jejich spoluvlastnických podílů podílejí na nákladech spojených s podáním přihlášek a vedením příslušných řízení. Náklady spojené s ochranou výsledků Projektu (zejména předmětů duševního vlastnictví) ponесou Smluvní strany v poměru odpovídajícím jejich podílu na výsledcích Projektu.
4. Smluvní strany mající práva k výsledkům Projektu (zejména předmětům duševního vlastnictví), které mohou být využity, zajistí, že tato práva budou přiměřeně a účinně chráněna v souladu s příslušnými právními předpisy.
5. Smluvní strany jsou oprávněny samostatně a bez souhlasu druhé Smluvní strany využívat know-how získané při provádění Projektu a přenést výsledky tohoto know-how do praxe.
6. Práva původců budou Smluvními stranami řešena dle §9 zák. č. 527/1990 Sb., o vynálezech a zlepšovacích návrzích, ve znění pozdějších předpisů nebo dle obdobných předpisů.
7. Pokud práva z předmětu duševního vlastnictví, které bude vytvořeno při realizaci Projektu, náleží v souladu s ustanoveními Smlouvy oběma Smluvním stranám, o využití těchto práv rozhodnou obě Smluvní strany jako spolumajitelé jednomyslně, žádná ze Smluvních stran není oprávněna využívat tato práva bez souhlasu druhé Smluvní strany. Smluvní strany se zavazují vynaložit maximální úsilí o dohodu na společném využití práv z předmětu duševního vlastnictví. K platnému uzavření licenční Smlouvy je třeba souhlasu obou Smluvních stran jako spolumajitelů. K převodu práv z předmětu duševního vlastnictví na třetí osobu je zapotřebí jednomyslného souhlasu obou spolumajitelů. Na třetí osobu může některý ze spolumajitelů převést svůj podíl jen v případě, že druhá Smluvní strana nepřijme ve lhůtě jednoho měsíce písemnou nabídku převodu. V ostatních otázkách se vzájemné vztahy mezi Smluvními stranami řídí obecnými předpisy o podílovém spoluvlastnictví.
8. Smluvní strany se zavazují respektovat pravidla Rámce pro státní podporu výzkumu, vývoje a inovací 2014/C 198/1 (dále jen „Rámec“) pro vyloučení nepřímé státní podpory.

9. Aby nedocházelo k poskytnutí nepřímé veřejné podpory ve smyslu bodu 27 a 28 Rámce, Smluvní strany ujednávají:
 - a) výsledky spolupráce, které nemají za následek vznik práv duševního vlastnictví, lze veřejně šířit.
 - b) Další účastník obdrží za práva duševního vlastnictví, jež vznikla v důsledku jeho činností a jsou postoupena druhé Smluvní straně nebo k nimž získala druhá Smluvní strana přístupová práva, náhradu odpovídající tržní ceně. Od této náhrady lze odečíst absolutní výši hodnoty veškerých finančních či nefinančních příspěvků druhé Smluvní strany na náklady činností Dalšího účastníka, jež měly za následek vznik dotčených práv duševního vlastnictví.
10. Obě Smluvní strany se zavazují, že nebudou vědomě užívat žádná vlastnická či majetková práva druhé Smluvní strany, není-li v této Smlouvě uvedeno jinak.
11. Smluvní strany jsou povinny si zajistit majetková práva k předmětům duševního vlastnictví, které jsou výsledkem Projektu. Osobnostní, původcovská a obdobná práva k těmto předmětům duševního vlastnictví zůstávají touto Smlouvou nedotčena.
12. V případě práv k jiným předmětům duševního vlastnictví než k autorskému dílu, je každá Smluvní strana povinna zajistit, aby v souladu s příslušnými právními předpisy na ni přešlo právo k příslušnému předmětu duševního vlastnictví, pokud byl předmět duševního vlastnictví vytvořen původcem v pracovním poměru definovaném v příslušných právních předpisech. Tato povinnost Smluvní strany se vztahuje i na zlepšovací návrhy.
13. Smluvní strany prohlašují, že jsou ve smyslu autorského zákona vykonavateli majetkových práv autora k dílu, které v souvislosti s plněním předmětu této Smlouvy případně vytvoří autor jako zaměstnanecké dílo definované v uvedeném ustanovení tohoto zákona. Pokud je to nezbytné pro řešení Projektu a/nebo (vy)užití jeho výsledků, je Smluvní strana povinna si zajistit od autora zaměstnaneckého díla souhlas s postoupením práva výkonu majetkových práv.
14. Příjemce je v rámci svého práva kontroly oprávněn kontrolovat i nakládání s výsledky Projektu.

XIII.

Využití výsledků projektu

1. Smluvní strany se zavazují, že výsledky Projektu budou využity v souladu s cílem Projektu, na který byla podpora poskytnuta, s jejich zájmy a zájmy Poskytovatele při respektování nezbytné ochrany práv k předmětům duševního vlastnictví a mlčenlivosti.
2. Smluvní strany se zavazují, že budou po celou dobu projektu a po jeho skončení a následující období zabezpečovat ochranu výsledků Projektu.
3. Smluvní strany jsou oprávněny uzavřít v souvislosti s touto Smlouvou smlouvu o využití výsledků činnosti, která bude upravovat konkrétní výsledky činnosti a povinnosti Smluvních stran.
4. Pokud je součástí aktivit zhotovení **prototypů**, pak musí tyto prototypy podstoupit prototypové zkoušky, o kterých bude proveden detailní záznam a vyhodnocení. Pokud budou prototypy následně prodány, budou vždy deklarovány jako prodej zkušebního prototypu za cenu nepřevyšující přímé materiálové náklady.
5. Příjemce dotace je povinen zachovat výstupy Projektu po dobu nejméně 3 let od data ukončení projektu, tj. nesmí být tato investice prodána nebo zcizena po výše uvedené době.
6. V případě, že v rámci Projektu vznikly výsledky činnosti (zejména dílčí), které jsou mimo komerční zájem Příjemce, zavazuje se Příjemce dát tyto výsledky projektu k dispozici Dalšímu účastníkovi ke vzdělávání a dalšímu výzkumu.

7. Zveřejňuje-li kterákoliv ze Smluvních stran v souladu s čl. XIV Smlouvy informace o Projektu nebo o výsledcích Projektu je povinna důsledně uvádět přidělený identifikační kód Projektu a skutečnost, že výsledek Projektu byl získán za finančního přispění Evropské unie v souladu s platnými Pravidly způsobilosti a publicity. Smluvní strany zajistí, aby ve zveřejňovaných informacích v souvislosti s Projektem bylo vždy uvedeno: „(Tento) Projekt „název projektu“ je spolufinancován Evropskou unií“. Současně je pak povinen uvést, že se jedná o Projekt řešený ve spolupráci s druhou Smluvní stranou a uvést její identifikační znaky. Zveřejněním nesmí být dotčena nebo ohrožena ochrana výsledků Projektu, jinak Smluvní strana odpovídá druhé Smluvní straně za způsobenou škodu.
8. Smluvní strany se dohodly na níže uvedeném způsobu předávání výsledků do Rejstříku informací o výsledcích (dále jen „RIV“) podle zákona č. 130/2002 Sb., o podpoře výzkumu, experimentálního vývoje a inovací z veřejných prostředků a o změně některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů:
- a) Příjemce a Další účastník se zavazují samostatně předávat údaje o výsledcích vytvořených při realizaci Projektu do RIV v termínech a ve formě požadované zákonem o podpoře výzkumu a vývoje, pokud se obě Smluvní strany nedohodnou jinak.
 - b) Způsob započítávání výsledků a podíl dedikací v rámci Projektu bude stanoven na základě podílu, jímž Příjemce a Další účastník přispěli k dosažení započítatelných výsledků při realizaci Projektu.

XIV.

Mlčenlivost

1. Nedohodnou-li se Smluvní strany v konkrétním případě jinak, jsou veškeré informace, které získá jedna Smluvní strana od druhé Smluvní strany v souvislosti s řešením Projektu, a které nejsou obecně známé, považovány za důvěrné (dále jen „důvěrné informace“) a Smluvní strana, která je získala je povinna důvěrné informace uchovat v tajnosti a zajistit dostatečnou ochranu před přístupem nepovolaných osob k nim, nesmí důvěrné informace sdělit žádné další osobě, s výjimkou svých zaměstnanců a jiných osob, které jsou pověřeny činnostmi v rámci Smlouvy a se kterými dotyčná Smluvní strana uzavřela dohodu o zachování mlčenlivosti v obdobném rozsahu, jako stanoví Smlouva Smluvním stranám, a nesmí důvěrné informace použít za jiným účelem než k výkonu činností podle Smlouvy. Jako důvěrné je třeba považovat i informace, které byly některou ze stran označeny za důvěrné, nebo informace, jejichž použitím by některé ze stran vznikla škoda. Toto ustanovení neplatí ve vztahu k Poskytovateli.
2. Výjimkou z ustanovení odst. 1 článku jsou:
 - a) informace poskytované do Informačního systému výzkumu vývoje a inovací,
 - b) informace, které Smluvní strana znala prokazatelně dříve, než jí byly sděleny druhou Smluvní stranou,
 - c) informace poskytnuté Smluvní straně druhou Smluvní stranou s písemným oproštěním od mlčenlivosti,
 - d) informace, které byly Smluvní straně poskytnuté třetí stranou bez závazku k mlčenlivosti,
 - e) informace, které je některá Smluvní strana povinna poskytnout jiným orgánům státní správy, soudním orgánům nebo orgánům činným v trestním řízení.
3. V případě porušení povinnosti uvedené v odst. 1 článku se za každé jednotlivé porušení povinnosti Smlouvy Smluvní stranou sjednává Smluvní pokuta ve výši 50.000, - Kč splatná na účet druhé Smluvní strany uvedený v záhlaví Smlouvy.
4. Každá Smluvní strana se zavazuje zachovávat mlčenlivost o těchto informacích beze změny po dobu trvání této Smlouvy a dále po dobu dalších 10 let po skončení účinnosti ostatních ustanovení Smlouvy, ať k němu dojde z jakéhokoliv důvodu. Tento odstavec se nevztahuje na povinnou, nebo požadovanou publicitu podle podmínek Poskytovatele dotace.

XV.

Následky porušení povinností a odpovědnost za škodu

1. Každá Smluvní strana odpovídá za jakékoliv jí způsobené/vzniklé ztráty, škody a poškození třetích osob v souvislosti s řešením Projektu.

2. Každá Smluvní strana odpovídá za řádné plnění svých činností na řešení projektu a za plnění svých dodavatelů zboží či služeb potřebných k řešení a realizaci projektu.
3. Žádná Smluvní strana nebude považována za Smluvní stranu porušující tuto Smlouvu, pokud toto porušení je způsobeno vyšší mocí. Jakýkoli případ vyšší moci oznámí Smluvní strana neprodleně bez zbytečného odkladu druhé Smluvní straně.
4. Příjemce odpovídá Poskytovateli za zákonné použití poskytnuté podpory. Další účastník odpovídá Příjemci za škodu způsobenou porušením povinností vyplývajících z této Smlouvy, Rozhodnutí o poskytnutí dotace a pravidel a dalších dokumentů Poskytovatele závazných pro operační program Podnikání a inovace pro konkurenceschopnost v období 2014–2020.
5. Další účastník bere na vědomí, že porušení některé z povinností Dalším účastníkem má za následek uplatnění sankčních ustanovení Rozhodnutí o poskytnutí dotace ze strany Poskytovatele vůči Příjemci. V případě, že v důsledku porušení povinnosti Dalším účastníkem bude ze strany Poskytovatele Příjemci udělena pokuta nebo jiná peněžitá sankce, je Další účastník povinen tuto sankci Příjemci v plné výši nahradit, a to do 30 dnů od doručení písemné výzvy k úhradě. V případě uplatnění sankce ze strany Poskytovatele za porušení povinností Dalším účastníkem je Příjemce povinen umožnit Dalšímu účastníkovi, aby se mohl řádně a včas proti uložené sankci bránit.

XVI.

Předčasné ukončení Smlouvy

1. Tuto Smlouvu lze předčasně ukončit odstoupením od Smlouvy nebo písemnou dohodou Smluvních stran. O nastalých skutečnostech jsou Smluvní strany současně povinny informovat Poskytovatele a postupovat v souladu s jeho pokyny.
2. V případě ukončení Smlouvy dohodou, budou mezi Příjemcem a Dalším účastníkem sjednány podmínky ukončení platnosti této Smlouvy. Nedílnou součástí takové dohody bude řádné vyúčtování všech finančních prostředků, které byly na řešení Projektu vynaloženy za celou dobu ode dne zahájení řešení projektu až do dne ukončení platnosti Smlouvy a vypořádání všech závazků z toho vyplývajících.
3. V důsledku prokazatelného porušení povinností Dalším účastníkem je Příjemce oprávněn od této Smlouvy odstoupit. Jedná se zejména o případy, kdy Další účastník je pravomocně odsouzen pro trestný čin, jehož skutková podstata souvisí s předmětem činnosti Dalšího účastníka, nebo pro trestný čin hospodářský nebo trestný čin proti majetku, a dále pokud Další účastník použije účelovou podporu poskytnutou na základě této Smlouvy v rozporu s účelem, nebo na jiný účel, než na který mu byla ve smyslu této Smlouvy poskytnuta, nebo závažným způsobem poruší jinou povinnost uloženou mu touto Smlouvou a pravidly programu dotace.
4. Pokud Příjemce odstoupí od Smlouvy, Smlouva se od počátku ruší a Další účastník je povinen vrátit veškerou dotaci dle pokynů Poskytovatele, která mu byla na základě této Smlouvy poskytnuta, a to včetně případného majetkového prospěchu získaného v souvislosti s neoprávněným použitím této dotace.
5. Další účastník je oprávněn odstoupit od této Smlouvy, pokud Příjemce podstatně porušuje povinnosti vyplývající pro Příjemce z této Smlouvy a /nebo pravidel programu dotace.
6. Další účastník je dále oprávněn odstoupit od této Smlouvy na základě jeho písemného odůvodněného prohlášení o tom, že nemůže splnit své závazky dle této Smlouvy. V takovém případě je povinen vrátit dle pokynů Poskytovatele veškerou dotaci, která mu byla na základě této Smlouvy poskytnuta, včetně případného majetkového prospěchu získaného v souvislosti s použitím této dotace.
7. Před odstoupením od smlouvy musí být porušující smluvní straně doručena písemná výzva k nápravě, která bude obsahovat přesný popis důvodu pro odstoupení od této smlouvy a lhůtu k nápravě, která

nesmí být kratší než 30 dnů. Oprávněná strana může od této smlouvy odstoupit až po marném uplynutí lhůty k nápravě.

8. Smluvní strany si jsou vědomé, že náklady strany, která zavedla příčinu pro odstoupení druhé smluvní strany od této smlouvy, se stávají nezpůsobilými, a to podle čl. 3.4 – Pravidel pro žadatele a příjemce z OP TAK – zvláštní část – Aplikace výzva I.
9. Pokud Příjemce nebo Další účastník na základě jeho písemného prohlášení odstoupí od této Smlouvy z důvodu, že nemůže plnit své závazky plynoucí ze Smlouvy, a nikoliv z důvodu vyšší moci, pak v takovém případě je povinen mimo vrácení veškeré poskytnuté dotace Poskytovateli odškodnit druhou Smluvní stranu do výše dosud vzniklých nákladů projektu ponížených o kofinancování a případnou nevrácenou část dotace, a to ve lhůtě do 14 dnů ode dne navrácení dotace dle pokynů Poskytovatele.
10. Odstoupení od Smlouvy je účinné jeho doručením druhé Smluvní straně. Smluvní strany jsou po obdržení oznámení o odstoupení druhé Smluvní strany od této Smlouvy povinny provést neprodleně všechna nezbytná opatření k tomu, aby své závazky, práva a povinnosti související s realizací Projektu řádně vypořádaly, zejména finanční otázky týkající se řešení Projektu, stav dosažených výsledků a práv k duševnímu vlastnictví.
11. Žádná Smluvní strana nesmí bez písemného souhlasu druhé Smluvní strany a bez předchozího souhlasu Poskytovatele dotace vypovědět závazky vyplývající z této Smlouvy, popřípadě převést tyto závazky na třetí osobu.

XVII.

Ostatní ujednání

1. Smluvní strany jsou povinny archivovat veškerou dokumentaci k projektu po dobu deseti (10) let následujícím po roce, v němž byla vyplacena poslední část dotace, zároveň však nejméně do doby uplynutí tří (3) let od uzávěrky Operačního programu podnikání a inovace pro konkurenceschopnost, pokud nebude ve zvláštní části Rozhodnutí uvedeno jinak. O uzávěrce programu bude Poskytovatel dotace Příjemce vhodnou formou informovat. Porušení této povinnosti může být správcem daně postíženo odvodem za porušení rozpočtové kázně.
2. Tato Smlouva se řídí právními předpisy platnými v České republice. Veškeré spory vznikající z této Smlouvy nebo v souvislosti s ní budou řešeny vždy nejprve smírně vzájemnou dohodou Smluvních stran. Nebude-li smírného řešení dosaženo v přiměřené době, má kterákoliv ze Smluvních stran právo předložit spornou záležitost věcně a místně příslušnému soudu.

XVIII.

Závěrečná ustanovení

1. Tato Smlouva nabývá platnosti podpisem zástupců obou Smluvních stran. Tato smlouva nabývá účinnosti uveřejnění podle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv. Zveřejnění zajistí Další účastník, který z tohoto důvodu uzavře tuto smlouvu jako druhý v pořadí.
2. Tato Smlouva se se uzavírá na dobu určitou, a to do úplného vypořádání všech práv a povinností obou Smluvních stran vyplývajících z této Smlouvy a pravidel programu dotace.
3. Po uplynutí doby trvání Smlouvy zůstávají platná a účinná ta ustanovení Smlouvy, u nichž je zřejmé, že bylo úmyslem Smluvních stran, aby nepozbyly platnosti a účinnosti okamžikem uplynutí doby, na kterou je Smlouva uzavřena.
4. Změny a doplňky této Smlouvy lze provádět pouze písemnými a vzestupně očíslovanými dodatky, přičemž každá ze Smluvních stran se zavazuje spravedlivě zvážit návrhy druhé Smluvní strany. Změny této Smlouvy

podléhající souhlasu Poskytovatele dotace musí být Poskytovateli dotace zaslány v souladu s pravidly programu dotace.

5. Smluvní strany se zavazují kdykoliv v průběhu trvání tohoto Smluvního vztahu uzavřít mezi sebou potřebný dodatek k této Smlouvě, reagující na nastalou situaci, kterou je třeba smluvně ošetřit, to zejména s ohledem na skutečnost, že tato Smlouva je uzavírána v době, kdy nebyla uzavřena Smlouva mezi Příjemcem a Poskytovatelem dotace.
6. Pokud jakákoliv ustanovení nebo jakékoliv části ustanovení Smlouvy budou považovány za neplatné nebo nevymahatelné, nebude mít taková neplatnost nebo nevymahatelnost za následek neplatnost nebo nevymahatelnost celé Smlouvy, ale celá Smlouva se bude vykládat tak, jako by neobsahovala příslušná neplatná nebo nevymahatelná ustanovení nebo části ustanovení a práva a povinnosti Smluvních stran se budou vykládat přiměřeně. Smluvní strany se dále zavazují, že budou navzájem spolupracovat s cílem nahradit takové neplatné nebo nevymahatelné ustanovení platným a vymahatelným ustanovením, jímž bude dosaženo stejného výsledku (v maximálním možném rozsahu v souladu s právními předpisy), jako bylo zamýšleno ustanovením, jež bylo shledáno neplatným či nevymahatelným.
7. Tato Smlouva je vyhotovena ve třech rovnocenných vyhotoveních, z nichž každé má platnost originálu. Každá Smluvní strana obdrží po jednom vyhotovení a jedno vyhotovení je určeno pro Poskytovatele. Pokud bude smlouva uzavřena v elektronické formě, pak k ní připojí zástupci smluvních stran své kvalifikované uznávané elektronické podpisy, přičemž strana, která podepíše smlouvu jako poslední v pořadí, neprodleně odešle podepsanou smlouvu druhé smluvní straně.
8. Smluvní strany souhlasí s uveřejněním této smlouvy v registru smluv podle zákona č. 340/2015 Sb., o registru smluv, informace, které jsou vyloučené z uveřejnění (osobní údaj či obchodní tajemství, či jiné údaje, které je možné neuveřejnit podle zákona), smluvní strany výslovně takto označily v průběhu kontraktačního procesu a smlouva obsahuje přílohu tvořenou textem smlouvy s těmito údaji anonymizovanými pro účely uveřejnění smlouvy v registru smluv.
9. Smluvní strany prohlašují, že tato Smlouva je projevem jejich pravé a svobodné vůle a nebyla sjednána v tísní ani za jinak jednostranně nevýhodných podmínek. Smluvní strany prohlašují, že se seznámily s podmínkami této Smlouvy, s podmínkami a pravidly poskytnutí veřejné podpory a jsou si plně vědomy závazků, které uzavřením této Smlouvy přebírají. Na důkaz toho Smluvní strany připojují své podpisy.
10. Nedílnou součástí této Smlouvy je
 - a) Příloha č. 1 – Rozpočet
 - b) Příloha č. 2 – Podnikatelský záměr

v dne 12/02/2024

v dne 13-03-2024

Ředitel společnosti a člen představenstva

v z. na základě plné moci
prof. RNDr. Jiří Zima, CSc.,
děkan Přírodovědecké fakulty UK
prof. MUDr. Milena Králíčková, Ph.D.,
rektorka

13-03-2024

OPERAČNÍ PROGRAM
TECHNOLOGIE A APLIKACE
PRO KONKURENCESCHOPNOST

ROZPOČET	
Celkové způsobilé výdaje	24 947 274 Kč
Celkové způsobilé výdaje - průmyslový výzkum	7 432 611 Kč
Náklady na smluvní výzkum a konzultační služby - PV	0 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	0 Kč
Univerzita Karlova	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
Osobní náklady - PV	5 609 966 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	3 989 916 Kč
Univerzita Karlova	1 620 050 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
Materiál - PV	676 950 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	580 950 Kč
Univerzita Karlova	96 000 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
Ostatní provozní náklady - PV	0 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	0 Kč
Univerzita Karlova	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
Ostatní režie - PV	841 494 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	598 487 Kč
Univerzita Karlova	243 007 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
Odpisy - PV	304 201 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	304 201 Kč
Univerzita Karlova	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
Celkové způsobilé výdaje - experimentální vývoj	17 514 663 Kč
Náklady na smluvní výzkum a konzultační služby - EV	325 000 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	325 000 Kč
Univerzita Karlova	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
Osobní náklady - EV	11 029 402 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	7 249 284 Kč
Univerzita Karlova	3 780 118 Kč

0	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
Materiál - EV	3 586 050 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	3 289 050 Kč
Univerzita Karlova	297 000 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
Ostatní provozní náklady - EV	210 000 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	0 Kč
Univerzita Karlova	210 000 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
Ostatní režie - EV	1 654 409 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	1 087 392 Kč
Univerzita Karlova	567 017 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
Odpisy - EV	709 802 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	709 802 Kč
Univerzita Karlova	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč
0	0 Kč

Kontrola		
Podíl PV/CZV (max. 30 %)		29,79%
Odpisy (max. 20 %)		4,06%
Celkové ZV		Podíl jednotlivých subjektů
BIOPHARM, Výzkumný ús	18 134 082 Kč	72,69%
Univerzita Karlova	6 813 192 Kč	27,31%
0	0 Kč	0,00%
0	0 Kč	0,00%
0	0 Kč	0,00%

ROZPOČET - PŘEHLED		ZV	MÍRA PODPORY	VÝŠE DOTACE
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a	PV	5 473 554 Kč	65%	3 557 810,10 Kč
	EV	12 660 528 Kč	40%	5 064 211,20 Kč
Univerzita Karlova	PV	1 959 057 Kč	85%	1 665 198,45 Kč
	EV	4 854 135 Kč	85%	4 126 014,75 Kč
0	PV	0 Kč		0,00 Kč
	EV	0 Kč		0,00 Kč
0	PV	0 Kč		0,00 Kč
	EV	0 Kč		0,00 Kč
0	PV	0 Kč		0,00 Kč
	EV	0 Kč		0,00 Kč
CELKEM		24 947 274 Kč		14 413 234,50 Kč

Nové metody ve vývoji drůbežích vakcín ve společnosti BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s. – Aplikace I.

Stručný popis předmětu projektu

(New methods in the development of poultry vaccines at BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s. – Application I.)

Aplikace – výzva I.

Žadatel: BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.

Zpracovatel podnikatelského záměru: BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.

Univerzita Karlova

RPA Dotace s.r.o.

Počet stran: 74

Datum zpracování: 31. 1. 2023

Počet příloh: 7

Obsah

1	Anotace	7
2	Identifikační údaje	8
2.1	Žadatel o podporu/partneři s finančním příspěvkem	8
2.1.1	Žadatel o podporu	8
2.1.2	Partner žadatele o podporu	10
2.2	Majetková struktura	11
2.3	Jméno a příjmení kontaktní osoby, zpracovatele podnikatelského záměru	12
2.4	Obor podnikání žadatele o podporu a partnera a obor podnikání výstupu projektu dle CZ-NACE	12
2.5	Místo realizace projektu	13
3	Kvalita a strategické zaměření	15
3.1	Strategie žadatele o podporu / partnerů a mechanismy pro dosažení požadovaných přínosů	15
3.1.1	Strategie rozvoje	15
3.1.2	Mechanismy pro dosažení požadovaných přínosů	18
3.2	Vazba na NRIS3	23
3.3	Stupeň novosti	24
3.3.1	Specifikace výstupu předkládaného projektu	24
3.3.2	Inovativnost	25
3.3.3	Obdobné projekty financované z veřejných zdrojů v minulosti či souběžně realizované žadatelem o podporu / partnery	29
3.3.4	Přidaná hodnota pro zákazníky	31
3.4	Získané znalosti a jejich potenciál	33
3.4.1	Náročnost VaV a získané znalosti	33
3.4.2	Aplikační potenciál	33
3.5	Technická proveditelnost a rizika	34
3.5.1	Metodika / postupy řešení předkládaného projektu	34
3.5.2	Rizika a jejich řešení	38
4	Implementace	41
4.1	Složení konsorcia	41
4.1.1	Členové konsorcia a jejich kompetence	41
4.1.2	Řešitelský tým	42
4.2	Spolupráce při řešení předkládaného projektu	46
4.3	Plán a řízení	47
4.3.1	Harmonogram předkládaného projektu	47

4.3.2	Řízení předkládaného projektu	48
4.3.3	Financování projektu	50
4.4	Rozpočet	51
4.4.1	Souhrnný přehled jednotlivých položek rozpočtu.....	51
4.4.2	Celkový rozpočet	59
5	Dopad	61
5.1	Komerzializace výsledků VaV	61
5.2	Analýza trhu.....	64
5.2.1	Velikost trhu a zákazníci	64
5.2.2	Uplatnění na trhu	66
5.3	Dopady	71
5.3.1	Dopady na životní prostředí	71
5.3.2	Udržitelný rozvoj	71
5.3.3	Soulad se zásadami nediskriminace	72
5.3.4	Neekonomické dopady.....	73
	Závěr	74

Seznam obrázků

Obrázek 1 Majetková struktura žadatele	11
Obrázek 2 Adresa místa realizace žadatele	13
Obrázek 3 Areál BIOCEV	14
Obrázek 4 Centrifugy	19
Obrázek 5 Mrazáky -80 °C, izolátory pro drůbež.....	19
Obrázek 6 PCR a ELFO laboratoř	20
Obrázek 7 Vybavení pro manipulaci s buněčnými kulturami, bakteriemi a jejich kultivaci	20
Obrázek 8 Místnost s mikroskopickým vybavením a archivaci výsledků	21
Obrázek 9 Laboratoř molekulární a biochemické parazitologie	23
Obrázek 10 Mapa ohnisek a pozitivních případů HPAI u drůbeže a ostatních ptáků v roce 2023 – zdroj ADIS	32
Obrázek 11 Tržní dosah FATRO group.....	46
Obrázek 12 Ganttův diagram	48
Obrázek 13 Hierarchie řízení projektu	50

Seznam Tabulek

Tabulka 1 Anotace projektu	7
Tabulka 2 Základní informace o žadateli o podporu	8
Tabulka 3 Základní informace o partnerovi žadatele	10
Tabulka 4 Kontaktní osoba za žadatele a zpracovatelé podnikatelského záměru	12
Tabulka 5 Předmět podnikání žadatele dle CZ-NACE	12
Tabulka 6 Předmět podnikání partnera dle CZ-NACE	13
Tabulka 7 Vývoj počtu zaměstnanců	18
Tabulka 8 Výstupy projektu	25
Tabulka 9 Analýza rizik metodou RIPRAN	38
Tabulka 10 Třídy pravděpodobnosti	40
Tabulka 11 Třídy dopadu na projekt	40
Tabulka 12 Přiřazení třídy hodnoty rizika	40
Tabulka 13 Řešitelský tým – Žadatel	42
Tabulka 14 Řešitelský tým – Partner	44
Tabulka 15 Datum zahájení a ukončení a doba realizace projektu	47
Tabulka 16 Rozpis činností v rámci etap	47
Tabulka 17 Osoby zapojené do projektu	49
Tabulka 18 Specifikace pracovních pozic s orientačním přiřazením osob	51
Tabulka 19 Materiál	55
Tabulka 20 Rozpočet	59
Tabulka 21 Kontrolní tabulka rozpočtu	60
Tabulka 22 Rozpočet - přehled	60
Tabulka 23 Vývoj produkce drůbežího masa [v tis. t]	65
Tabulka 24 Očekávaný vývoj v případě realizace bez veřejných zdrojů	68
Tabulka 25 Očekávaný vývoj v případě realizace za podpory veřejných zdrojů	68
Tabulka 26 Očekávaná struktura tržeb v případě realizace projektu za podpory veřejných zdrojů	68
Tabulka 27 Porovnání tržeb a provozního zisku (s vs bez podpory veřejných zdrojů)	69
Tabulka 28 Přehled konkurenčních produktů	70
Tabulka 29 Model hodnocení	74

Seznam příloh

Název přílohy	Číslo přílohy
Relevantní publikace	1
Strukturované životopisy řešitelského týmu	2
Práva k místu realizace	3
Schopnost financovat projekt	4
Rozpočet	5
Návrh konsorciální smlouvy	6
Letter of intent	7

Seznam zkratek

Zkratka	Význam v angličtině	Význam v češtině
CMV	Cytomegalovirus	Zde ve významu cytomegalovirový promotor
FPLC	Fast protein liquid chromatography	Kapalinová chromatografie pro analýzu směsi proteinů
HVT	Turkey herpesvirus	Krůtí herpesvirus
IBD	Infectious Bursal Disease	Infekční burzitida drůběže
PAGE	Polyacrylamide gel electrophoresis	Elektroforéza v polyakrylamidovém gelu
ND	Newcastle disease	Newcastelská nemoc
MD	Marek's disease	Markova nemoc
SDS	Sodium dodecyl sulfate	Dodecylsírán sodný
TCA	Trichloroacetic acid	Kyselina trichloroctová

1 Anotace

Tabulka 1 Anotace projektu

Název žadatele	BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.
Název partnera	Univerzita Karlova
Název projektu	Nové metody ve vývoji drůbežích vakcín
Celkové způsobilé náklady	25 057 277,00 Kč
Maximální výše podpory	14 457 236,60 Kč
Klíčová slova	kokcidióza, sporulace, krutí herpesvirus, diagnostika, <i>Eimeria</i> , vakcína

Tento projekt je zaměřen na problematiku vakcinace kura domácího proti významným infekčním onemocněním drůbeže. V první řadě jde infekci způsobenou protozoálním parazitem rodu *Eimeria* (konkrétně *Eimeria tenella* a *Eimeria maxima*) způsobujícím onemocnění kokcidiózu, jejíž klinické propuknutí má výrazný dopad na drůbežářský průmysl. Dále je projekt zaměřen na vývoj rekombinantního vektoru pro přenos antigenů na bázi viru HVT, který by usnadnil vakcinaci drůbeže proti širšímu spektru onemocnění (např. infekční burzitida, Newcastlelská choroba nebo Markova nemoc).

Hlavními cíli jsou zefektivnění klíčových postupů v rámci současné výroby oslabených vakcín a jeho modernizace včetně náhrady karcinogenního dvojchromanu draselného pro sporulaci *Eimeria maxima* používaného při výrobě pracovního inokula vakcíny proti kokcidióze kuřat za vhodné sporulační médium (Cíl 1); navržení způsobu diagnostiky oslabených a virulentních kmenů *Eimerií* s využitím nástrojů používaných při proteomové a genomové analýze (Cíl 2); využití nových metod molekulární genetiky k přípravě rekombinantního virového nosiče na bázi HVT (Cíl 3), což by byl vhodný doplněk našeho výrobního programu jakožto dodavatele vakcín proti infekčním onemocněním drůbeže.

Prvním cílem (Cíl 1), který bude řešen, je **vývoj ověřené technologie** nového typu sporulačního činidla a optimalizace výrobního postupu sporulace. **Druhým cílem (Cíl 2)** bude **vývoj funkčního vzorku** specifických markerů pro odlišení virulentních (divokých) kmenů od vakcinačních oslabených kmenů. Součástí řešení druhého postupného cíle bude studie zaměřená na identifikaci virulentních a oslabených fenotypových znaků a rozklíčování jejich původu na úrovni proteinů a genů *Eimerií*. Identifikace virulentních faktorů případně faktorů oslabeného fenotypu poslouží k přípravě diagnostických nástrojů pro jejich rychlé rozlišení, pokud dojde k propuknutí klinické kokcidiózy na drůbeží farmě. **Třetím cílem (Cíl 3)** bude vývoj **funkčního vzorku** v podobě rekombinantní multivalentní vakcíny na bázi virového vektoru. Toto členění na tři základní cíle se bude prolínat celým obdobím řešení projektu.

2 Identifikační údaje

2.1 Žadatel o podporu/partneři s finančním příspěvkem

2.1.1 Žadatel o podporu

Tabulka 2 Základní informace o žadateli o podporu

Obchodní jméno	BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.
Sídlo	Pohoří – Chotouň 90, okres Praha-západ, 254 49 Jílové u Prahy
IČ	46356606
DIČ	CZ46356606
Web	https://www.bri.cz/
Statutární zástupce žadatele:	
Pozice ve společnosti	Člen představenstva, ředitel společnosti
Kontaktní e-mail	

Historie společnosti BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s. sahá ještě před dobu, kdy byla oficiálně založena dle obchodního rejstříku. V roce 1965 byla společnost založena jako Výzkumné středisko pro veterinární léčiva. Krátce po svém vzniku bylo toto středisko reorganizováno a na jeho základech vznikl v r. 1973 Výzkumný ústav pro biofaktory a veterinární léčiva (VÚBVL).

Pod vedením ředitele prof. MVDr. Bohumila Ševčíka, DrSc. se pracoviště stalo vědecko – výzkumnou základnou pro výzkum a vývoj v oblasti veterinárního lékařství. Během prvních 25 let činnosti zde bylo zpracováno 480 závěrečných a dílčích odborných zpráv a vyvinuto nebo inovováno přes 170 veterinárních léků a přípravků, které představovaly prakticky celý veterinární sortiment vyráběný v podnicích bývalého farmaceutického koncernu SPOFA. Zejména řada přípravků pro řízení reprodukce prasat a skotu dosáhla pozoruhodné komplexnosti.

Po společensko-ekonomických změnách v devadesátých letech minulého století prošel ústav privatizačním procesem a byl postupně transformován, v r. 1993 vznikla akciová společnost BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.

V průběhu tohoto procesu došlo rovněž ke značné diverzifikaci aktivit společnosti, což významnou měrou přispělo ke stabilizaci základních ekonomických parametrů a byly vytvořeny předpoklady pro její další rozvoj i při radikálně změněných vnějších podmínkách.

V průběhu devadesátých let byl dokončen vývoj dvou vakcín řady LIVACOX® proti kokcidióze kura domácího.

Rozhodnutí o samostatné výrobě a tržní realizaci vakcín, následná výstavba výrobní jednotky odpovídající požadavkům správné výrobní praxe (SVP) a postupné vybudování distribuční sítě ve více než 40 zemích světa umožnilo společnosti změnit směr od původně čistě výzkumné organizace a transformovat se tak do společnosti s otevřeným novým prostorem pro zajištění ekonomických potřeb a vstoupit do sféry výrobních a obchodních aktivit.

Sortiment vlastních produktů rozšířila postupně také řada přípravků pro lovnou zvěř a krmných směsí pro malochovy a velkochovy hospodářských zvířat a pro laboratorní zvířata.

Zkušenosti získané v této činnosti a předchozí tradice výzkumného centra vytvořily dobrý rámec rovněž pro rozvoj distribučních aktivit společnosti v České republice a na Slovensku. Díky úzké spolupráci se specializovanými výrobci ze zahraničí (např. FATRO, Itálie, EMDOKA Belgie) může společnost svým odběratelům nabídnout široký sortiment léčiv pro veterinární praxi.

Je již samozřejmostí, že tyto aktivity probíhají ve společnosti v režimu Správné distribuční praxe (SDP).

Tradiční orientace pracovníků společnosti na vývojové a experimentální aktivity v oblasti veterinárních léčiv nalézají v posledních letech široké využití rovněž v souvislosti se vstupem naší země do EU a zvyšujícími se požadavky regulačních úřadů na podrobnost a úroveň dokumentace, předkládané pro registrační proces.

Široký odborný záběr, plná certifikace laboratoří v souladu s požadavky Správné laboratorní, Správné klinické a Správné výrobní praxe (SLP/SKP/SVP) a průběžné cílené investice do nejmodernějšího přístrojového a technologického vybavení umožňuje společnosti poskytovat stále komplexnější farmakologické služby rozšiřováním nabídky studií prováděných na zakázku od externích farmaceutických firem.

Společnost BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a. s. je samozřejmě i nadále schopna, v souladu se svou tradicí, zajistit i celkový vývoj veterinárních přípravků včetně přípravy registračních podkladů pro tuzemské i zahraniční registrační úřady.

S uspokojením může konstatovat, že i přes nelehkou ekonomickou situaci posledních let trvale pokračujeme ve vlastních výzkumných aktivitách, které nyní vážou zhruba 16 % všech zaměstnanců společnosti a které v posledních letech přinesly řadu odborných úspěchů a evropských patentů.

Výzkum je v současnosti v rámci několika projektů řešených za podpory státního rozpočtu v kombinaci s vlastními prostředky a je orientován zejména do oblasti biotechnologií, s prioritním zaměřením na kokcidiózu ptáků a vývoj rekombinantních vakcín a na transgenezi drůbeže s cílem produkce rekombinantních terapeutických proteinů, popř. protilátek.

Všechny uvedené aktivity hodlá společnost i nadále rozvíjet tak, aby poskytovala všem svým zákazníkům dle svého nastaveného cíle tradiční jistotu komplexních a vysoce odborných služeb.

Předmět podnikání:

- výzkum a vývoj v oblasti veterinárních přípravků a přípravků pro ochranu rostlin,
- výroba a obchodní činnost v oblasti veterinárních přípravků a premixů pro výživu zvířat,
- farmakologický servis pro potřeby výroby veterinárních a humánních léčiv a

propagační a vydavatelská činnost na úseku veterinárních a humánních přípravků.

2.1.2 Partner žadatele o podporu

Tabulka 3 Základní informace o partnerovi žadatele

Název subjektu	Univerzita Karlova
Sídlo	Ovocný trh 560/5, 116 36 Praha 1
IČ	00216208
DIČ	CZ00216208
Web	https://cuni.cz/
Statutární zástupce partnera:	prof. MUDr. Milena Králíčková, Ph.D.
Pozice	Rektorka
Mobil	
Kontaktní e-mail	

Partnerem projektu je Univerzita Karlova, konkrétně Přírodovědecká fakulta (PřF UK).

Na Univerzitě Karlově se vybrané obory přírodních věd vyučovaly již od jejího vzniku, avšak přírodovědecká fakulta byla oficiálně založena až roku 1920.

V raných letech existence se na fakultě kromě oborů ve vztahu k biologii, chemii a geologii vyučovaly také obory z oblasti matematiky, fyziky, meteorologie, klimatologie a farmacie. Právě v tomto období (do roku 1945) patřila přírodovědecká fakulta mezi nejvýznamnější instituce tohoto charakteru v celé Evropě. V roce 1939 měla fakulta 18 ústavů a 4 semináře. V tomto roce do života fakulty zasáhlo celoplošné uzavření českých univerzit v souvislosti s okupací – záminkou k tomuto kroku byla mj. studentská manifestace na Albertově.

České vysoké školy a stejně tak i Přírodovědecká fakulta byly znovu otevřeny až v první polovině roku 1945. Jen o tři roky později, v roce 1948, však došlo k únorovému převratu a celá oblast vědy byla nucena se podřídit sovětskému modelu. V 50. letech došlo k významným administrativním změnám – došlo k vyčlenění výuky farmacie a v pozdějších letech i matematiky a fyziky, přičemž v souvislosti s těmito akty došlo i k vytvoření nových fakult. V roce 1959 dostala fakulta organizační podobu, jakou má do současnosti.

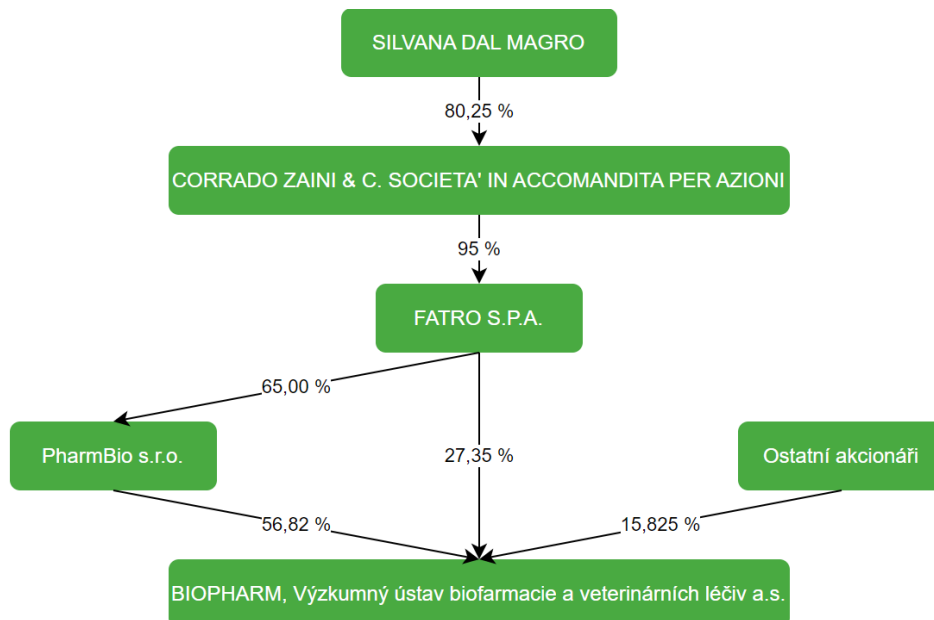
Po roce 1989 došlo k rozvoji nabízených studijních oborů a mimo jiné také k navázání dlouho omezovaných mezinárodních spoluprací se západními institucemi. V současnosti lze na fakultě studovat desítky studijních oborů z věd jako je biologie, chemie, geografie, geologie či ekologie.

Projekt bude realizován v rámci centra BIOCEV, které vzniklo v důsledku potřeby moderního vědeckého centra orientovaného na výzkum v oborech biotechnologie a biomedicína. Jedná se o výjimečný společný projekt šesti ústavů Akademie věd ČR a dvou fakult Univerzity Karlovy – 1. lékařské fakulty, a právě Přírodovědecké fakulty. Celý projekt byl realizován za podpory fondů Evropské unie, konkrétně prostřednictvím Operačního programu Výzkum a vývoj pro inovace 2007–2013, kdy celkový rozpočet projektu činil 2,3 mld. Kč.

Slavnostní otevření centra BIOCEV proběhlo v roce 2016. V rámci areálu s rozlohou 5,5 ha má 519 vědců, studentů a členů technického personálu k dispozici 25 000 m² nových, špičkově vybavených laboratoří. Díky tomu z centra od jeho otevření vzešlo již 36 patentů, prototypů a aplikací a dle statistik z března roku 2020 více než 841 publikací.

Závěrem v návaznosti na bod g) kapitoly 8.1 dokumentace výzvy je nutno podotknout, že Univerzita Karlova je výzkumnou organizací vedenou v rejstříku MŠMT¹ dle Nařízení vlády č. 160/2017 Sb., o sbírce listin seznamu výzkumných organizací a způsobu vykazování příjmů z transferu znalostí, ve znění pozdějších předpisů.

2.2 Majetková struktura



Obrázek 1 Majetková struktura žadatele

Vlastnickou, potažmo majetkovou strukturu společnosti zobrazuje schéma na obrázku výše. Nejvýznamnějšími akcionáři žadatele jsou společnosti PharmBio s.r.o. s podílem 56,82 %, a FATRO S.P.A s podílem 27,35 %. Dále se na základním kapitálu společnosti podílí drobní akcionáři, jejichž celkový podíl tvoří 15,825 %. Společnost PharmBio s.r.o. je z 65 % vlastněna již avizovanou italskou společností FATRO S.P.A. a to ze 65 % - výsledný podíl na základním kapitálu činí 64,28% dle vzorce $27,35 \% + 65,00 \% * 56,82 \%$.

Společnosti nejsou vzájemně propojeny pouze na základě majetkových vztahů prostřednictvím právnických osob, ale i prostřednictvím fyzických osob. Vybrané osoby působící ve statutárním orgánu žadatele jsou představitelé statutárního orgánu, případně společníci či akcionáři i v dalších společnostech. Viz. PharmBio s.r.o., konkrétně osoby Silvana Dal Magro, MVDr. Libor Sedlák či Ing. Jan Černý.

Společnost FATRO S.P.A. je dále z 95 % vlastněna společností CORRADO ZAINI & C. SOCIETA' IN ACCOMANDITA PER AZIONIA, přičemž v této společnosti má majoritní podíl ve výši 80,85 % fyzická osoba SILVANA DAL MAGRO.

¹ <https://www.msmt.cz/vyzkum-a-vyvoj-2/univerzita-karlova>

2.3 Jméno a příjmení kontaktní osoby, zpracovatele podnikatelského záměru

Tabulka 4 Kontaktní osoba za žadatele a zpracovatelé podnikatelského záměru

Jméno	
Pozice:	Ředitelka úseku výzkumu a vývoje
Tel:	
Kontaktní e-mail:	
Jméno	
Pozice:	Profesor Univerzity Karlovy
Tel:	
Kontaktní e-mail:	
Jméno	
Pozice ve společnosti	Externí konzultant v oblasti dotací
Tel:	
Kontaktní e-mail:	

2.4 Obor podnikání žadatele o podporu a partnera a obor podnikání výstupu projektu dle CZ-NACE

Obor podnikání dle klasifikace ekonomických činností CZ-NACE, na který je projekt zaměřen, spadá pod kód 7219: *Ostatní výzkum a vývoj v oblasti přírodních a technických věd*. V rámci tabulek níže jsou uvedeny obory podnikání žadatele a partnera, u nichž je zřejmá korelace s kategorizací předmětu projektu.

Tabulka 5 Předmět podnikání žadatele dle CZ-NACE

CZ-NACE	Hlavní předmět podnikání
7219	<i>Ostatní výzkum a vývoj v oblasti přírodních a technických věd</i>
CZ-NACE	Vedlejší předmět podnikání
21	<i>Výroba základních farmaceutických výrobků a farmaceutických přípravků</i>
581	<i>Vydávání knih, periodických publikací a ostatní vydavatelské činnosti</i>
731	<i>Reklamní činnosti</i>

Tabulka 6 Předmět podnikání partnera dle CZ-NACE

CZ-NACE	Hlavní předmět podnikání
85420	<i>Terciální vzdělávání</i>
CZ-NACE	Vedlejší předmět podnikání
721	<i>Výzkum a vývoj v oblasti přírodních a technických věd</i>
722	<i>Výzkum a vývoj v oblasti společenských a humanitních věd</i>

2.5 Místo realizace projektu

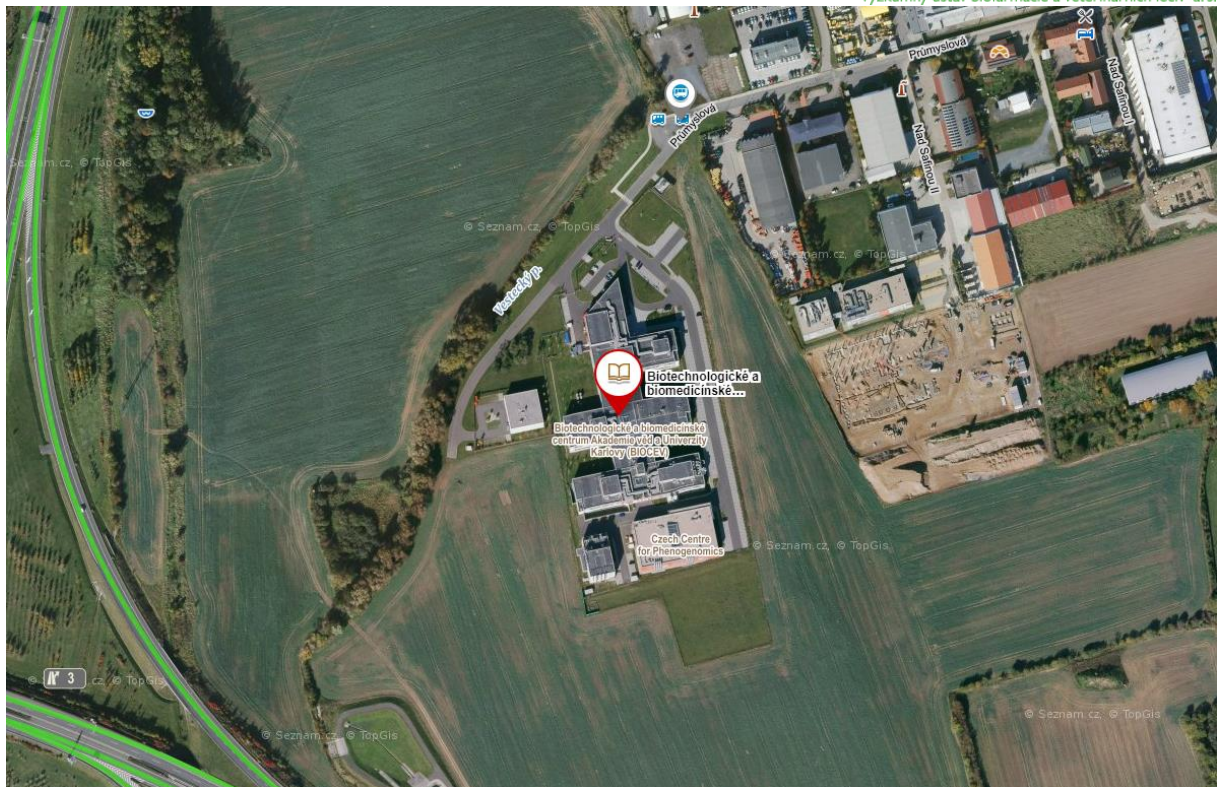
Předkládaný projekt bude mít 2 místa realizace, přičemž prvním místem realizace bude sídlo žadatelé společnosti BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a. s., adresa Chotouň 90, 254 01 Pohoří – Chotouň, na této adrese se zároveň nachází i výzkumné prostory společnosti.

Druhým místem realizace bude Biotechnologické a biomedicínské centrum Akademie věd a Univerzity Karlovy (BIOCEV), které se nachází na adrese Průmyslová 595, 252 50 Vestec. Toto místo realizace je ve vlastnictví Univerzity Karlovy (podíl 55,44 %) a Biotechnologického ústavu AV ČR (podíl 44,56 %).

Vlastnická práva k oběma místům realizace jsou zajištěna jak po dobu realizace projektu, tak i po dobu povinné udržitelnosti, přičemž dokumenty podkládající tuto skutečnost jsou přílohou č. 3 této žádosti.



Obrázek 2 Adresa místa realizace žadatele



Obrázek 3 Areál BIOCEV

3 Kvalita a strategické zaměření

3.1 Strategie žadatele o podporu / partnerů a mechanismy pro dosažení požadovaných přínosů

3.1.1 Strategie rozvoje

Strategie rozvoje žadatele

V úvodu a představení společnosti BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s. bylo avizováno, že v 90. letech minulého století prošla společnost privatizačním procesem, kdy vznikla současná podoba akciové společnosti. V tomto období došlo také ke značné diverzifikaci aktivit, kdy byla nově zavedena obchodní činnost a vlastní výroba.

V tomto uspořádání společnost pokračuje do dnešního dne a propojení VaV činnosti, obchodní činnosti a výrobní činnosti se tak vzájemně prolíná celou rozvojovou strategií s velkým důrazem na vysokou kompetentnost, humánní zacházení, welfare zvířat a podobně, neboť cílem je mj. zůstat etickou společností.

Zaměříme-li se na stěžejní body strategie a rozvoje, pak lze jmenovat následující:

- Hledání a zavádění nových inovativních výrobků a postupů.
- Kooperace s dalšími institucemi při realizaci výzkumných a vývojových projektů.
- Rozšiřování výrobního portfolia společnosti o prvky pro sériovou výrobu.
- Zajištění intenzivního růstu (tržby, objem produkce, počet zaměstnanců, exportní příležitosti) a expanze na nové trhy.
- Vytváření produktů s vyšší přidanou hodnotou.
- Využívání vlastního duševního vlastnictví a know how v praxi.

Soulad projektu se strategií rozvoje žadatele

Soulad projektu s rozvojovou strategií je obsažen hned v několika bodech. Vůbec prvním bodem je hledání a zavádění nových inovativních výrobků na trh. Společnost za dobu své existence vyvinula celou řadu inovativních postupů a výrobků, přičemž z výrobků je jako nejvýznamnější možné jmenovat vakcíny LIVACOX proti kokcidióze drůbeže, které byly na trh kokcidiálních vakcín uvedeny mezi prvními na světě. Cíle stávajícího projektu v podobě vývoje ověřené technologie sporulace a dvou funkčních vzorků jsou bez námitek inovativní, ambiciózní a navazují tak na tento bod.

Druhým bodem, prostřednictvím kterého je projekt v souladu s rozvojovou strategií žadatele, je kooperace s dalšími institucemi při realizaci výzkumných a vývojových projektů. Předkládaný projekt je zaměřen primárně na VaV aktivity a zároveň je realizován v konsorciu s partnerem s finančním příspěvkem, kterým je Univerzita Karlova. Projekt je tak beze sporu v souladu i s tímto bodem.

Třetím bodem je vytváření produktů s vyšší přidanou hodnotou. Tento bod, potažmo přidaná hodnota výstupů, je popsán v rámci podkapitoly 3.3.4.

Strategie rozvoje partnera

Univerzita Karlova je veřejnou institucí, na základě čehož se hlásí k odpovědnosti za rozvoj společnosti, která ji podporuje a prostředí, v němž se nachází. I nadále se proto bude podílet na rozvoji regionů, v nichž působí, a svou činností přispívat k naplňování národních priorit, jako jsou především ty ukotvené ve strategickém záměru Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy pro oblast vysokých škol, jakož i k závazkům mezinárodním, jako je podpora evropského vzdělávacího a vysokoškolského prostoru.

Hodnoty Univerzity Karlovy

- podpora svobody, humanismu a demokracie
- trvalá snaha o dosahování vysoké kvality činnosti
- rozvoj akademické integrity a zachování akademické svobody a samosprávy
- naplňování zodpovědnosti směrem ke společnosti nad rámec primárních činností univerzity – výzkumu a vzdělávání

V rámci strategického záměru na období 2021-2025² tak Univerzita Karlova zaměřuje svou pozornost na 5 klíčových okruhů, a to:

- **Nejlepší lidé dělají nejlepší univerzitu**
 - budoucnost Univerzity Karlovy: talentovaní studenti – doktorandi – postdoktorští pracovníci (jejich získání, setrvání, rozvoj a hodnocení),
 - otevření většího prostoru pro přijímání pracovníků a studentů ze zahraničí či s dlouhodobou zahraniční zkušeností, vytváření odpovídajícího zázemí a zajištění podpory fakult pro naplnění tohoto cíle,
 - rámcová pravidla kariérního postupu pro akademické, vědecké i administrativní pracovníky nabízející motivující cesty profesního rozvoje, zvýšení odborných, jazykových a pedagogických kompetencí zaměstnanců,
 - podpora studentů a zaměstnanců (poradenství, sladění pracovního, studijního a rodinného života, stipendia a benefity),
 - péče o studenty a zaměstnance se speciálními potřebami,
 - alumni.
- **Výzkum schopný konkurence na mezinárodní úrovni**
 - profilové obory, centra excelence a strategické/unikátní obory,
 - prostor pro kvalitu a její oceňování (hodnocení tvůrčí činnosti, propojení s financováním),
 - programy na podporu vědy, domácí i zahraniční grantové činnosti včetně ERC,
 - infrastruktury pro výzkum,
 - přenos poznatků, dovedností a technologií (katalog služeb, Via Carolina, Charles University Innovations Prague, univerzitní inovační síť),
 - otevřená věda (Open Science).
- **Vzdělávání pro budoucnost a vzdělávání k budoucnosti**
 - vysoce kvalitní a mezinárodně atraktivní studijní programy, joint a double degree programy,
 - integrace, inovace a internacionalizace vzdělávací činnosti napříč fakultami,
 - přístupnost na národní i mezinárodní úrovni, propojení mezi vzdělávací, tvůrčí činností a praxí, interdisciplinarita,
 - moderní formy vzdělávání a nové technologie,
 - moderní knihovna Univerzity Karlovy, digitalizace, elektronické informační zdroje,
 - vzdělávání k aktivnímu a odpovědnému občanství (např. kritické myšlení, tolerance, otevřenost ke spolupráci), k podnikavosti a aktivnímu vytváření pracovních příležitostí,
 - rozvoj hodnocení kvality studijních programů,
 - péče o studenty,
 - celoživotní vzdělávání, otevřenost (včetně Juniorské univerzity a Univerzity třetího věku)

² Komplettní strategický záměr je přílohou této žádosti

- **Internacionalizace je kritickou podmínkou kvality a konkurenceschopnosti**
 - kosmopolitní a internacionalizovaná univerzita,
 - mobilita,
 - zázemí pro přijímání zahraničních studentů i zaměstnanců, relokační centrum,
 - evropská univerzitní aliance 4EU+,
 - strategická partnerství,
 - univerzitní asociace a další formy spolupráce,
 - Evropské centrum,
 - Ústav jazykové a odborné přípravy.
- **Jednota v rozmanitosti**
 - podpora demokratických a humanitních ideálů,
 - naplňování Cílů udržitelného rozvoje a podpora jejich prosazení ve společnosti,
 - akademická integrita,
 - samospráva, soudržnost, solidarita, sounáležitost,
 - hospodaření a financování oceňující příspěvek ke strategickým cílům univerzity,
 - zázemí pro výuku a bádání,
 - snižování administrativní zátěže,
 - spolupráce a zintenzivnění vztahů s univerzitními městy Prahou, Plzní a Hradcem Králové,
 - spolupráce s dalšími partnery, naplňování třetí role a společenského přínosu, inovační ekosystém.

Soulad projektu se strategií rozvoje partnera

V rámci tohoto projektu jsou zapojeni také talentovaní studenti univerzity, kteří vnášejí do projektu moderní nahlédání a mladé myšlení, přičemž jsou tyto studenti zapojeni do reálných problémů komerčního světa a propojování s praktickými problémy. Studenti tak mají možnost rozšířit si své know-how a navázat kontakty s lídry na trhu, kde se mohou v případě zájmu ucházet o pracovní místa. Díky příkladům z praxe a zapojení studentů do reálného projektu je rozvíjen jejich duch k podnikavosti, a to interaktivní formou, která nezahrnuje pouze teorii.

- **Nejlepší lidé dělají nejlepší univerzitu**
 - budoucnost Univerzity Karlovy: talentovaní studenti – doktorandi – postdoktorští pracovníci (jejich získání, setrvání, rozvoj a hodnocení),
- **Vzdělávání pro budoucnost a vzdělávání k budoucnosti**
 - dostupnost na národní i mezinárodní úrovni, propojení mezi vzdělávací, tvůrčí činnostmi a praxí, interdisciplinarita,
 - moderní formy vzdělávání a nové technologie,
 - vzdělávání k aktivnímu a odpovědnému občanství (např. kritické myšlení, tolerance, otevřenost ke spolupráci), k podnikavosti a aktivnímu vytváření pracovních příležitostí,
 - rozvoj hodnocení kvality studijních programů,
 - péče o studenty

Realizace tohoto projektu má sice nepřímý, ale intenzivní dopad na současně řešenou problematiku udržitelného rozvoje vlivem snížení materiálové náročnosti, odstranění karcinogenních materiálů z výroby, zvýšení kvality potravin a zdraví zvířat. Kooperace s komerčními partnery a podpora v rámci dotačního titulu pak přispívá k plnění posledních dvou zmíněných bodů 5. okruhu strategie.

- **Jednota v rozmanitosti**
 - naplňování Cílů udržitelného rozvoje a podpora jejich prosazení ve společnosti,
 - hospodaření a financování oceňující příspěvek ke strategickým cílům univerzity,
 - spolupráce s dalšími partnery, naplňování třetí role a společenského přínosu, inovační ekosystém.

3.1.2 Mechanismy pro dosažení požadovaných přínosů

BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.

Ekonomická situace a finanční prostředky

Žadatel je finančně zdravým a stabilním podnikem s přiměřeným ekonomickým růstem. Z hlediska trhů lze konstatovat, že společnost je orientována převážně na export, kdy v dlouhodobém horizontu tvoří exportní činnosti přibližně 70 %, zatímco tuzemský prodej zaujímá zbylých 30 %. Tato skutečnost je opodstatněna mj. také silnou oporou v podobě italské matky FATRO S.p.A. Majoritní část obrátu tvoří prodej vlastní vakcíny Livacox a dále distribuce léčiv a farmakologické služby a výzkum. V rámci opory mateřské společnosti je také zajištěna distribuce a odbyt produktů, plán distribuce je následně popsán v kapitolách 5.2.1 a 5.2.2.

Zaměříme-li se nyní čistě na finanční situaci podniku a finanční prostředky, společnost má dostatečné disponibilní finanční prostředky pro financování projektu, jak dokládá výpis z běžného účtu, který je přílohou č. 4 projektového záměru. Doplnující finanční ukazatele ve vztahu k situaci společnosti jsou uvedeny v hodnocení finančního zdraví.

V návaznosti na ekonomickou situaci také nutno podotknout, že společnost nebyla významněji zasažena pandemií COVID-19, což je možné zjistit mj. také na základě vývoje tržeb společnosti. Nerozdělený zisk minulých let převyšuje sumu 93 mil. Kč a celková zadluženost společnosti se dlouhodobě pohybuje okolo 11 %. Ekonomická a finanční situace společnosti tak bude zajištěna.

Lidské zdroje

Tabulka 7 Vývoj počtu zaměstnanců

	2019	2020	2021
Průměrný počet zaměstnanců	79	79	82
Z toho řídicích	6	6	6

Ve společnosti bylo k roku 2021 zaměstnáno 82 lidí, z toho 6 jakožto řídicí pracovníci. Všichni pracovníci jsou vybíráni na základě potřebné kvalifikace, vzdělání, zkušeností apod. ve vztahu ke konkrétní pozici, díky čemuž je zajištěna vysoká kompetentnost jednotlivých pracovníků.

Členové projektového týmu včetně jejich kompetencí ve vztahu k projektu jsou představeni v rámci kapitoly 4.1.2. Kompletní životopisy osob zapojených do projektu jsou přílohou tohoto projektu.

Technické zázemí

Laboratoře společnosti jsou vybaveny odpovídajícími technologiemi pro práci zaměřenou na molekulární genetiku a biologii. Vybavení odpovídá standardním požadavkům na práci s bakteriálními a buněčnými kulturami a odpovídajícím vybavením pro izolaci nukleových kyselin a proteinů a jejich další analýzy a úpravu.

Jako příklad uvádíme: chlazené centrifugy, ultracentrifuga (**Obrázek 3**), mrazáky -80 °C (**Obrázek 4**), elektroforéza, systém pro vyhodnocení gelů, „termocycler“ s teplotním gradientem nebo pro „real-time PCR“.



Obrázek 4 Centrifugy



Obrázek 5 Mrazáky -80 °C, izolátory pro drůbež



Obrázek 6 PCR a ELFO laboratoř

Zleva doprava PCR termocykler s gradientem, systém na analýzu a archivaci výsledků agarózových elektroforéz, dále automatizovaný systém izolace DNA, dále real-time PCR termocykler, uprostřed místnosti vybavení pro elektroforézy.

Dále jsou pracoviště vybavena oddělenými prostory pro práci s tkáňovými kulturami vybavenými laminárními boxy, odděleným prostorem pro práci s bakteriemi apod., inkubátory (**Obrázek 6**), mikroskopy (**Obrázek 7**).



Obrázek 7 Vybavení pro manipulaci s buněčnými kulturami, bakteriemi a jejich kultivaci



Obrázek 8 Místnost s mikroskopickým vybavením a archivací výsledků

Pracoviště dále disponuje chovnými prostory pro drůbež, testovacími místnostmi pro provádění *in vivo* experimentů, včetně moderních profesionálních izolátorů pro drůbež (**Obrázek 4**). Žadatel má platné Oprávnění k používání pokusných zvířat.

Kromě klíčového vybavení uvedeného výše je zde celá řada zařízení, která lze považovat za běžné a obecné vybavení pro laboratorní postupy magnetické a mechanické míchačky, analytické váhy, filtry, sušárny, předvážky, procesní váhy, membránová vývěva, rotační vakuová odparka, termostat pro ohřev a chlazení, tlakový filtr výrobce vody čištěné, výrobce ledu, membránová čerpadla a další.

Univerzita Karlova

Ekonomická situace

Kompletní výroční zprávy o hospodaření Univerzity Karlovy jsou přílohou této žádosti, ve stručnosti lze zmínit, že navzdory pandemii COVID-19 se univerzitě podařilo dosáhnout kladného hospodářského výsledku po zdanění, a to ve výši 78 438 tis. Kč, což vůči roku 2020 představuje růst o 6,5 %.

Lidské zdroje

Univerzita Karlova je jednou z nejvýznamnějších vědeckých a vzdělávacích institucí nejenom v České republice, ale i v Evropě. Je výzkumně orientovanou vysokou školou, která se trvale hlásí k historickým tradicím jednoho z nejstarších vysokých učení a zastává zásadní roli ve vědeckém, kulturním, sociálním a ekonomickém rozvoji společnosti. V návaznosti na tyto faktické informace je tak možné konstatovat, že UK disponuje vysoce kompetentním a akademicky vzdělaným personálním zázemím.

Co se týče výzkumného centra excelence BIOCEV, v něm pracuje 519 vědců, studentů a technického personálu, a to v rámci 56 výzkumných týmů.

Technické zázemí

Pro plnění navrženého programu bude v rámci prostor Centra BIOCEV využita laboratoř molekulární a biochemické parazitologie.

Laboratoř je plně vybavena pro techniky molekulární biologie (klonování a modifikace genů) a pro zpracování a analýzu proteinových vzorků, včetně elektroforéz a blotovacího zařízení (BioRad). Zároveň je laboratoř vybavena centrifugami a ultracentrifugami pro sklízení buněk, buněčných frakcí a izolaci proteinů pro hmotnostní spektrometrii (Beckman Coulter Optima Max-XP Ultracentrifuge, Avanti j-26 a Ultracentrifuge L-90K) nezbytné pro přípravu rekombinantních protejnů jako jsou temperované třepačky pro růst bakterií a jejich zpracování (French Press Glen Mills) před izolací proteinu a uložení při -80 °C před analýzou.

Dále laboratoř disponuje technologiemi pro hmotnostní spektrometrii vybavenou nano separací peptidů na reverzní koloně průtokovou chromatografií (Thermo ultimate 3000), hmotnostním spektrometrem Orbitrap Fusion Tribrid (Thermo Scientific) a potřebnými počítači a programy pro analýzu spekter.

Pro morfologickou analýzu izolovaných stádií merozoitů bude využita servisní laboratoř pro zobrazovací techniky, která patří pod velkou infrastrukturu CzechBioimaging se špičkovým vybavením pro světelnou a elektronovou mikroskopii.



Obrázek 9 Laboratoř molekulární a biochemické parazitologie

3.2 Vazba na NRIS3

Předkládaný projekt lze v návaznosti na Národní výzkumnou a inovační strategii pro inteligentní specializaci České republiky 2021–2027 (dále jen „NRIS3“) primárně ztotožnit s tematickou oblastí **Péče o zdraví, pokročilá medicína**, konkrétně pak s doménou výzkumné a inovační specializace **Pokročilá medicína a léčiva**.

V rámci zvolené domény pak společnost spatřuje synergii v následujícím výzkumném tématu KET:

DS06KET04: Biotechnologie

KET Biotechnologie zahrnuje průmyslové („bílé“) biotechnologie, tj. aplikace biotechnologií pro průmyslové zpracování a výrobu bioproduktů a chemických stavebních bloků v sektorech, jako je chemický průmysl, materiálová výroba, energetika, potravinářství/výživa, zdravotní péče, textilní a papírenský průmysl apod., a to zejména v oblastech, kde nelze efektivně využít „konvenční“ procesy.

Jedná se například o biotechnologie využitelné pro průmyslové zpracování a výrobu chemikálií, materiálů a paliv (biopaliv), biotechnologie využívající mikroorganismy nebo enzymy, technologie zvyšující účinnost výroby s využitím enzymů a mikroorganismů, výrobu chemických látek a stavebních bloků s využitím enzymů a mikroorganismů, využití enzymů v potravinářství, výrobě krmiv a detergentů, výrobu biochemikálií a biopolymerů z odpadů ze zemědělství a lesnictví apod.

Další skupinu tvoří biotechnologie z oblasti lékařských a přírodních věd, do níž patří například technologie z oblasti biomedicíny, včetně analytických metod a analytické techniky, bioinženýrství, bioelektronika, technologie z oblasti neurověd apod. Dále je sem řazena například genomika, proteomika, genové inženýrství, technologie výroby léčivých přípravků pro moderní terapii ATMP, buněčné a tkáňové inženýrství, včetně umělých (syntetických) buněk, bioaktivátory, biotechnologie využitelné ve farmaceutickém průmyslu, neurotechnologie, bioinformatika a biomedicína (včetně nanomedicíny). Další významnou skupinu tvoří systémy využitelné v analytické technice, jako jsou například biosensory a biočipy, laboratoř na čipu („Lab on Chip“), a dále orgán na čipu („Organ-on-a-Chip“).

Ilustrativní příklady dílčích VaV témat (nikoli plný výčet):

1. Technologie nových pokročilých léčiv a biofarmak, jejich využití a výroba
2. Genomické, proteomické a metabolické technologie
3. Technologie výroby léčivých přípravků pro moderní terapii (ATMP)
4. Technologie genového inženýrství
5. Kmenové buňky, buněčné a tkáňové inženýrství (výroba tkáňových a orgánových náhrad)
6. Bioinformatika a využití umělé inteligence v medicíně
7. Bioinženýrství, bioelektronika, biosensory a biočipy
8. Analytické metody a analytické techniky v diagnostice.

V rámci VaV témat 1., 7. a 8. lze spatřit synergii tohoto projektu právě díky jeho třem dílčím cílům, které jsou sdruženy do problematiky drůbežích vakcín.

V RIS3 strategii Středočeského kraje představuje BIOCEV důležitou infrastrukturu se specializací pro biotechnologie a biomedicínu, což je v souladu s prioritami s NRIS3 i akčním plánem Středočeského kraje. BIOCEV je významnou součástí klastru STAR, který sdružuje výzkumná pracoviště, soukromé firmy i obce a Středočeské inovační centrum v tomto regionu. Zapojení Univerzity Karlovi je tedy vhodným přínosem v rámci rozvoje spolupráce univerzitní a výzkumné sféry s komerčními subjekty.

3.3 Stupeň novosti

3.3.1 Specifikace výstupu předkládaného projektu

Cíl 1 bude zaměřen, na optimalizaci procesu výroby oslabeného kmene *E. maxima*, přičemž výsledkem bude **Ověřená technologie** nového typu sporulačního činidla a optimalizace výrobního postupu sporulace.

Budou porovnávána různá sporulační činidla a bude sledován jejich vliv na zvýšení % sporulace a životaschopnost oocyst s cílem nahradit karcinogenní dvochroman draselný, který se používá při výrobě pracovního inokula tak, aby náhrada činidla byla celkově méně nebezpečná a neovlivnila výtěžek oocyst. Budou sledovány ostatní faktory, které mohou výrazným způsobem ovlivnit proces sporulace. Vyvinutý způsob alternativní sporulace oocyst bude převeden z laboratorního měřítka do výrobních podmínek. Dále bude ověřován nový způsob izolace oocyst s cílem zefektivnit stávající výrobní proces.

Cíl 2 bude **vývoj funkčního vzorku** specifických markerů pro odlišení virulentních (divokých) kmenů od vakcinačních oslabených kmenů *Eimeria tenella*.

Z výsledků porovnání proteomické a transkriptomické analýzy oslabených a virulentních kmenů *E. tenella* získáme poznatky, které pomohou odhalit molekulární základ pro odlišný fenotyp testovaných

kmenů. Pro vyhodnocení proteomických analýz, tj. porovnání proteinového složení (proteomů) divokých a námi oslabených linií *Eimerií* a zároveň kompletního složení RNA (traskriptomů) s cílem identifikovat proteinové markery a následně pak i příslušné geny budou využity veřejně dostupné databáze identifikovaných proteinů respektive RNA transkriptů.

Cíl 3 bude vývoj **funkčního vzorku** multivalentní vakcíny proti drůbežím virovým onemocněním na bázi virového rekombinantního vektoru HVT.

Pomocí CRISPR/Cas technologie budou do genomu HVT vloženy geny pro imunodominantní proteiny vybraných virů, které způsobují onemocnění drůbeže.

Tabulka 8 Výstupy projektu

Typ výstupu	Specifikace	Počet výstupů
Poloprovoz	-	0
Ověřená technologie	Metoda sporulace oocyst	1
Užitný vzor	-	0
Průmyslový vzor	-	0
Prototyp	-	0
Funkční vzorek	1. Sada molekulárních markerů k diagnostice virulentních a oslabených kmenů <i>Eimerií</i> 2. Multivalentní vakcína proti drůbežím virovým onemocněním	2
Software	-	0

3.3.2 Inovativnost

Cíl 1³: Nový typ sporulačního činidla a optimalizace stávajícího výrobního postupu sporulace.

Endogenní část vývojového cyklu kokcií probíhá v anaerobním prostředí, avšak v exogenní části, tj. při sporulaci vyžadují oocysty aerobní prostředí. Pro zajištění dobré sporulace se k suspenzi oocyst přidává dvojjchroman draselný ($K_2Cr_2O_7$) a je nutné zajistit dostatečnou aeraci roztoku v průběhu sporulace. Dalším důležitým faktorem ovlivňujícím sporulaci je vhodná teplota. Dvojjchroman draselný, který má silné baktericidní účinky, je nejběžnější činidlo využívané pro sporulaci kokcií, nejčastěji se používá v koncentraci 2–2.5 % (někdy i 1 %). Vzhledem k jeho karcinogenním účinkům je snaha nalézt bezpečnější variantu sporulačního činidla s ohledem na účinnost a stabilitu. Zejména při produkci oocyst ve velkém měřítku či výrobě živých vakcín, kde dosahuje spotřeba $K_2Cr_2O_7$ obrovských množství. Z tohoto důvodu je nutné najít nové, ekonomické, ekologické a efektivní činidlo pro sporulaci a uchování oocyst kokcií. Vhodné sporulační činidlo by mělo splňovat následující požadavky: nesmí poškozovat oocysty a inhibovat sporulaci oocyst; musí potlačit množení doprovodných mikroorganismů nebo je přímo usmrtit (baktericidní či bakteriostatické účinky) – jinak dochází ke kompetici o kyslík mezi kokciemi a dalšími organismy; podpořit vznik aerobního

³ Reference jsou obsaženy v příloze č. 1

prostředí (dichroman je v roztoku slabé oxidační činidlo); po proběhlé sporulaci musí být oocysty životaschopné po dobu co nejdelší, ideální je ve stejném mediu oocysty uchovávat.

Při běžném způsobu izolace vzorek vždy obsahuje zbytky rostlinných tkání, a hlavně živé mikroorganismy (bakterie, houby, prvky), které odebírají z média kyslík a znesnadňují tak proces sporulace. Z toho důvodu a z důvodu možnosti dlouhodobého uchování oocyst je nutné, aby sporulační činidlo mělo baktericidní nebo bakteriostatické účinky.

Oocysty některých druhů kuřecích kokcií se daří poměrně dobře sporulovat v chloraminu B (*Eimeria tenella*, *Eimeria acervulina*, *Eimeria necatrix*). V případě *Eimeria maxima* je použití chloraminu B za stávajících podmínek při výrobě vakcíny proti kokcidióze kuřat nevhodné. V jeho prostředí dochází k aberantní sporulaci oocyst a snižuje se tím výtěžek sporulace. Jako další vhodné varianty se jeví ošetření oocyst kokcií kyselinou peroctovou a následná sporulace v chloraminu B, sporulace oocyst v manganistanu draselném případně sporulace v sorbanu draselném. Důležitým kritériem pro výběr náhradního sporulačního roztoku bude jeho vliv na dlouhodobé uchování oocyst (1). Buď přímo ve sporulačním činidle jako u dvojchromanu draselného, chloraminu B či sorbanu draselného (2), případně po převedení do vhodného uchovacího roztoku po proběhlé sporulaci (např. v kyselině octové či kyselině citronové po sporulaci v manganistanu draselném). Další možností pro prodloužení životaschopnosti kokcií je převedení vysporulovaných oocyst do PBS nebo destilované vody s přísadkou stabilizačního činidla např. detergentu Polysorbátu 80.

Dalším důležitým parametrem, který může ovlivňovat sporulaci oocyst, je způsob jejich izolace (3), infekční dávka (4) a prostředí, ve kterém dochází k jejich produkci (5,6), případně vhodná suplementace kuřat vitamíny na podpoření mikrobiální mikroflóry (7).

Originalita projektu spočívá tedy především ve využití nových podmínek pro zvýšení produkce a sporulace stávajícího produktu s ohledem na jeho kvalitu a stabilitu. Navíc je možné dosáhnout požadovaných parametrů za mírnějších podmínek. Dalším významným výstupem projektu bude navržení nového postupu izolace oocyst, který bude navržen tak, aby docházelo k minimálním ztrátám v průběhu čištění oocyst (např. flotační způsob 8) a tím ke zvýšení výtěžku v porovnání se stávajícím výrobním postupem

Podle dostupných informací z literatury byl úspěšně aplikován sorban draselný pro sporulaci *Eimeria tenella*. V případě použití manganistanu draselného nejsou dostupné relevantní zdroje a půjde o zavedení zcela nového postupu. S ohledem na výše uvedené lze konstatovat, že tento cíl bude na počátku projektu dosahovat úroveň technologické připravenosti minimálně **TRL 3**. Sporulace jako taková je již tedy laboratorně ověřena i na jiných bázích a v rámci tohoto projektu bude najít nevhodnější sporulační činidlo, které nahradí současný karcinogenní dichroman draselný.

Žadatelská společnost předpokládá, že konkurence pro účely sporulace oocyst *Eimeria maxima* používá jako sporulační médium dvojchroman draselný. Tento předpoklad však není možné spolehlivě potvrdit či vyvrátit, neboť se jedná o záležitosti, které jsou součástí výrobního tajemství každého subjektu. Z uvedeného hlediska není možné poukázat na konkrétní metodu nebo sporulační médium a tyto skutečnosti podložit relevantními dokumenty, Vzhledem k tomu, že je dvojchroman draselný dlouhodobě sledovanou látkou podléhající kontrole Evropské chemické agentury, hrozí riziko jeho zákazu pro použití ve výrobním procesu. V takovém případě by vyvinutá metoda sporulace umožnila flexibilně reagovat na legislativní omezení a zároveň by se zvýšila konkurenční schopnost žadatelské společnosti v případě výpadku konkurenčních vakcín.

Cíl 2: Specifické markery pro odlišení virulentních (divokých) kmenů od vakcinačních oslabených kmenů *Eimeria tenella*.

Oslabené linie parazitů rodu *Eimeria* se získávají selekcí časných variant s rychlejším vývojovým cyklem. Jde o způsob pasážování oocyst virulentního kmene kuřaty, kde sbírání oocyst probíhá na

samém počátku jejich tvorby. Tímto procesem se získá parazit s oslabenou virulencí. Oslabené kmeny jsou velmi imunogenní a jsou schopny dostatečně stimulovat buněčnou a humorální imunitní odpověď, aniž by způsobily patologické změny nebo smrt hostitele. Životní cyklus takto oslabené linie od sporozoita k oocystě je dokončen o 48 h dříve než u původního virulentního kmene. Genetická podstata oslabování však zůstává neznámou, stejně tak jako molekulární procesy zodpovědné za virulenci parazita. (9,10)

Přestože je dostupných poměrně málo informací, které by objasnily princip oslabování virulentních kmenů *Eimeria* na molekulární úrovni, je možné vycházet z několika genetických a transkriptomických projektů zaměřených na *Eimeria tenella* (11) a na příbuzný modelový organismus *Toxoplasma gondii* (12,13).

Z výsledků těchto studií vyplývá, že exprese genů je specifická jak pro daný kmen, tak pro danou vývojovou fázi parazita. Poznatky těchto studií poslouží jako základna pro naše detailnější zaměření s cílem získat specifické markery zodpovědné za oslabení či virulenci, pomocí kterých budeme schopni jednotlivé kmeny od sebe odlišit. Na našem pracovišti máme sterilní chovné prostory, ve kterých lze izolovat na kuřatech oocysty čistých linií *Eimeria*. Jsme schopni získat čisté kmeny a kultivovat je tak, abychom získali dostatek materiálu pro analýzy. Očekávaným výstupem tohoto cíle bude sada specifických markerů, která umožní odlišit oslabené kmeny *Eimerií* od virulentních kmenů zodpovědných za klinickou kokcidiózu ve vzorcích z drůbežích farem. Poznatky, které získáme prostřednictvím detailního studia proteomu a genetického základu tak budou mít kromě praktického významu vývoje specifických primerů také zásadní význam v pochopení podstaty oslabeného fenotypu. Pomocí analýzy proteomu těchto kmenů se pokusíme identifikovat klíčové proteiny, které se podílejí na změně fenotypu v souvislosti s regulací životního cyklu. Odpovídající geny a okolní sekvence budou klonovány a sekvenovány, bude ověřena možná přítomnost unikátních sekvencí vhodných pro přípravu diagnostických primerů spojených přímo s oslabeným fenotypem. Získané expresní vektory budou přínosem pro další studium kokcidiózy. Bude možné je využít pro přípravu antigenů a protilátek a studium různých vývojových stadií. Poznatky těchto studií poslouží pro naše detailnější zaměření při hledání markerů zodpovědných za oslabení či virulenci, pomocí kterých budeme schopni jednotlivé kmeny od sebe odlišit. Výsledky navíc poslouží pro rozšíření získaných poznatků pro další kmeny *Eimerií*.

Vzhledem ke zkušenostem s navrhováním primerů pro mezidruhové detekce a s vybavením molekulárně genetickými metodami, jako je analýza sekvencí klonování a konstrukce rekombinantních genů, a spoluprací se pracovištěm na Univerzitě Karlově, dosahuje tento cíl projektu na vstupu minimálně úroveň technologické připravenosti **TRL 3 dle podmínek výzvy**. Funkčnost samostatně realizovaných činností výše uvedených je trhem již prokázána a vytvoření tak detekčního kitu (biochipu), ve vazbě na konkrétní jednobuněčný organismus je reálně dosažitelný, jen doposud nebyl detailně zkoumán pro konkrétní rod kokcidií jako je *Eimeria*.

Výstup tohoto cíle projektu není primárně zamýšlen pro komerční použití, přestože by se v případě jeho úspěšného zavedení rozšířilo portfolio námi nabízených metod. Pokud by došlo k propuknutí klinické kokcidiózy na drůbeží farmě, metoda detekce by byla přínosná nejen z hlediska potvrzení ohniska šíření, ale i k predikci průběhu onemocnění a navržení vhodných sanitačních opatření, které se mohou lišit z hlediska virulence identifikovaného kmene. Vyvinutá metoda by tak posloužila nejen stávajícím zákazníkům, ale i drůbežářům využívajících konkurenční antikokcidika a veterinářům.

Cíl 3: Multivalentní vakcína proti drůbežím virovým onemocněním na bázi virového rekombinantního vektoru HVT.

Očekávaným výstupem této části projektu je multivalentní vakcína proti drůbežím virovým onemocněním ve formě funkčního vzorku (14). Konkrétně půjde o rekombinantní krutí herpesvirus (HVT), který exprimuje dva významné antigenní proteiny viru infekční burzitidy (IBD) a viru newcastelské nemoci (ND). Celkem tedy půjde o trivalentní vakcínu, jejíž aplikace do kuřat bude stimulovat imunitní protekci proti dvěma výše uvedeným nemocem a také Markově chorobě (MD). Zároveň vyvinutá technologie bude sloužit jako technologická platforma pro vývoj dalších vakcín na totožném principu, např. pokud dokážeme identifikovat jednotlivé, dostatečně imunogenní antigenní proteiny, lze vakcínu směřovat i proti vybraným bakteriálním onemocněním.

BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s. v současnosti nenabízí srovnatelný produkt, mateřská společnost FATRO prodává vakcínu proti Markově chorobě, která mj. obsahuje živý HVT kmen FC-126, tedy monovalentní kmen (ÚSKVBL reg. č. 97/062/04-C). Vyvinutá vakcína tak rozšíří portfolio nabízených produktů.

Konkurenční produkt v podobě bivalentní/trivalentní vakcíny nabízí tři výrobci. **CEVA Biomune** (Vectormune AI, neregistrován, Vectormune ND – reg. č. EU/2/15/188) proti ptačí chřipce, resp. proti Newcastelské nemoci (ND), **Merck Animal Health** (Innovax ND-IBD – reg. č. EU/2/17/213, Innovax ND-ILT – reg. č. EU/2/20/256, Innovax ILT – reg. č. EU/2/15/182) proti ND a infekční burzitidě (IBD), resp. ND a infekční laryngotrachetidě, a **Boehringer Ingelheim** (Vaxxitek – reg. č. EU/2/02/032) proti IBD (15). Je tedy zřejmé, že výrobci přibývá a postupně rozšiřují nabídku rekombinantních vakcín, což samo o sobě prokazuje uplatnitelnost produktu na trhu, který je velmi konkurenční.

S ohledem na skutečnost, že obdobná konkurenční řešení v podobě bivalentní/trivalentní vakcíny na trhu již existují, lze konstatovat, že tento cíl na vstupu projektu dosahuje minimálně úrovně technologické připravenosti **TRL 3** dle podmínek výzvy, kdy funkčnost trivalentních vakcín je již trhem ověřena v rámci jiných kombinací.

Ceny konkurenčních vakcín nejsou veřejně dostupné a nelze je tak mezi sebou porovnat, případně porovnat s odhadovanou cenou vyvíjeného řešení. Dle zkušeností žadatelé společnosti se však ceny standardně pohybují v desítkách haléřů na jednu dávku vakcíny.

Patentová rešerše

První patenty popisující využití rekombinantního HVT jako multivalentní vakcíny se začínají objevovat již v devadesátých letech minulého století, samotná idea tedy již není chráněna. Současná patentová ochrana je zaměřena převážně na místo inserce DNA, zvolený promotor a vkládanou sekvenci DNA. Velikost HVT vektoru je cca 160 kbp a exprimuje asi 100 proteinů, variabilita patentovatelných kritérií je tedy tak velká, že každý nový výrobce snadno nabídne inovativní patentovatelné řešení. O tom svědčí i vysoký počet (více než 50) patentových nároků obsahujících rekombinantní HVT. I proto v průběhu řešení projektu neplánujeme podat patentovou přihlášku.

S ohledem na skutečnost, že obdobná konkurenční řešení v podobě bivalentní/trivalentní vakcíny na trhu již existují, lze konstatovat, že tento cíl na vstupu projektu dosahuje minimálně úrovně technologické připravenosti **TRL 3** dle podmínek výzvy, kdy funkčnost trivalentních vakcín je již trhem ověřena v rámci jiných kombinací.

Ceny konkurenčních vakcín nejsou veřejně dostupné a nelze je tak mezi sebou porovnat, případně porovnat s odhadovanou cenou vyvíjeného řešení. Dle zkušeností žadatelé společnosti se však ceny monovalentních vakcín standardně pohybují v desítkách haléřů na jednu dávku.

3.3.3 Obdobné projekty financované z veřejných zdrojů v minulosti či souběžně realizované žadatelem o podporu / partnery

TREND (šestá/sedmá soutěž)

Žadatel v rámci šesté veřejné soutěže programu TREND předložil projekt s názvem „**Přímá a rychlá DNA diagnostika patogenních bakterií**“, (identifikační číslo **FW06010121**). Přestože byl projekt doporučen k financování, z důvodů nedostatku disponibilních prostředků **nebyl podpořen**.

Hlavním cílem tohoto projektu v rámci programu TREND je vytvoření funkčního vzorku diagnostického systému k identifikaci různých druhů bakterií z rodu *Mycoplasma*. Vedlejším cílem projektu je vyvinutí rychlé varianty detekčního postupu zahrnujícího izotermickou amplifikaci LAMP (Loop-mediated isothermal amplification), a komplexní variantu založenou na hybridizaci DNA pomocí PNA sond (Peptide Nucleic Acid) a následné elektrochemické detekci na tištěných elektrodách, umožňující kromě identifikace jednotlivých druhů rodu *Mycoplasma* také detekovat rezistentní a virulentní markery.

V rámci předkládaného projektu by měl být nalezen alternativní způsob pro sporulaci oocyst *Eimeria maxima* a dalších *Eimeriálních* linií a dále pak příprava diagnostické soupravy, pomocí které bude možné rozlišit vakcinační oslabenou linii od virulentního kmene *Eimeria tenella*. Nutno podotknout, že zatímco projekt předložený do programu TREND se zabývá vývojem detekčního kitu pro identifikaci různých druhů bakterií rodu *Mycoplasma*, které způsobují onemocnění bakteriálního charakteru, předkládaný projekt je zaměřen na parazitické jednobuněčné parazity, konkrétně kokcidie z rodu *Eimeria*. Projekty se tak vzájemně obsahově nepřekrývají, nýbrž stejně jako v případě projektu z šesté veřejné soutěže TREND projektu DNA mikročip pro přímou diagnostiku patogenních bakterií (popsán níže) na sebe navazují prostřednictvím získaného know how, tj. získané know how týkající se detekce bude částečně využito v rámci předkládaného projektu.

Zároveň nutno podotknout, že projekt, který nebyl podpořen v rámci programu TREND, bude podán jako separátní projekt v rámci programu APLIKACE a bude představovat druhý projekt žadatele v rámci programu APLIKACE.

Aktuálně řešené projekty

Žádný z aktuálně řešených projektů není zaměřen na řešení problematiky předkládaného projektu. Mezi současně řešené projekty s podporou patří následující projekty

GA ČR – Transgenní modely pro transpozonovou inserční mutagenesi u kura domácího (GA19-23407S)

Anotace cíle projektu:

Inserční mutagenese je účinným nástrojem studia genových funkcí u živočichů. Primárně využívaná inserční mutagenese navozená retroviry má četná omezení, a proto byly etablovány in vivo systémy na bázi DNA transposonů, jakými jsou např. Sleeping Beauty nebo piggyBac. Tyto systémy se nesmírně osvědčily u modelových laboratorních zvířat i u zvířat hospodářských, jedním z nejpropracovanějších směrů je identifikace genů spojených se vznikem a růstem nádorů. Vytvoření a využití takových systémů u drůbeže dosud bránila malá účinnost transgenních technologií. Náš originální přístup k transgenesi u kuřat nyní otvírá nové cesty, a proto navrhujeme systém inserční mutagenese na bázi transposonu Sleeping Beauty analogický k Tc2/Onc a Rosa26SB11. Připravíme a charakterizujeme obě transgenní linie na genetickém pozadí inbrední linie CB a v jejich hybridním potomstvu přibližně analyzujeme frekvenci transposice, přítomnost vývojových defektů a incidenci nádorů. Tento systém inserční mutagenese může být podkladem pro další vývoj směrem k tkáňové specifičnosti a modelování konkrétních typů nádorů.

- Jedná se o projekt řešený ve spolupráci s Ústavem molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.
- Rozpočet projektu: 8 891 tis. Kč

- Podpora: 8 396 tis. Kč
- Doba řešení: 1.1.2019 – 31.12.2023 (prodlouženo o dva roky bez dalšího financování)

GA ČR – Protivirová aktivita ptačího tetherinu/BST2 (GA20-22063S)

Anotace cíle projektu:

Jedním z hlavních témat současného virologického výzkumu je interakce virů s hostitelskými faktory, zejména s restričními faktory s přímým antivirovým účinkem. V projektu budeme studovat ortolog klíčového savčího restričního faktoru tetherinu/BST2, který jsme identifikovali v kuřecím genomu. Popíšeme protivirový mechanismus BST2 vůči ptačím sarkomovým a leukózovým virům (ASLV), a připravíme a budeme charakterizovat in vivo kuřecí knockout. Budeme se zabývat složitou evolucí ptačího BST2 lokusu a charakterizovat ztrátu funkčního BST2 v genomu krocana. Ve spolupráci popíšeme účinnost BST2 proti dalším důležitým ptačím patogenům: viru Markovy choroby (MDV) a viru ptačí chřipky (AIV). Restriční faktory tvoří součást systému vrozené imunity, ve které je protivirové působení započato virovými sensory. Retinoic acid-inducible gene I (RIG-I), klíčový sensor viru AIV, chybí v genomu kuřete. Pomocí bioinformatických metod popíšeme postupný zánik komponent RIG-I signalizace v ptačích genomech řádu galliformes.

- Jedná se o projekt řešený ve spolupráci s Ústavem molekulární genetiky AV ČR, v. v. i.
- Rozpočet projektu: 10 145 tis. Kč
- Podpora: 10 145 tis. Kč
- Doba řešení: 1.1.2020 – 31.12.2022

Dokončené projekty s podobností řešené problematiky

Projekty aktuálně řešené na pracovišti společnosti BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s. neřeší problematiku současného předmětu předkládaného projektového záměru. Mezi historické projekty společnosti pak patří projekt TA ČR - DNA mikročip pro přímou diagnostiku patogenních bakterií (TH02010657), který byl řešen ve spolupráci se společností Protean s.r.o.

Hlavním cílem projektu bylo vytvoření funkčního vzorku diagnostického elektrochemického systému k identifikaci DNA bakterií pomocí PNA sond (Peptide Nucleic Acid). Klíčovým předpokladem bylo dosažení dostatečné citlivosti metody, která by umožnila provádět rychlou neinvazivní diagnostiku přímo ze vzorku moči pacienta. Prvním postupným cílem v roce 2017 bylo navržení a příprava DNA sond a testování jejich parametrů na vzorcích standardů, reprezentujících cílové sekvence vybrané skupiny patogenních bakterií. Dalším cílem v roce 2018 byla příprava a testování PNA sond z vybraných testovaných sekvencí a zavedení elektrochemického způsobu detekce na standardizovaných vzorcích vybraných patogenních bakterií. Konečným cílem v roce 2019 bylo ověření funkčnosti tohoto systému na klinických vzorcích. Výsledek: Byl připraven funkční vzorek diagnostického nástroje využívajícího elektrochemický způsob detekci hybridizačních reakcí. Cílová sekvence pocházející ze zkoumaného bakteriálního vzorku je hybridizována s detekční sondou nesoucí enzymatickou značku. Tento komplex je poté fixován na záchytné sondě a poté je měřena elektrochemická reakce.

Projekt předkládaný do šesté veřejné soutěže z programu TREND, který je překlápen do programu Aplikace, částečně navazuje na již získané know how, které dále rozvíjí a aplikuje na specifickou skupinu patogenních bakterií rodu *Mycoplasma*. Výstupy ani činnosti obou projektů nejsou předmětem této žádosti a nedochází tak ke dvojímu financování.

Dokončené projekty bez věcné podobnosti náplně řešení

- MZe ČR – Rozvoj transgenních technologií u kura domácího a jejich biotechnologické využití (QK1810344)
- TA ČR – Diagnostická souprava pro zjištění chemického poškození prostředí založená na buněčných kulturách (TH02030957)

- GA ČR – Cílená genová modifikace u drůbeže a resistance k novým typům retrovirů (GA15-23993S)
- TA ČR – Živá oslabená vakcína doplněná rekombinantními antigeny proti salmonelóze a kokcidióze (TA04010812)
- TA ČR – Genetický program, který dá vznik dvouliniovému hybridu nosnic (plemene) pro produkci vajec a pro produkci masa kohoutů v podmínkách farmového hospodaření ve Vietnamu a v jižní Asii (TF01000076)
- MZe ČR – Nový typ vakcíny pro tlumení virových onemocnění u drůbeže (QJ1210041)
- GA ČR – Mezidruhový přenos drůbežích testikulárních buněk (GP523/09/P590)
- GA ČR – Vektory odvozené z ptačích sarkomových a leukozových virů a jejich potenciál pro transgenesi u drůbeže (GAP502/11/2207)
- MŠMT – Spermatogoniální kmenové buňky v procesu kuřecí spermatogeneze (ME 908)
- MŠMT – Moderní biotechnologické postupy umožňující dlouhodobé uchování drůbeží genetické informace (ME10104)

3.3.4 Přidaná hodnota pro zákazníky

Cíl 1: Nový typ sporulačního činidla a optimalizace stávajícího výrobního postupu sporulace

V současnosti se pro účely sporulace oocyst *Eimeria maxima* a dalších *Eimeriálních* linií standardně užívá sporulační činidlo dvojchroman draselný – hlavní problematika této látky však spočívá v její karcinogenitě, toxicitě a velké spotřebě při výrobě živých vakcín (GHS03, 05, 06, 08, 09).

Z těchto důvodů se tak jedná o variantu nevhodnou nejen z hlediska aspektů ekologických, nýbrž i ekonomických.

Cíl 1 projektu proto bude řešit právě tyto nedostatky, přidaná hodnota je tak spatřována zejména v požadavcích, které by mělo nové sporulační činidlo splňovat:

- eliminace poškození oocyst a zvýšení % sporulace oocyst,
- potlačení pomnožení doprovodných organismů či přímo jejich usmrcení,
- podpora vzniku aerobního prostředí,
- zajištění delší životaschopnosti oocyst po proběhlé sporulaci,
- eliminace karcinogenity v rámci pracovního postupu
- zvýšení efektivity procesu a tím celkové posílení ekonomické stránky.

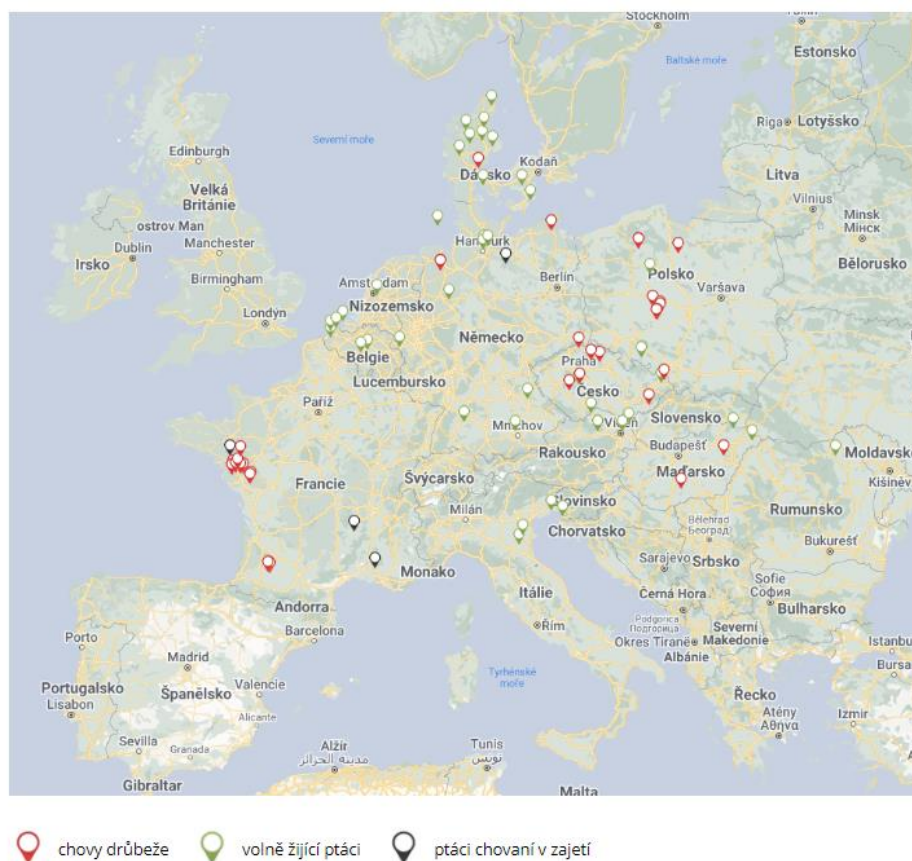
Cíl 2: Specifické markery pro odlišení virulentních (divokých) kmenů od vakcinačních oslabených kmenů *Eimeria tenella*

Ze získaných výsledků bychom se mohli dozvědět podstatné informace nejen o způsobu, jakým dochází k regulaci životního cyklu těchto parazitů, jejich vazbě na hostitelskou buňku a jejich proliferaci, ale hlavně získáme podrobnější informace nezbytné pro jejich vzájemné rozlišení. Porovnáme rozdíly mezi jednotlivými liniemi na kvalitativní i kvantitativní úrovni. Vybrané genové markery zodpovědné za oslabení/virulenci budou charakterizovány pomocí specifických primerů, případně protilátek a poslouží k přípravě metody, která umožní porovnat terénní vzorky a na základě stanovení určit, zda se jedná o kmen, který je součástí naší vakcíny či o divoký kmen.

Přidaná hodnota je tak spatřována právě v objasnění rozdílů mezi virulentní a oslabenou linií parazita *E. tenella* s cílem umožnit identifikaci vzorků z terénu a potvrdit přítomnost vakcinačního (oslabeného) nebo virulentního kmene v chovech kuřat. Dodatečnou přidanou hodnotou by však bylo, pokud by se podařilo na základě celkové proteomové analýzy zúžit pozornost na klíčové geny podílející se funkčně přímo na oslabeném fenotypu a identifikovat zde unikátní DNA sekvence. Bylo by pak možné připravit další markery, které budou nejen specifické pro náš vakcinační kmen jako takový, ale současně bude jejich výskyt určující pro identifikaci oslabeného kmene na pozadí kmenů virulentních.

Cíl 3: Funkční vzorek multivalentní vakcíny proti drůbežím virovým onemocněním na bázi virového rekombinantního vektoru HVT. Prostřednictvím rekombinantní multivalentní vakcíny bude možné drůbež vakcinovat až proti 3 onemocněním - infekční burzitidě, Newcastlelské nemoci a Markově chorobě. V návaznosti na tento bod nutno podotknout, že “Metodika kontroly zdraví zvířat a nařízené vakcinace na rok 2023” vydaná Ministerstvem zemědělství nařizuje povinnost vakcinace kura domácího proti Newcastlelské chorobě v prostředí reprodukčních chovů a v prostředí chovů nosnic pro produkci konzumních vajec s více než 500 ks nosnic. Přidaná hodnota je tak spatřována právě ve vztahu k této povinnosti, kdy chovatelé budou mít možnost splnit povinnost vakcinace, a zároveň dojde k vakcinaci vůči dvěma dalším onemocněním. Kromě zjednodušení vakcinačního programu tak chovatelé potenciálně mohou ušetřit nejen čas, ale i finanční prostředky.

Realizace tohoto projektu je velice vhodná vzhledem k načasování s ohledem na současnou situaci probíhající pandemie ptačí chřipky, které devastuje chov drůbeže napříč Evropou. Po více než sedmi měsících bez výskytu vysoce patogenní aviární influenzy (HPAI) bylo dne 1. 12. 2022 v ČR potvrzeno v chovu drůbeže nové ohnisko HPAI. Z tohoto důvodu tak ČR opět ztratila status země prosté HPAI u drůbeže, který získala od Světové organizace pro zdraví zvířat (WOAH) dne 2. 6. 2022. V této souvislosti bylo vydáno Nařízení mimořádných veterinárních opatření k zamezení šíření nebezpečné nákazy – vysoce patogenní influenzy ptáků na území České republiky. Stav ke dni 16. 1. 2023, kdy v roce 2023 již bylo v chovech drůbeže potvrzeno 52 ohnisek HPAI subtypu H5N1, u volně žijících ptáků bylo potvrzeno již 116 pozitivních případů HPAI subtypu H5N1 a u ptáků chovaných v zajetí bylo potvrzeno již 10 ohnisek HPAI subtypu H5N1.



Obrázek 10 Mapa ohnisek a pozitivních případů HPAI u drůbeže a ostatních ptáků v roce 2023 – zdroj ADIS

Problematika vakcinace drůbeže je již nyní v řešení a předpokládáme, že bude v následujících letech eskalovat v důsledku zájmu o zvýšení rezistence drůbeže vůči drůbežím onemocněním. Současně se bude také nahrazovat způsob výroby vakcín za ekologičtější varianty založené na bezpečných látkách a technologiích.

3.4 Získané znalosti a jejich potenciál

3.4.1 Náročnost VaV a získané znalosti

Cíl 1: Nový typ sporulačního činidla a optimalizace stávajícího výrobního postupu sporulace

Čerstvě izolované oocysty *E. maxima* budou dodány výrobní linkou. Suspenze oocyst bude rozdělena tak, aby výsledná koncentrace ve sporulačním roztoku byla 100 000 oocyst/mL. Bude provedena porovnávací studie různých sporulačních médií s cílem najít vhodnější podmínky pro sporulaci (např. různé koncentrace KMnO_4 a sorbanu draselného). Sporulace bude probíhat 48hod při 26 °C za třepání. Po ukončení experimentu a spočítání výtěžku sporulace budou oocysty převedeny do lahvíček na uchování a sledování jejich stability. V průběhu optimalizace postupu sporulace bude nutné sledovat i vliv ostatních faktorů na sporulaci (např. třepání, vlhkost, vliv infekční dávky, suplementace vitaminy, způsob izolace oocyst), případně vliv přidavku stabilizátorů do uchovávacího roztoku na životaschopnost vysporulovaných oocyst (např. polysorbát 80).

Cíl 2: Specifické markery pro odlišení virulentních (divokých) kmenů od vakcinačních oslabených kmenů *Eimeria tenella*.

Z výsledků porovnání proteomické a transkriptomické analýzy oslabených a virulentních kmenů *E. tenella* se nám podaří získat poznatky, které pomohou odhalit molekulární základ pro odlišný fenotyp testovaných kmenů spočívající v oslabeném charakteru infekce ve srovnání s masivní infekcí známou u virulentních kmenů. Existuje celá řada možných důvodů vedoucích k oslabenému fenotypu. Předně může jít o změnu exprese proteinů účastnících se klíčových funkcí spojených s vývojem *Eimerií* a přechodem mezi jednotlivými parazitárními stádii v rámci životního cyklu. V takovém případě jde o kvantitativní změnu proteinového profilu. Není však vyloučena ani strukturální kvalitativní změna sledovaných klíčových proteinů podílejících se na regulaci vývojového cyklu. Na základě nálezů unikátních nukleotidových sekvencí pro oslabený fenotyp by bylo možné připravit markery, které budou nejen specifické pro náš vakcinační kmen jako takový, ale současně bude jejich výskyt určující pro identifikaci oslabeného kmene na pozadí kmenů virulentních.

Cíl 3: Multivalentní vakcína proti drůbežím virovým onemocněním na bázi virového rekombinantního vektoru HVT. Příprava rekombinantních virů je vysoce specializovaná činnost využívající molekulární biologii, virologii a buněčnou biologii, a vyžaduje specializované vybavení. Firma BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s. disponuje všemi potřebnými technologiemi a kapacitami pro úspěšné dokončení tohoto cíle. Má mikrobiologickou laboratoř s biohazard boxem třídy dva pro kultivaci virů a mnohaleté zkušenosti s přípravou GMO mikroorganismů, v roce 2016 byla zavedena CRISPR/Cas9 technologie, která je dnes rutinně využívána např. pro genové úpravy kuřecích kmenových buněk, které jsou svým charakterem velmi obtížně modifikovatelné (aktivní eflux přes ABC transportéry).

Základní získanou znalostí bude vyvinutá technologie přípravy rekombinantního HVT, která bude sloužit jako technologická platforma pro vývoj dalších vakcín na totožném principu.

Zajištění ochrany duševního vlastnictví

Po ukončení realizace projektu je pro účely právní ochrany výstupu projektu uvažováno podání přihlášky o zápis užitného vzoru na minimálně evropské úrovni.

3.4.2 Aplikační potenciál

Cíl 1: Nový typ sporulačního činidla a optimalizace postupu sporulace.

Výrobní postup získaný při řešení prvního postupného cíle při vývoji nové metody sporulace (**ověřená technologie**) bude sloužit jako technologická platforma pro výrobu dalších oslabených linií *Eimerií* potřebných pro přípravu finální vakcíny proti kokcidióze. Navíc bude možné dosáhnout požadovaných parametrů za mírnějších podmínek. Dalším významným výstupem projektu bude navržení nového způsobu izolace oocyst, který bude směřován tak, aby docházelo k minimálním

ztrátám v průběhu čištění oocyst v porovnání se stávajícím výrobním postupem. Po dokončení projektu tak lze předpokládat zvýšení parametrů produkce, izolace a sporulace stávajícího produktu s ohledem na jeho kvalitu a stabilitu.

Cíl 2: Specifické markery pro odlišení virulentních (divokých) kmenů od vakcinačních oslabených kmenů.

Celá řada kroků osvojených v rámci řešení druhého postupného cíle (**vývoj funkčního vzorku** – specifických markerů pro diagnostiku *Eimerii*) tohoto projektu má aplikační potenciál ať již v souvislosti s podporou stávající produkce živých vakcín anebo jako nový produkt. Unikátní nukleotidové sekvence specifické pro oslabené kmeny *Eimerii* budou využity pro přípravu primerů pro specifické markery potenciálně využitelné i pro chovatele drůbeže k identifikaci a odlišení oslabených kmenů *Eimerii* od virulentních terénních vzorků. Další z nových možností s komerčním potenciálem je získání expresních vektorů s vývojově relevantními geny, které budou klonovány a budou v budoucnu využitelné pro přípravu a produkci rekombinantních protilátek. Vlastní poznatky ohledně stability a podstaty oslabeného fenotypu budou sloužit pro případná opatření ke skladování a cyklické výrobě oslabených kmenů *Eimerii*.

Cíl 3: Multivalentní vakcína proti drůbežím virovým onemocněním na bázi virového rekombinantního vektoru HVT. Vyvinutá technologie bude sloužit jako technologická platforma pro vývoj dalších vakcín na totožném principu. Potenciál technologie umožňuje vývoj vakcín nejen proti virovým onemocněním, ale i proti bakteriálním onemocněním, za předpokladu identifikace dostatečně imunogenních antigenů v daném organismu. Po dokončení projektu tak lze předpokládat kontinuální nárůst počtu vyvinutých vakcín a tím i postupné rozšiřování nových produktů.

3.5 Technická proveditelnost a rizika

3.5.1 Metodika / postupy řešení předkládaného projektu

Cíl 1: Nový typ sporulačního činidla a optimalizace postupu sporulace.

Sporulace *E. maxima* v **manganistanu draselném** (KMnO_4) – optimalizace podmínek sporulace v laboratorních podmínkách. Studie vlivu sporulačního činidla na průběh sporulace a životaschopnost oocyst. Vývoj metody na odbarvování oocyst v laboratorním měřítku se zaměřením na aplikovatelnost postupu ve výrobních podmínkách. Úprava finálního produktu pro uchování za podmínek odpovídajících nárokům Evropského lékopisu.

Sporulace *E. maxima* v **sorbanu draselném** ($\text{C}_6\text{H}_7\text{K}_2\text{O}_2$) – optimalizace podmínek sporulace v laboratorních podmínkách. Studie vlivu sporulačního činidla na průběh sporulace a životaschopnost oocyst. Úprava finálního produktu pro uchování za podmínek odpovídajících nárokům Evropského lékopisu.

Sporulace *E. maxima* po ošetření **kyselinou peroctovou** – optimalizace podmínek sporulace v laboratorních podmínkách. Studie vlivu sporulačního činidla na průběh sporulace a životaschopnost oocyst. Vývoj metody v laboratorním měřítku se zaměřením na aplikovatelnost postupu ve výrobních podmínkách.

Čerstvě izolované oocysty *E. maxima* budou dodané výrobní linkou. Suspenze oocyst bude rozdělena tak, aby výsledná koncentrace ve sporulačním roztoku byla 100 000 oocyst/ml. Bude provedena porovnávací studie různých sporulačních médií s cílem najít vhodnější podmínky pro sporulaci (např. různé koncentrace KMnO_4 a sorbanu draselného). Sporulace bude probíhat 48 hod při 26 °C za třepání. Po ukončení experimentu a spočítání výtěžku sporulace budou oocysty převedeny do lahvíček na uchování a sledování jejich stability. Během optimalizace postupu sporulace bude nutné sledovat i vliv přísady stabilizátorů do uchovávacího roztoku na jejich životaschopnost (např. polysorbát 80). Kontrola životaschopnosti oocyst bude probíhat v "přirozených" podmínkách v průběhu infekce na živých zvířatech.

Vliv infekční dávky a prostředí: Vliv infekční dávky *E. maxima* na sporulaci v **1 % chloraminu B** – optimalizace podmínek v laboratorních odchovnách s cílem najít vhodné podmínky pro pomnožení eimerií v hostiteli a následnou sporulaci. Bude porovnán vliv infekční dávky na sporulaci. Dále bude sledován vliv vlhkosti a teploty v místnosti, kde jsou kuřata a vhodná suplementace kuřat vitamíny na podpoření mikrobiální mikroflóry.

Vliv způsobu izolace oocyst: Dalším sledovaným parametrem bude vliv izolace na sporulaci. Bude porovnán standardní postup, používaný výrobní jednotkou s novými postupy, např. **flotačního způsobu**. Nejprve budou za laboratorních podmínek porovnávány různé koncentrace flotačního média (např. NaCl, sacharóza, NaClO) s různými parametry centrifugace. Čerstvě izolované oocysty *E. maxima* budou dodané výrobní linkou. V následujícím kroku budou získané optimální podmínky aplikovány ve větším měřítku s cílem přiblížit se výrobním podmínkám.

Cíl 2: Specifické markery pro odlišení virulentních (divokých) kmenů od vakcinačních oslabených kmenů *Eimeria tenella*.

Výchozím materiálem pro proteomické porovnání budou merozoity parazita *Eimeria tenella*, izolované z druhé a třetí generace z endogenní fáze vývojového cyklu, který probíhá ve střevě kura domácího. Kuřata budou infikována vysporulovanými oocystami virulentní nebo oslabené linie *E. tenella*, odběr materiálu bude proveden v různých časových intervalech odpovídajících jednotlivým vývojovým stádiím. Zároveň bude připravena rutinní parafínová histologie ze vzorků slepých střev pro časovou kontrolu přítomnosti jednotlivých vývojových stadií u obou linií *E. tenella*. Pro izolaci merozoitů z tkání střev bude optimalizována technika, která umožní standardní reprodukovatelnou přípravu merozoitů pro další analýzy s cílem sjednotit a porovnat vzorky jednotlivých stadií vývoje parazita od každé linie navzájem. Merozoity budou ze sliznice střev uvolněny enzymaticky, separace bude provedena pomocí filtrace přes sítko o definované velikosti a dále pomocí centrifugace na hustotním gradientu. Takto získané vzorky merozoitů budou analyzovány kvantitativní hmotnostní spektrometrií bez izobarického značení (label-free quantitative mass spectrometry, LFQ MS), nebo s izobarickým značením TMT (tandem mass tag). Kompletní proteiny ve vzorcích budou precipitovány pomocí trichlor-octové kyseliny (TCA), centrifugovány, promyty acetonem a uloženy při -80 °C před další analýzou. Před analýzou budou proteiny štepeny trypsinem a peptidy separovány pomocí nano-chromatografie (nano-LC, UltiMate 3000 RSLC, Thermo Scientific) a analyzovány pomocí hmotnostního spektrometru Orbitrap Fusion Tribrid (Thermo Scientific). Primární data budou analyzována programem MaxQuant 1.6.2.0. K identifikaci proteinů bude využita databáze Uniprot *Eimeria tenella*. Proteomická analýza bude provedena alespoň pro tři nezávislé izolace merozoitů každé generace. Program Perseus bude použit pro statistické vyhodnocení kvantitativních rozdílů. Na základě porovnání výsledků proteomové analýzy jednotlivých vývojových stadií ze stejných sad vzorků každé generace oslabené či virulentní linie *Eimeria tenella* budou identifikovány proteiny (případně skupiny proteinů v rámci signalizační a jiné dráhy), které mohou být zodpovědné za oslabený či virulentní charakter infekce.

V první etapě řešení projektu budou také vzorky merozoitů izolovaných z jednotlivých generací virulentní i oslabené linie *E. tenella* nebo infikovaných tkání střev kuřat využity pro transmisní elektronovou mikroskopii s cílem zjistit komplexní informaci o mikrostruktuře zkoumaných vzorků a porovnat tak vývojová stadia obou linií. Vzorky budou fixované 3 % glutaraldehydem v 0,1 M kakovylátovém pufru při 4°C/12 hodin a postfixované v 2% osmium tetraoxidu (4°C/2hodiny). Odvodněné vzorky budou zalité do pryskyřice (Epon, (Aralditu aj.) pro přípravu ultratenkých řezů (Ultramikrotom Leica EM UC7). Ke kontrastování bude použit uranyl acetát a citrát olova. Vzorky budou pozorovány pomocí mikroskopu JEOL JEM 2100-Plus 200kV. Pro řádkovací elektronovou mikroskopii bude použita obdobná fixace, vzorky budou vysušeny metodou kritického body, pokoveny zlatem a analyzovány mikroskopem (FEI Helios NanoLab 660 G3 UC).

Výsledky proteomické analýzy budou porovnány a daty transkriptomické analýzy. RNA bude extrahována z merozoitů druhé a třetí generace, respektive sporozoitů pomocí činidla Trizol.

Knihovny budou připraveny ze tří nezávislých experimentů. RNA integrita bude ověřena pomocí RNA analyzátoru (Nano 6000 Assay Kit systému Bioanalyzer 2100, Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) a koncentrace naměřena fluorometricky (Qubit RNA Assay Kit, Qubit 2.0 Fluorometr, Life Technologies, Carlsbad, CA, USA). Knihovny pro RNA-Seq na přístroji MiSeq (Illumina, San Diego, CA, USA) budou připraveny pomocí standardních kitů. Získané sekvence budou mapovány na genome *E. tenella* pomocí programu Bowtie2 a anotovány. Rozdíl v expresi bude statisticky analyzován s pomocí DESeq2 package v programu Rstudio. Pro ověření rozdílu v genové expresi u vybraných genů (výběr dle dvou kritérií: funkční potenciál pro virulenci a signifikantní rozdíl v expresi dle RNAseq a proteomických dat) budou připraveny specifické primery a fluorescenční proba pro kvantitativní digitální PCR (droplet digital - ddPCR, QX200 Droplet Digital PCR System, BioRad). Výhodou této metody je, že umožňuje absolutní kvantifikaci RNA. Jako kandidátní proteiny budou vybírány takové, jejichž kvantita se bude řádově lišit mezi viruletní a oslabenou linií, v optimálním případě budou identifikované pouze v jedné z linií. Proteomická data budou korelována s úrovní transkripce příslušných genů a budou dále selektované takové gene/proteiny, které budou dobře korelovat. Pomocí sekvencí vybraných proteinů bude možné identifikovat odpovídající geny a klonovat jejich nukleotidové sekvence do expresních vektorů pro produkci rekombinantních proteinů v *E. coli*.

Z veřejně dostupných genomových databází budou vyhledány a následně optimalizovány sekvence pro expresi kandidátních genů v bakteriálních buňkách a následně budou připojeny další modifikace jako jsou restriční motivy a kotvy k připojení markerů případně k identifikaci pomocí protilátek (His kotvy). Pro sestavení kompletní nukleotidové sekvence rekombinantních genů bude využita metoda PCR případně genová syntéza. Genové úseky budou sub-klonovány do expresních vektorů a správnost vložených sekvencí bude verifikována DNA sekvenací. Do některého z produkčních kmenů bakterií *E. coli* budou přeneseny expresní vektory s modifikovanými geny. Využita bude standardní procedura transfekce využívající kompetentní buňky připravené z výše uvedených bakteriálních kmenů a pomocí elektroporace budou připravené transfekované buňky. Z takto připravených buněk budou selektovány pomocí antibiotik bakteriální klony nesoucí připravené expresní vektory. Tyto klony budou kultivovány, rekombinantní proteiny budou izolovány afinitní chromatografií a použité pro přípravu polyklonálních případně monoklonálních protilátek.

Množství proteinu (antigeny) bude kvantifikováno a ředěno v imunizačním adjuvans. Pro imunizaci myši bude využit standardní protokol podkožní aplikace s následným boosterem. Následně bude možné využít sérum imunizovaných jedinců jako zdroj specifických polyklonálních protilátek. Specifita polyklonálních protilátek bude testována pomocí western blotu, kdy budou testované antigeny naneseny na SDS-PAGE a po separaci budou zafixovány na nitrocelulózoové membráně. Vizualizace bude provedena na základě navázání specifických testovaných protilátek pomocí sendvičového značení.

Cíl 3: Multivalentní vakcína proti drůbežím virovým onemocněním na bázi virového rekombinantního vektoru HVT. V prvním kroku pomocí specializovaného software (Crispor.tefor.net) navrhne oblasti v genomu herpes turkey virus (HVT) vhodné pro inzerci expresní kazety, tedy úseku DNA, který bude sloužit jako předloha pro tvorbu antigenních proteinů. Tyto oblasti budou charakterizovány krátkou 20bp DNA sekvencí, kterou zaklonujeme do vektoru s expresí Cas9 nukleázy. Vektor pak kromě Cas9 nukleázy bude produkovat tzv. guide RNA, která se naváže na specifické místo v genomu viru a s pomocí Cas9 nukleázy DNA vlákno v daném místě přeruší.

Expresní kazeta se bude skládat z promotoru (CMV, β -actin apod.), reportérového genu pro fluorescenční marker (GFP, mCherry apod.) ohraničeného LoxP sekvencemi a kódujícími sekvencemi genů vybraných imunogenních proteinů. Tato kazeta bude navíc ohraničena cca 500 bp dlouhými úseky DNA homologních k úseku DNA viru, do kterého bude kazetu vkládat.

Vektor obsahující Cas9 nukleázu a vektor s expresní kazetou se pomocí nukleofekce vpraví do cytoplasmy kuřecích embryonálních fibroblastů. Poté se do kultury přidá čistý HVT, který přirozenou cestou napadne buňky a vstoupí do jejich cytoplasmy. Zde pomocí Cas9 nukleázy prvního vektoru

dojde k přerušení virové DNA ve zvolené oblasti a pomocí homologní rekombinace dojde k začlenění expresní kazety druhého vektoru do genomu viru. V buněčné kultuře se to projeví expresí fluorescenčního proteinu, který bude detekován fluorescenčním mikroskopem.

Buňky obsahující modifikovaný virus budou vybrány buď ručně (colony picking) nebo pomocí buněčného sortu a virus bude z buněk uvolněn, izolován ultracentrifugací a úspěšnost rekombinace bude ověřena pomocí PCR a DNA sekvenování.

Připravený ověřený virus bude subkutánně s adjuvantní složkou podán experimentálním kuřatům a po dané době v krevním séru budeme detekovat přítomnost protilátek proti vybraným antigenům pomocí ELISA testů. Jako matrice budou použity námi připravené rekombinantní antigenní proteiny.

Paralelně s testováním, pomocí Cre rekombinázy z genomu viru odstraníme markerový gen. Cre rekombináza selektivně odstraňuje oblasti DNA ohraničené vhodně orientovanými LoxP sekvencemi. Toto odstranění je zejména z důvodů snazší registrace výsledného produktu u národních/mezinárodních autorit (ÚSKVBL, EMA), neboť markerový gen je z jejich pohledu nadbytečný, a tudíž nevhodný element. Selektce bez tohoto genu by ale byla velice obtížná, založená pouze na náhodném testování izolovaných shluků, proto jsme zvolili toto dvoustupňové řešení.

Výsledným produktem tak bude rekombinantní HVT exprimující vybrané exogenní antigenní proteiny.

3.5.2 Rizika a jejich řešení

Všechna níže uvedená rizika budou před zahájením projektu, případně v průběhu jeho realizace důsledně opatřena. Ačkoliv tak hodnoty některých rizik obsažené v matici níže dosahují SHR/VHR, po realizaci opatření uvedených ve sloupci „reakce“ bude pravděpodobnost a potenciální dopad snížen a tím pádem i snížena celková hodnota rizika na akceptovatelnou úroveň, která významně neovlivní výsledek a realizaci projektu.

Snížení celkové hodnoty jednotlivých rizik je možné zejména díky bohatým zkušenostem týmu nejen s obdobnými projekty, ale také dílčím odborným kompetencím.

Tabulka 9 Analýza rizik metodou RIPRAN

	Hrozba	Scénář	Pravděpodobnost	Dopad	Hodnota rizika	Reakce
1	Nedodržení časových plánů	Narušení integrity výzkumného týmu v důsledku pandemie COVID-19	SP	SD	SHR	1.1 Dodržování hygienických a protiepidemiologických opatření. 1.2 Preventivní opatření.
2	Vysoká inflace	Zvýšení nákladů na projekt	VP	SD	VHR	Sestavení rozpočtu v návaznosti na očekávaný cenový vývoj všech oblastí.
3	Zpoždění či nedosažení cíle projektu	Odchod klíčových členů řešitelského týmu	NP	VD	SHR	Pravidelné pohovory se zaměstnanci a průzkum spokojenosti. Zapojení více pracovníků pro vzájemnou zastupitelnost.
4	Ztráta konkurenční výhody	Uvedení alternativy ze strany konkurence	NP	SD	NHR	Riziko uvedení alternativy konkurencí je ze strany žadatele neovlivnitelným aspektem a riziko tak musí být akceptováno.
5	Výskyt ptačí chřipky	Přerušování <i>in vivo</i> experimentů v důsledku povinné eradikace chovu drůbeže	NP	VD	SHR	Dodržování hygienických a zootechnických opatření.

Reakce na rizika

Nedodržení časových plánů: U tohoto rizika se scénářem narušení integrity v důsledku pandemie COVID-19 byly jmenovány 2 reakce, a přece dodržování hygienických a protiepidemiologických opatření a dodržování preventivních opatření. Tím se rozumí nejen dodržování opatření, která by potenciálně mohla přijít ze strany vlády ČR v návaznosti na zhoršení epidemiologické situace, ale i dodržování interních preventivních opatření v podobě užívání desinfekčních přípravků, ochrany úst a nosu, ochranných štítů atp. V tomto bodě je také vhodné zdůraznit, že s ohledem na předmět podnikání společnosti a specializaci pracovníků z UK mají všichni pracovníci zapojení do projektu vysoké povědomí nejen o důležitosti opatření, nýbrž i o správné formě jejich provedení a tím pádem minimalizace tohoto rizika.

Vysoká inflace: Riziko vysoké inflace, potažmo vysoká míra inflace nás provázela v průběhu celého minulého roku. Jedná se o aspekt, který je ze strany společnosti bohužel neovlivnitelný. S ohledem na cílené intervence ČNB v podobě zvyšování úrokových sazeb, jež mají za cíl snížit objem peněz v ekonomice a ekonomiku tak "ochladit", se inflaci již daří pomalu korigovat a dle prognóz ČNB k 04.11.2022 by se měla v polovině roku 2024 inflace dostat zpět na dlouhodobý cíl v podobě 2 %. Navzdory této skutečnosti však mohou oba subjekty podniknout krok dobře promítnutí očekávání vývoje inflace do rozpočtu.

Zpoždění či nedosažení cíle projektu: Riziko odchodu klíčových zaměstnanců je v rámci společnosti vnímáno jako malé a stejně tak i v rámci Uiverzity Karlovy. Na projektu se podílejí osoby, které jsou dlouhodobými zaměstnanci a jejich vášeň a přesvědčení pro věc převažují nad zájmy finančními. I tak jsou v rámci společnosti však prováděny pravidelné průzkumy spokojenosti a do projektu je zapojeno současně více odborných pracovníků, kteří se mohou vzájemně zastupovat v případě potřeby.

Ztráta konkurenční výhody: Uvedení konkurenčního produktu na trh je v dnešním vysoce konkurenčním prostředí nezanedbatelným rizikem, vůči kterému se není možné bránit. Je však možné v zájmu udržení či posílení tržní pozice využít prvky competitive intelligence ergo konkurenčního zpravodajství v zájmu udržení vysoké míry povědomí o konkurenci, konkurenčních řešeních a celkovém stavu na trhu. V případě udržení vysoké míry informovanosti tak mohou subjekty následně cílit marketingové aktivity tak aby reagovaly na nedostatky konkurence a ve výsledku byly úspěšnější než konkurence. Samozřejmostí je respektování etického kodexu CI a zákona 143/2001 Sb., o ochraně hospodářské soutěže.

Výskyt ptačí chřipky: Ptačí chřipka je aktuálním tématem na trzích, které negativně ovlivňuje chov kuřat a epidemii tohoto onemocnění omezuje dostupnost drůbeže na trhu. Dopad ptačí chřipky na VaV tohoto projektu by mohl být vysoký až fatální v případě, že by došlo k infekci drůbeže využívané v rámci tohoto projektu. Dopady tohoto rizika jsou však minimalizovány izolací drůbeže a dodržování hygienických a zootechnických opatření.

Klíč k hodnocení rizik

Tabulka 10 Třídy pravděpodobnosti

VP – vysoká pravděpodobnost	nad 66 %
SP – střední pravděpodobnost	33 až 66 %
NP – nízká pravděpodobnost	pod 33 %

Tabulka 11 Třídy dopadu na projekt

VD – velký nepříznivý dopad na projekt	<ul style="list-style-type: none"> • ohrožení cíle projektu • ohrožení koncového cíle termínu • možnost překročení celkového rozpočtu projektu
SD – střední nepříznivý dopad na projekt	<ul style="list-style-type: none"> • ohrožení termínu, nákladů, resp. zdrojů některé dílčí činnosti, což bude vyžadovat mimořádné akční zásahy do plánu projektu
MD – malý nepříznivý dopad na projekt	<ul style="list-style-type: none"> • dopady vyžadující určité zásahy do plánu projektu

Tabulka 12 Přiřazení třídy hodnoty rizika

	Velký nepříznivý dopad	Střední nepříznivý dopad	Malý nepříznivý dopad
Vysoká pravděpodobnost	Vysoká hodnota rizika (VHR)	Vysoká hodnota rizika (VHR)	Střední hodnota rizika (SHR)
Střední pravděpodobnost	Vysoká hodnota rizika (VHR)	Střední hodnota rizika (SHR)	Nízká hodnota rizika (NHR)
Nízká pravděpodobnost	Střední hodnota rizika (SHR)	Nízká hodnota rizika (NHR)	Nízká hodnota rizika (NHR)

4 Implementace

4.1 Složení konsorcia

4.1.1 Členové konsorcia a jejich kompetence

Konsorcium, jež bude řešit projekt, je složeno ze dvou subjektů; žadatelé společnosti BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s. a partnera s finančním příspěvkem, Univerzity Karlovy.

S ohledem na podíl na nákladech projektu bude hlavním řešitelem společnost BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s. a spoluřešitelem Univerzita Karlova.

BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.

Historie společnosti žadatele sahá až do roku 1965, kdy bylo založeno tehdejší Výzkumné středisko pro veterinární léčiva a krátce po svém vzniku bylo reorganizováno na Výzkumný ústav pro biofaktory a veterinární léčiva. Společnost se tedy již od svého vzniku zaměřovala primárně na oblast výzkumu a vývoje. V 90. letech však došlo k diverzifikaci aktivit a byla zavedena vlastní výrobní činnost, díky které získala společnost bohaté zkušenosti také s podnikatelskou činností.

Zaměříme-li se konkrétně na VaV činnost, pak je stávající výzkum a vývoj společnosti zaměřen na dvě hlavní oblasti, kterými jsou Kokcidióza drůbeže a Drůbeží transgeneze. Zaměření na tyto oblasti a vysokou kompetentnost v nich mj. dokládá také výčet publikací, projektů a patentů, přičemž demonstrativní výčty publikací a výsledků jsou obsaženy v rámci představení členů řešitelského týmu (kapitola 4.1.2) a výčet projektů v rámci kapitoly 3.3.3. Soupis je možné nalézt také na webových stránkách společnosti, konkrétně na adrese <https://www.bri.cz/vyzkum-vyvoj/projekty-patenty-publikace>.

Celá řada předchozích projektů byla realizována za veřejné podpory. Kromě schopnosti realizovat VaV projekty a zakončit je úspěchem tak společnost tímto zároveň prokazuje kompetentnost k řešení projektů podpořených z veřejných zdrojů. Pro účely minimalizace rizik spojených s přípravou projektové žádosti se společnost rozhodla spojit s externí poradenskou agenturou, která disponuje dostatečnými zkušenostmi a je zárukou především formální správnosti jednotlivých částí dotačního řízení.

Schopnost komercializace VaV a zavádění výsledků VaV do praxe na druhou stranu podkládá například prodej vakcín LIVACOX T a Q, jejichž vývoj byl dokončen ve společnosti v 90. letech a následně byla zahájena také jejich vlastní výroba. Prodej těchto vakcín dlouhodobě tvoří významný podíl na obratu společnosti.

Univerzita Karlova

Univerzita Karlova je veřejnou vysokou školou univerzitního typu, což znamená, že v souladu se Zákonem č. 111/1998 Sb. o vysokých školách uskutečňuje kromě terciárního vzdělávání také vědeckou, výzkumnou a inovační činnost. Konkrétně přírodovědecká fakulta UK se snaží v plné míře integrovat výuku a vědecký výzkum, přičemž zapojování jsou především studenti doktorských programů. Tím tak fakulta zároveň naplňuje i svůj dlouhodobý záměr stát se "výzkumnou univerzitou".

Z hlediska uplatňování výsledků VaV v praxi a komercializace výsledků Univerzita Karlova disponuje podpurným orgánem v podobě Centra pro přenos poznatků a technologií, které je přímo zaměřeno na tyto oblasti. Akademikům tak mohou pomoci zejména interní inovační a technologičtí skauti, jejichž náplní práce je komunikace s aplikační sférou, konzultace týkající se uplatnění výsledků v praxi,

včetně konsultací o ochraně duševního vlastnictví, možností financování transferů a aplikovaného výzkumu, vyhledání komerčního partnera, spolupráce s veřejnou sférou atd.

Pokud se zaměříme na kompetentnost lidí zapojených do projektů ze strany UK, pak je potřeba zmínit zejména prof. RNDr. Jana Tachezyho, Ph.D., který je významnou osobou na poli výzkumu v oblasti parazitologie s obecným zaměřením na biologii parazitických protozoí a specializací orientující se na jejich biochemické a molekulárně-biologické vlastnosti. Zároveň je v současnosti jednou z nejvýraznějších vědeckých osobností na Přírodovědecké fakultě Univerzity Karlovy.

4.1.2 Řešitelský tým

Řešitelský tým bude složen z pracovníků společnosti BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s. a vědeckých pracovníků Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy působících v centru BIOCEV.

Tabulky níže představují jednotlivé členy řešitelského týmu, jejich aktuální pozici v dané organizaci, demonstrativní výčet nejvýznamnějších projektů a nejvýznamnějších výsledků v zájmu prokázání vysoké kompetentnosti řešitelského týmu, díky čemuž bude možné realizovat projekt až do zdárného konce. Kompletní životopisy jednotlivých členů řešitelského týmu jsou přílohou této žádosti. V rámci projektu jsou zapojeny osoby i do značné míry zastupitelné a nejsou tedy doloženy životopisy za všechny osoby projektu. Nicméně životopisy jsou doloženy za nejvíce zkušené a kompetentní osoby pro realizaci tohoto projektu.

BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.

Tabulka 13 Řešitelský tým – Žadatel

RNDr. Jitka Mucksová, Ph.D.
Pozice ve společnosti: ředitelka oddělení výzkumu a vývoje
<p>Seznam nejvýznamnějších projektů:</p> <ul style="list-style-type: none"> • QK1810344 – Rozvoj transgenních technologií u kura domácího a jejich biotechnologické využití • GA19-23407S – Transgenní modely pro transpozonovou inzerční mutagenezi u kura domácího • GA15-23993S – Cílená genová modifikace u drůbeže a resistance k novým typům retrovirů • TH02030957 – Diagnostická souprava pro zjištění chemického poškození prostředí založená na buněčných kulturách • QJ1210041 – Nový typ vakcíny pro tlumení virových onemocnění u drůbeže <p>Seznam nejvýznamnějších výsledků:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koslová et al. 2021. Knock-Out of Retrovirus Receptor Gene in the Chicken Confers Resistance to Avian Leukosis Virus Subgroups A and K and Affects Cobalamin (Vitamin B12)-Dependent Level of Methylmalonic Acid. <i>Viruses</i> 13, 2504. • Koslová et al. 2020. Precise CRISPR/Cas9 editing of the NHE1 gene renders chicken resistant to the J subgroup of avian leukosis virus, <i>PNAS</i> 117(4), 2108-2112. • Mucksová et al. 2019. Conservation of chicken male germline by orthotopic transplatation of primordial germ cells from genetically distant donors., <i>Biology of Reproduction</i> 101(1), 200-207. • Patent č. 308509 – Způsob přípravy geneticky upravené drůbeže, rezistentní k ptačímu leukóзовému viru podskupiny J. 2020 • Patent č. 307102 – Způsob produkce spermií a transgenních ptáků. 2018.

Ing. Jana Brabcová, Ph.D.

Pozice ve společnosti: Výzkumný pracovník

Seznam nejvýznamnějších projektů:

- 2014-2020 Postdoc Support Program for perspective human resources
- GA18-21200S Mechanismy dlouhověkosti králů a královen termitů
- GA15-06569S Enzymaticky katalyzovaná redukce mastných kyselin v biosyntéze feromonů čmeláků a její regulace neuropeptidy
- GP13-25137P Biosyntéza (E)-1-nitropentadec-1-enu u vojáků termitů rodu *Prorhinotermes*
- M200551203 Chemo-enzymatická příprava antivirálních profarmak acyklických analogů nukleosidů
- TA01020969 Opylovači jako nezbytná součást zemědělské produkce
- GA203/09/1446 Studium enzymů podílejících se na biosyntéze feromonů modelových druhů čmeláků.

Seznam nejvýznamnějších výsledků:

- Koubová, J., Pangráčová, M., Jankásek, M., Lukšan, O., Jehlík, T., Brabcová, J., ... & Hanus, R. (2021). Long-lived termite kings and queens activate telomerase in somatic organs. *Proceedings of the Royal Society B*, 288(1949), 20210511.
- Pomeisl, K., Lamatová, N., Šolínová, V., Pohl, R., Brabcová, J., Kašička, V., Krečmerová, M. Enantioselective resolution of side-chain modified gem-difluorinated alcohols catalysed by *Candida antarctica* lipase B and monitored by capillary electrophoresis (2019) *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 27 (7), pp. 1246-1253.
- Jirošová, A., Jančařík, A., Menezes, R.C., Bazalová, O., Dolejšová, K., Vogel, H., Jedlička, P., Buček, A., Brabcová, J., Majer, P., Hanus, R., Svatoš, A. Metabolomic and transcriptomic data on major metabolic/biosynthetic pathways in workers and soldiers of the termite *Prorhinotermes simplex* (Isoptera: Rhinotermitidae) and chemical synthesis of intermediates of defensive (E)-nitropentadec-1-ene biosynthesis (2018)

Jiří Kalina, Ph.D.

Pozice ve společnosti: Výzkumný pracovník

Seznam nejvýznamnějších projektů:

- QK1810344 – Rozvoj transgenních technologií u kura domácího a jejich biotechnologické využití
- GA19-23407S – Transgenní modely pro transpozonovou inzerční mutagenezi u kura domácího
- GA15-23993S – Cílená genová modifikace u drůbeže a resistance k novým typům retrovirů
- TH02030957 – Diagnostická souprava pro zjištění chemického poškození prostředí založená na buněčných kulturách
- QJ1210041 – Nový typ vakcíny pro tlumení virových onemocnění u drůbeže

Seznam nejvýznamnějších výsledků:

- Koslová et al. 2021. Knock-Out of Retrovirus Receptor Gene *Tva* in the Chicken Confers Resistance to Avian Leukosis Virus Subgroups A and K and Affects Cobalamin (Vitamin B12)-Dependent Level of Methylmalonic Acid. *Viruses* 13, 2504.
- Koslová et al. 2020. Precise CRISPR/Cas9 editing of the *NHE1* gene renders chickens resistant to the J subgroup of avian leukosis virus, *PNAS* 117(4), 2108-2112.

- Mucksová et al. 2019. Conservation of chicken male germline by orthotopic transplantation of primordial germ cells from genetically distant donors, *Biology of Reproduction* 101(1), 200-207.
- Patent č. 308509 - Způsob přípravy geneticky upravené drůbeže, rezistentní k ptačímu leukóznímu viru podskupiny J. 2020.
- Patent č. 307102 - Způsob produkce spermií a transgenních ptáků. 2018.

RNDr. Tomáš Mikuš, Ph.D.

Pozice ve společnosti: Výzkumný pracovník

Seznam nejvýznamnějších projektů:

- TA04010812 Živá oslabená vakcína doplněná rekombinantními antigeny proti salmonelóze a kokcidióze 2014-2016.
- Spolupráce se společností Wolf a Daniel vývoj kolony pro izolaci DNA z krve 2010 -2011
- Hutman Diagnostics AG, Clinical testing and registration of the Endocardi-Gene diagnostic kit, 2011
- FI-IM/056 Vývoj rekombinantní vakcíny proti kokcidióze drůbeže. 2004-2006.

Seznam nejvýznamnějších výsledků:

- DNA čip Z/B – Ověřená technologie, 2011
- Certifikovaný způsob výroby DNA čipů 2011
- Mikuš et al. 2004. Generation and Phenotypic Analysis of a Transgenic Line of Rabbits Secreting Active Recombinant Human Erythropoietin in the Milk , *Transgenic Research* 13, 487-498.
- Evropský patent (2009) EP1217072B1. Method for the preparation of an expression vector for the production of therapeutic proteins in transgenic animals.
- DNA microarray gene expression analyses in attenuated and virulent *E. tenella*, *Proceed. of The IXth Inter. Coccidiosis Confer*, 2005.

Univerzita Karlova (Centrum BIOCEV)

Tabulka 14 Řešitelský tým – Partner

prof. RNDr. Jan Tachezy, Ph.D.

Pozice v organizaci: profesor parazitologie, katedra parazitologie, PŘF UK

Seznam nejvýznamnějších projektů:

- **H2020 (2018-2022) WIDESPREAD-05-2017**, Twinning, MiCoBion, Microbial Communities in Biomedical and Environmental Areas, and Systems Biology
- **OPVVV19 (2018-2022)** Centrum výzkumu patogenity a virulence parazitů. Koordinace 15 vědeckých skupin PŘF UK, Biologického centra AVČR v Českých Budějovicích a Ostravské univerzity
- **UNCE (2012-2023)** Centrum výzkumu interakcí parazit-hostitel: mechanismy přenosu, patogeneze a vývoj nových antiparazitárních strategií
- **OP VaV PI PO1 (2011-2020)** Vybudování evropského centra excelence BIOCEV. Vědecký koordinátor za UK, místopředseda rady BIOCEV. Koordinace 19 vědeckých skupin v rámci vědeckého programu 2: Buněčná biologie a virologie.

- **UNCE (2012-2017)** Molekulární interakce mezi parazity a hostiteli a nové strategie boje proti parazitárním infekcím
- **Centrum funkční genetiky LC07032 (2007-2011) MŠMT** Koordinace 5 laboratoří PŘF UK a JU ČB v oblasti vývoje metod reverzní genetiky u "nemodelových" organismů
- **Výzkumný záměr MSM0021620858 (2007-2013)** Signalizace a molekulární mechanismy buněčné odpovědi. Koordinace 15 laboratoří 5 kateder PŘF UK

Seznam nejvýznamnějších výsledků:

- Makki A., Rada P., Žárský V., Kereiche S., Kovacik L., Novotny M., Jores T., Rapaport D., Tachezy J. 2019 **Triplet-pore structure of a highly divergent TOM complex of hydrogenosomes in *Trichomonas vaginalis***. PLoS Biology. 17(1):e3000098. doi: 10.1371/journal.pbio.3000098
- Štáfková J., Rada P., Meloni D., Žárský V., Smutná T., Zimmann N., Harant K., Pompach P., Hrdý I., Tachezy J. 2018. **Dynamic secretome of *Trichomonas vaginalis*: Case study of β -amylases**. Molecular and Cellular Proteomics, 2018 Feb;17(2):304-320. doi: 10.1074/mcp.RA117.000434
- Nývltová E., Šuták R., Žárský V., Harant K., Hrdý I., Tachezy J. 2017. **Lateral gene transfer of p-cresol- and indole-producing enzymes from environmental bacteria to *Mastigamoeba balamuthi***. Environmental Microbiology, 2017 Mar;19(3):1091-1102. doi: 10.1111/1462-2920.13636.
- Nývltová E., Stairs C.W., Hrdý I., Rídl J., Mach J., Pačes J., Roger A.J., Tachezy J. 2015. **Lateral gene transfer and gene duplication played a key role in the evolution of *Mastigamoeba balamuthi* hydrogenosomes**. Mol Biol Evol, Apr;32(4):1039-55. doi: 10.1093/molbev/msu408.
- Nývltová E., Šuták R., Šedinová M., Harant K., Hrdý I., Pačes J., Vlček, Č., Tachezy, J. 2013. **NIF-type iron-sulfur cluster assembly system is duplicated and distributed in the mitochondria and cytosol of *Mastigamoeba balamuthi***. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 Apr 30;110(18):7371-6. doi: 10.1073/pnas.1219590110.
- Horváthová L., Šafaříková L., Hrdý I., Basler M., Tang P., Shin J. W., Tachezy J. 2012. **Transcriptomic identification of iron-regulated and iron-independent gene copies within the heavily duplicated *Trichomonas vaginalis* genome**. Genome Biol. Evol. 4:905-17
- Šmíd O, Matušková A, Harris SR, Kučera T, Novotný M, Horváthová L, Hrdý I, Kutějová E, Hirt RP, Embley TM, Janata J, Tachezy J. 2008. **Reductive evolution of the mitochondrial processing peptidases of the unicellular parasites *Trichomonas vaginalis* and *Giardia intestinalis***. PLoS Pathogens, 4(12):e1000243.
- Doležal, P., Likic, P., Tachezy, J., Lithgow, T. 2006. **Evolution of the molecular machines for protein import into mitochondria**. Science, 313:314-318.
- Hrdý I., Hirt R., Doležal P., Bardoňová L., Tachezy J.*, Embley M*. 2004. ***Trichomonas* hydrogenosomes contain the NADH dehydrogenase module of mitochondrial complex I**. Nature, 432: 618-622. *Corresponding authors.
- Tovar, J., Leon-Avila, G., Sanchez, L., Sutak, R., Tachezy, J., van der Giezen, M., Hernandez, M., Muller, M., and Lucocq, J. M. (2003). **Mitochondrial remnant organelles of *Giardia* function in iron-sulphur protein maturation**. Nature, 426:172-176.

4.2 Spolupráce při řešení předkládaného projektu

Hlavním okruhem spolupráce s externím spolupracujícím pracovištěm budou analýzy proteomu případně transkriptomu, stejně jako elektronová mikroskopie jednotlivých vývojových stadií oslabené a virulentní linie parazita *E. tenella*. Moderní špičkové vybavení spolupracujícího pracoviště umožňuje provádět analýzu proteinových fragmentů a kvantifikovat relativní množství výsledných proteinových molekul v porovnávaných vzorcích oslabených i virulentních parazitů. V návaznosti na tyto analýzy bude možné vybrat proteiny, které jsou klíčové z hlediska oslabeného fenotypu a zaměřit na ně pozornost. Jako kandidátní proteiny budou vybírány takové, jejichž kvantita se bude řádově lišit mezi virulentní a atenuovanou linií, v optimálním případě budou identifikované pouze v jedné z linií. Proteomická data budou korelována s úrovní transkripce příslušných genů a budou dále selektované takové geny/proteiny, které budou vzájemně korelovat. Pomocí sekvencí vybraných proteinů bude možné identifikovat odpovídající geny a klonovat jejich nukleotidové sekvence do expresních vektorů pro produkci rekombinantních proteinů in *E. coli*. Rekombinantní proteiny budou izolovány afinitní chromatografií (BIOCEV) a použité pro přípravu specifických polyklonálních případně monoklonálních protilátek (BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.). Paralelně budou vyselektované vhodné geny na základě korelace proteomických a transkriptomických dat pro návržení molekulárních prob a primerů (BIOCEV), vhodných pro molekulární diagnostiku (qPCR, ověření BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.).

Podmínky spolupráce jsou předmětem konsorciální smlouvy, jejíž návrh je přílohou č. 6 tohoto projektu. Konsorciální smlouva řeší formu spolupráce, nastavení odpovědností a podílů v rámci projektu spolu s další agendou v rámci projektu.

Vazba žadatele na odběratel

Společnost BIOPHARM má za dobu své působnosti vytvořenou síť distributorů a zákazníků, kteří se společností dlouhodobě spolupracují. V rámci této sítě, kterou je zcela jistě i cílem tohoto projektu rozvíjet, je blíže popsána v kapitolách 5.2.1 a 5.2.2. V rámci zastoupení na světových trzích stojí zcela jistě však za zmínku mateřská společnost FATRO, jejíž dosah je celosvětový.



Obrázek 11 Tržní dosah FATRO group

4.3 Plán a řízení

4.3.1 Harmonogram předkládaného projektu

Tabulka 15 Datum zahájení a ukončení a doba realizace projektu

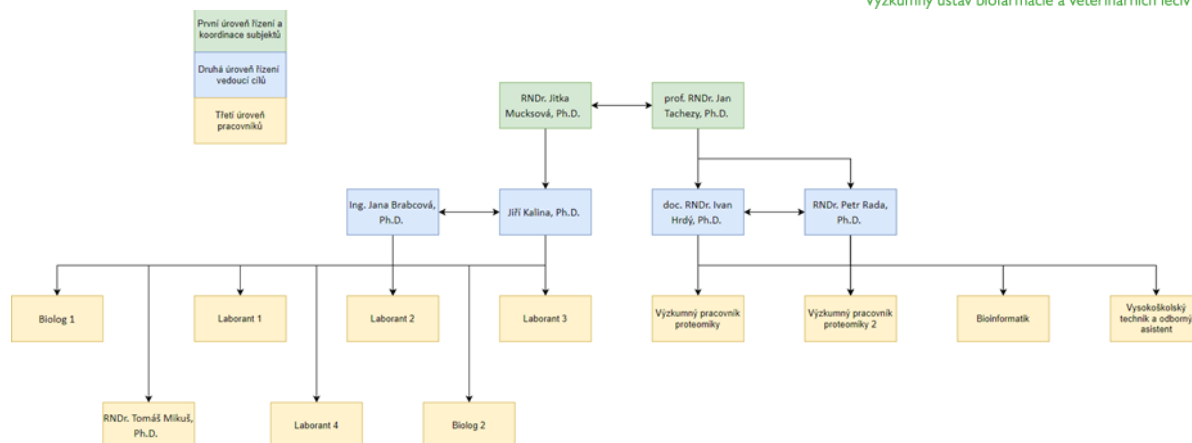
Datum plánovaného zahájení realizace projektu	01.02.2023
Datum plánovaného ukončení realizace projektu	31.12.2025
Počet měsíců	35

Tabulka 16 Rozpis činností v rámci etap

Etapa	Cíl	OA	Detailní popis činností	Zahájení	Ukončení	Počet měsíců
I.	1	1.1.	Optimalizace složení různých sporulačních medií na sporulaci oocyst <i>E. maxima</i>	01.02.2023	30.09.2023	8
	2	1.2.	Vypracování metodik izolace merozoitů <i>E. tenella</i> virulentní a atenuované linie z tkání, histologické studie a elektronová mikroskopie jednotlivých vývojových stadií, proteomická analýza vývojových stadií oslabené a virulentní linie <i>E. tenella</i>	01.02.2023	30.09.2023	8
	3	1.3.	Příprava vektorů a expresních kazet pro editaci virové DNA; příprava rekombinantních antigenních proteinů jako matrice pro ELISA testy	01.02.2023	30.09.2023	8
II.	1	2.1.	Studie vlivu ostatních faktorů na sporulaci <i>E. maxima</i>	01.10.2023	30.09.2024	12
	2	2.2.	Vyhodnocení dat proteomické analýzy vývojových stadií oslabené a virulentní linie <i>Eimeria tenella</i> a porovnání s daty transkriptomické analýzy. Výběr sekvencí genů relevantních ve vztahu k oslabenému fenotypu, navržení primerů pro amplifikaci (qPCR) vhodných DNA sekvencí. Produkce rekombinantních proteinů	01.10.2023	30.09.2024	12
	3	2.3.	Nukleofekce a selekce pozitivních klonů rekombinantních virů, excize markerového genu a selekce klonů bez markeru	01.10.2023	30.09.2024	12

Tabulka 17 Osoby zapojené do projektu

Jméno	Subjekt	Náplň práce v rámci projektu
RNDr. Jitka Mucksová, Ph.D.	BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	Koordinace projektu, příprava a řízení experimentů, souhrnné analýzy výstupů
Ing. Jana Brabcová, Ph.D.	BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	řízení experimentů se zaměřením na Cíl 1 a Cíl 2
Jiří Kalina, Ph.D.	BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	řízení experimentů se zaměřením na Cíl 3, návrh a příprava expresních kazet pro editaci virového genomu, kultivace virů, selekce pozitivních klonů, interpretace výsledků
RNDr. Tomáš Mikuš, Ph.D.	BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	Odpovědnost za přípravu primerů a sond, klonování a analýzu DNA/RNA sekvencí
prof. RNDr. Jan Tachezy, Ph.D.	Univerzita Karlova	Koordinace projektu ve vztahu k BIOPHARMu za Univerzitu Karlovu, analýza výsledků, návrh experimentů, analýza transkriptomu
doc. RNDr. Ivan Hrdý, Ph.D.	Univerzita Karlova	Odpovědnost za biochemické analýzy, FPLC, příprava rekombinantních proteinů
RNDr. Petr Rada, Ph.D.	Univerzita Karlova	Odpovědnost za elektronovou mikroskopii a klonování genů
Vysokoškolský technik a odborný asistent	Univerzita Karlova	Příprava médií, roztoků, skla



Obrázek 13 Hierarchie řízení projektu

Nastavení kontrolních mechanismů

- Je od začátku prováděn proces kontroly změn? Je dodržován? Jsou dopady na čas, zdroje a náklady vyplývající ze změn rozsahu předem schváleny?
- Jsou zdroje aplikovány na projektové úkoly podle plánu, jinými slovy, pracují zdroje na úkolu, jak slíbili?
- Jedou všechna zapojená funkční oddělení dle harmonogramu?
- Jsou řešeny odchylky od plánu? Je partner informován o přepracovaném plánu? Hodnotí management poctivost práce?
- Jsou pořádané akce na podporu týmové komunikace a trvalého nasazení?
- Jsou sledovány a řízeny plány prevence rizik a reakce na rizika?
- Jsou datovány a sledovány problémy, které se objevují v projektu? Řeší se tyto problémy podle plánu?

Výše uvedené body jsou předpokladem pro správné řízení projektu z pohledu provádění kontrol. Kontroly jsou prováděny na první a druhé úrovni vždy ve vztahu k relevantním kompetencím dané osoby, která kontroly provádí.

V rámci rozhodování pak platí pravidlo, že pracovníci druhé úrovně jsou odpovědní za drobné změny v projektu, avšak o provedených úpravách vedou záznam. V rámci změn s již středně významným dopadem jsou tyto změny hlášeny pracovníkovi první úrovně, který koriguje činnosti s partnerem. Změny prováděné v rámci projektu s významným dopadem musí být schvalovány pracovníky první úrovně v rámci hierarchie s ohledem na činnosti partnera.

4.3.3 Financování projektu

Předkládaný projekt bude žadatel financovat prostřednictvím vlastních finančních zdrojů, které vznikaly jako přebytek hospodaření minulých let. Ty jsou doloženy výpisem z účtu, kde je mimo jiné k dispozici také úvěr k čerpání, kterého však doposud nebylo nutné aktivně využívat. Společnost navíc vývoj hradila během celé doby existence produktu pouze ze svých prostředků v rámci běžného cash-flow. To by mělo probíhat i za současného vývoje, neboť ten je realizován vlastními zaměstnanci společnosti a ti jsou financováni v rámci běžných nákladů společnosti (osobní náklady v rámci FV).

Financování za Univerzitu Karlovu je zajištěno z vlastních zdrojů financování.

4.4 Rozpočet

4.4.1 Souhrnný přehled jednotlivých položek rozpočtu

Osobní náklady

V rámci rozpočtové položky osobních nákladů jsou do projektu zahrnuty osoby s odpovídající pracovní pozicí dle jejich znalostí a kompetencí pro maximalizaci dosažení úspěchu v rámci projektu. Mzdy pracovníků splňují stanovené osobní limity výzvou a jsou úměrné vzhledem k více cílům a náročnosti VaV tohoto projektu. Pracovníci jsou do projektu zapojeni v dostatečné míře zastupitelnosti, aby byl minimalizován faktor rizika odstoupení některého z pracovníků od projektu a také pro zvýšení přidaného know-how a zkušeností do projektu, od čehož se očekává urychlení výzkumu a vývoje projektu. Podíl průmyslového výzkumu byl stanoven jako 30 % činností pracovníků, a to sice vzhledem k nízké výchozí úrovni TRL 3 projektu, neboť bude stále potřeba provádět činnosti rozšiřující znalostní bázi a laboratorní testování a získávání informací za účelem následného návrhu a sestavení funkčních vzorků a vytvoření ověřené technologie výroby. Níže je uveden přehled pracovních pozic, pracovníků navržených k jednotlivým pozicím, a základní údaje o úvazku, mzdě a délce zapojení do projektu. Detailní a kompletní rozpočet v rámci osobních nákladů je samostatnou přílohou podnikatelského záměru. K prokázání zkušeností vedoucích osob a osob zodpovědných za milníky projektu jsou přiloženy k žádosti životopisy těchto osob. Zbylí účastníci jsou do projektu zapojeni na základě kvalifikačních požadavků, zkušeností a know-how. Míra zapojení pracovníků je odpovídající projektu a reflektuje také potřebu zapojení zúčastněných osob v rámci jiných projektů. Vyšší míra zapojení tedy není příliš možná a z toho důvodu je projekt nastaven v délce 35 měsíců do tří etap.

Vyčíslení a rozpad osobních nákladů na jednotlivé subjekty je vymezen v příloze rozpočtu.

Tabulka 18 Specifikace pracovních pozic s orientačním přiřazením osob

Společnost	Pracovní pozice	Uvažovaná osoba pro danou pozici	Popis činností v rámci projektu
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	Vedoucí výzkumný pracovník 1	Brabcová J.	Řízení experimentů se zaměřením na využití různých sporulačních činidel pro sporulaci <i>E. maxima</i> ; řízení experimentů zaměřených na analýzu proteomu <i>E. tenella</i> ; optimalizace sporulace <i>E. maxima</i> ; koordinace experimentů zaměřených na sledování vlivu ostatních faktorů na produkci oocyst.
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	Vedoucí výzkumný pracovník 2	Kalina J.	Poradenská činnost při konzultaci výsledků vývojových částí, návrh a příprava expresních kazet pro editaci virového genomu, vývoj způsobu izolace oocyt, kultivace virů, selekce pozitivních klonů, interpretace výsledků, optimalizace izolace oocyst, purifikace virů, příprava vakcín

BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	Ošetřovatel 1	Křížíková R.	Práce se zvířaty, odběr krve a další laborantské činnosti
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	Vedoucí výzkumný pracovník 3	Mikuš T.	Analýza sekvencí DNA, příprava primerů a sond, návrh a příprava vektorů pro nukleofekce, syntéza a klonování vybraných genů a sond příprava Cre rekombinázového vektoru, molekulární analýzy, ELISA testy
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	Laborant 1	Minaříková L.	Laborantské činnosti, PCR analýzy, počítání oocyst, proteinové analýzy, PCR/QPCR analýza selektovaných klonů virů a buněk, ELISA testy
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	Vedoucí výzkumný pracovník 4	Mucksová J.	Koordinace projektu, řízení imunologických analýz a přípravy protilátek, návrh a příprava antigenních rekombinantních peptidů, nukleofekce a kotransfekce buněk a virů, analýza a interpretace ELISA testů.
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	Laborant 2	Pecharová Š.	Práce se zvířaty, laborantské činnosti, příprava různých vývojových stadií Eimerií
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	Laborant 3	Šimoniová M.	Příprava médií a roztoků pro buněčnou biologii a virologii, práce se zvířaty, odběr krve, další laborantské činnosti
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	Laborant 4	Tylšová G.	Laborantské činnosti, počítání oocyst, příprava různých vývojových stadií Eimerií
BIOPHARM, Výzkumný	Laborant 5	Válková M.	Izolace oocyst, izolace nukleových kyselin, PCR a další laborantské činnosti, molekulární

ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.			klonování, příprava médií a roztoků
Univerzita Karlova	Profesor a vedoucí pracovník VaV	Jan Tachezy	Analýza výsledků, návrhy experimentů, analýza transkriptomu
Univerzita Karlova	Profesor a vedoucí pracovník VaV 2	Ivan Hrdý	Biochemické analýzy, FPLC, příprava rekombinantních proteinů
Univerzita Karlova	Biochemik docent	Petr Rada	Elektronová mikroskopie, klonování genů
Univerzita Karlova	Vysokoškolský technik a odborný asistent	Doktorand	Příprava médií, roztoků, skla
Univerzita Karlova	Bioinformatik	Alois Zdrha	Bioinformatické analýzy
Univerzita Karlova	Výzkumný pracovník proteomiky	Karel Harant	Proteomika
Univerzita Karlova	Výzkumný pracovník proteomiky 2	Pavel Talacko	Proteomika
Univerzita Karlova	Bioinformatik 2	Student	Mikroskopie příprava vzorků

Materiál

Náklady na materiál jsou uplatňovány v rámci žadatele i partnera projektu. Jedná se o materiál nezbytně nutný pro realizaci tohoto projektu, bez něhož by nebylo možné dokončit výstupy projektu. Každá materiálová položka má své odůvodnění, které je specifikováno níže v tabulce. Podíl průmyslového výzkumu byl stanoven jako 30 % činností pracovníků, a to sice vzhledem k nízké výchozí úrovni TRL 3 projektu, neboť bude stále potřeba provádět činnosti rozšiřující znalostní bázi a laboratorní testování a získávání informací za účelem následného návrhu a sestavení funkčních vzorků a vytvoření ověřené technologie výroby.

Cena těchto materiálů byla stanovena na základě historických objednávek a dlouhodobých kontraktů a jsou tak založeny na cenách obvyklých na trhu pro rok 2022 samozřejmě s přihlédnutím inflačních vlivů, které se standardně promítají do cenů od počátku nového roku (tedy roku 2023). U chemikálií a jiných laboratorních materiálů, které společnost obvykle neodebírá, se pak vychází i z online cenů dodavatelů jako je například:

- <https://www.p-lab.cz/>
- <https://www.eastport.cz/cz/>

Výčet výše uvedených ceníků/eshopů je čistě jen orientační pro zohlednění běžných cen na trhu a lze v nich dohledat většinu potřebného materiálu pro projekt. Společnost BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a. s. má nicméně dlouhodobé vztahy se svými dodavateli, kteří jí poskytují nižší ceny, než které jsou veřejně doložitelné. Z důvodu, že ceny a nabídky podléhají obchodnímu tajemství mezi dodavatelem a společností BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a. s., nelze kontraktovými ceníky publikovat v tomto projektu. Cena každé položky však byla stanovena na reálných cenách a množství bylo odhadnuto dle historických realizací obdobných projektů.

Detailní a kompletní rozpočet v rámci osobních nákladů je samostatnou přílohou podnikatelského záměru. Rozpad materiálu na jednotlivé subjekty a jejich vyčíslení je součástí přílohy Rozpočtu.

Materiál, u kterého je využití v rámci PV spatřováno ve větší míře PV, je základem pro realizaci plánovaného výzkumu nebo kritického šetření zaměřeného na získání nových poznatků a dovedností pro vývoj nových výrobků a postupů. Bude využit pro vytváření dílčích částí složitých systémů a bude zahrnovat výrobu funkčních vzorků v laboratorním prostředí nebo v prostředí se simulovaným rozhraním se stávajícími systémy. Využití tedy bude zejména pro obecné ověřování technologie.

Standardní spotřební materiál, který se nepřímo podílí na VaV a je spíše manipulačními nebo ochrannými pomůckami, tak byl stanoven jako čistě EV, neboť se jedná o materiál nezbytný pro zajištění bezpečného vývoje, i přestože není součástí funkčního vzorku.

Tabulka 19 Materiál

Položka materiálu	Cena do rozpočtu	Popis položky	Zdůvodnění potřeby a využití
Sporulační média a chemikálie	87 000 Kč	dvojchroman draselný, manganistan draselný, sorban draselný atd.	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.1 za účelem sporulace <i>Oocyst Eimerií</i> . Využit bude v rámci etapy č.1,2 i 3 v rámci průběžné sporulace.
Molekulární reagenty	85 000 Kč	polymerázy a další komponenty pro qPCR	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.2 a cíle č.3 za účelem kvantifikace transkripce genů . Využit bude v rámci etapy č.1, č.2 i č.3 u obou cílů
Laboratorní sklo	32 000 Kč	fisherovy láhve, mikroskopická sklíčka, počítačící komůrky	Tento spotřební materiál bude využit v rámci všech tří etap cíle č.1
SPF vejce	184 000 Kč	násadová vejce pro virů prostá kuřata	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.1 za účelem přípravy oocyst <i>Eimerií</i> . Využit bude v rámci etapy č.1,2 i 3 v rámci průběžné sporulace.
Péče o zvířata	162 000 Kč	krmná směs, podestýlka	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.1 za účelem péče o pokusná zvířata. Využit bude v rámci etapy č.1,2 i 3 v rámci průběžné sporulace.
Materiál do odchovu a izolátoru	210 000 Kč	rukavice, rošty, lampy, krmítka	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.1 za účelem péče o pokusná zvířata a přípravy oocyst <i>Eimerií</i> . Využit bude v rámci etapy č.1,2 i 3 v rámci průběžné sporulace.
Kultivační média a suplementy	330 000 Kč	Média na kultivaci buněk, séra, antibiotika apod.	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.3 za účelem kultivace buněk pro přípravu rekombinantního vektoru na bázi HVT. Využit bude v rámci etapy č.1,2 i 3 v rámci průběžné kultivace buněk.
Molekulární reagenty	715 000 Kč	restrikční enzymy, klonovací kity, polymerázy a další enzymy pro molekulární biologii	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.3 za účelem klonování s cílem získat rekombinantní vektor na bázi HVT. Využit bude v rámci etapy č.1, 2 i 3 v rámci průběžného klonování.

Kultivační plast	400 000 Kč	kultivační misky a láhve	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.3 za účelem kultivace buněk pro přípravu rekombinantního vektoru na bázi HVT a také pro realizaci cíle č.2 pro přípravu a kultivaci kompetentních buněk. Využit bude v rámci etap č.1,2 i 3 v rámci průběžné kultivace buněk.
Další spotřební plast	560 000 Kč	centrifugační zkumavky, mikrotitrační desky, špičky a pipety, apod.	Tento spotřební materiál bude využit v rámci všech tří etap cíle č.1, cíle č.2 a cíle č.3. Jedná se o nezbytný materiál pro průběžnou realizaci všech cílů projektu.
Izolační kity	330 000 Kč	sady pro automatizovanou izolaci nukleových kyselin	Tento spotřební materiál bude využit v rámci všech tří etap cíle č.1, cíle č.2 a cíle č.3. Jedná se o nezbytný materiál pro průběžnou realizaci všech cílů projektu.
DNA vektory	120 000 Kč	DNA vektory, virové vektory	Tento materiál bude využit v rámci všech tří etap u cílů č. 2 a 3
Ostatní laboratorní materiál	360 000 Kč	Rukavice, dezinfekce, parafilm a další drobný materiál.	Běžný laboratorní materiál bude využíván ve všech cílech po celou dobu řešení, tj. během všech tří etap.
Mikrobiální kultury	120 000 Kč	Kompetentní buňky.	Bakterie pro klonování a množení vektorů budou využívány po celou dobu tří etap u cílů č. 2 a 3.
Reagencie pro přípravu protilátek	30 000 Kč	vývoj protilátek proti vytipovaným proteinům <i>Eimerii</i>	Adjuvans, testy na izotypizaci protilátek apod. budou využívány ve třech etapách u cíle 2 a v etapě 2 a 3 u cíle č. 3
Ostatní chemikálie	95 000 Kč	chemikálie pro přípravu běžných roztoků, pufrů apod., antibiotika	Tento spotřební materiál bude využit v rámci všech tří etap cíle č.1, cíle č.2 a cíle č.3
Hmotnostní spektrometrie	60 000 Kč	reagencie	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.2 za účelem proteomové analýzy jednotlivých vývojových stadií <i>Eimerii</i> . Využit bude v rámci etapy č.1 i č.2 v rámci průběžné analýzy proteomu

Klonovací kity	50 000 Kč	klonování genů	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č. 2 a cíle č.3 za účelem klonování genů s cílem připravit rekombinantní vektory s vybranými eimeriálními geny a rekombinantní vektor na bázi HVT. Využit bude v rámci etap č.2 i 3 u cíle 2 a etap č.1,2,3 u cíle č.3.
Spotřební plastik	23 000 Kč	špičky, falkony, ependorfky	Tento spotřební materiál bude využit v rámci všech tří etap cíle č.1, cíle č.2 a cíle č.3. Jedná se o nezbytný materiál pro průběžnou realizaci všech cílů projektu.
Kultivační média	25 000 Kč	kultivace bakterií	Tento materiál bude využit v rámci etap č.2 a č.3 cíle č.2 Jedná se o nezbytný materiál pro přípravu bakterií schopných pomnožit rekombinantní vektory
Sada pipetmanů	27 000 Kč	pipetování reagensů	Tento spotřební materiál bude využit v rámci všech tří etap cíle č.2
Reagencie pro imunobloting	76 000 Kč	analýza proteinů	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.2 za účelem analýzy exprese rekombinantních proteinů.Využit bude v rámci etapy č.2 i č.3 v rámci průběžného ověřování přítomnosti rekombinantních proteinů
Reagencie pro ddPCR	60 000 Kč	analýza transkripce vybraných genů	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.2 za účelem absolutní kvantifikace transkripce genů vybraných na základě proteomové predikce. Využit bude v rámci etapy č.2 i 3 v rámci průběžné analýzy transkripce genů
Reagencie pro purifikaci rekombinantních proteinů	45 000 Kč	rekombinantní proteiny budou použité pro vývoj specifických protilátek	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.2 za účelem purifikace rekombinantních proteinů . Využit bude v rámci etapy č.2 i č.3 v rámci průběžného ověřování přítomnosti rekombinantních proteinů
Reagencie pro elektronovou mikroskopii	15 000 Kč	analýza stádií <i>Eimerií</i>	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.2 za účelem analýzy vývojových stádií <i>Eimerií</i> pomocí elektronové mikroskopie.Využit bude v rámci etapy č.1 v průběžných testech
Protilátky anti His	24 000 Kč	detekce rekombinantních proteinů	Bude se jednat o nezbytný materiál pro realizaci cíle č.2 za účelem analýzy exprese rekombinantních proteinů.Využit bude v rámci etapy č.2 i č.3 v rámci průběžných testů

Odpisy

V rámci projektu jsou uplatněny náklady na odpisy pouze za žadatelem společnost, a to v rozsahu potřebném pro realizaci projektu. V rámci realizace projektu byly indikovány potřebné technologie, jejichž míra zapojení do projektu odpovídá rozsahu projektu a účelu zařízení, zda je využíváno i pro výrobní činnost, či zda výhradně pro VaV aktivity. Odpisy společnosti jsou uvažovány v rozsahu pouze po dobu jejich skutečného odpisování a využití v rámci jednotlivých etap. Indikativní podíl PV v rámci odepisovaných zařízení je stanoven na základě výchozí úrovně TRL 3 s ohledem na potřebu realizace laboratorních testů a získávání znalostí pro úspěšné dokončení projektu. Detailní rozpočet je samostatnou přílohou žádosti.

Rozpad odpisů na jednotlivá zařízení a jejich vyčíslení je součástí přílohy Rozpočtu.

Ostatní provozní náklady

Ostatní provozní náklady jsou uvažovány pouze za subjekt partnera, který bude využívat pro realizaci tohoto projektu hmotnostní spektroskopii, která bude vyžadovat přesnou kalibraci a údržbu. Z tohoto důvodu jsou zastoupeny náklady na tyto externí služby, které svým charakterem nespádají do služeb výzkumu a vývoje. PV je tedy 0 %.

Cena těchto služeb byla stanovena na základě historických objednávek z nedávné doby a jsou tak založeny na cenách obvyklých na trhu pro rok 2022 samozřejmě s přihlédnutím inflačních vlivů, které se standardně promítají do ceníků od počátku nového roku (tedy roku 2023).

Rozpad ostatních provozních nákladů na jednotlivé subjekty a jejich vyčíslení je součástí přílohy Rozpočtu.

Ostatní režie

V rámci projektu jsou uplatňovány náklady na ostatní režie, a to v souladu s výzvou ve výši 15 % z osobních nákladů. Rozpad režii na jednotlivé subjekty a jejich vyčíslení je součástí přílohy Rozpočtu.

Náklady na smluvní výzkum a konzultační služby

Jedná se o činnosti, které společnost BIOPHARM není schopna efektivně sama zajistit a budou tak realizovány mimo společnost externími výzkumnými subjekty. Míru PV nelze přesně stanovit vzhledem k externí realizaci, a proto je uvažována ve výši 0 %.

Cena těchto služeb byla stanovena na základě historických objednávek z nedávné doby a jsou tak založeny na cenách obvyklých na trhu pro rok 2022 samozřejmě s přihlédnutím inflačních vlivů, které se standardně promítají do ceníků od počátku nového roku (tedy roku 2023).

Rozpad nákladů na smluvní výzkum a konzultační služby a jejich vyčíslení je součástí přílohy Rozpočtu.

4.4.2 Celkový rozpočet

Tabulka 20 Rozpočet

ROZPOČET	
Celkové způsobilé výdaje	25 057 277 Kč
Celkové způsobilé výdaje - průmyslový výzkum	7 432 612 Kč
Náklady na smluvní výzkum a konzultační služby - PV	0 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	0 Kč
Osobní náklady - PV	5 609 966 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	3 989 916 Kč
Univerzita Karlova	1 620 050 Kč
Materiál - PV	676 950 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	580 950 Kč
Univerzita Karlova	96 000 Kč
Ostatní provozní náklady - PV	0 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	0 Kč
Univerzita Karlova	0 Kč
Ostatní režie - PV	841 495 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	598 487 Kč
Univerzita Karlova	243 008 Kč
Odpisy - PV	304 201 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	304 201 Kč
Univerzita Karlova	0 Kč
Celkové způsobilé výdaje - experimentální vývoj	17 624 665 Kč
Náklady na smluvní výzkum a konzultační služby - EV	435 000 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	435 000 Kč
Univerzita Karlova	0 Kč
Osobní náklady - EV	11 029 402 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	7 249 284 Kč
Univerzita Karlova	3 780 118 Kč
Materiál - EV	3 586 050 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	3 289 050 Kč
Univerzita Karlova	297 000 Kč
Ostatní provozní náklady - EV	210 000 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	0 Kč
Univerzita Karlova	210 000 Kč
Ostatní režie - EV	1 654 411 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	1 087 393 Kč
Univerzita Karlova	567 018 Kč
Odpisy - EV	709 802 Kč
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	709 802 Kč
Univerzita Karlova	0 Kč

Tabulka 21 Kontrolní tabulka rozpočtu

Kontrola		
Podíl PV/CZV (max. 30 %)		29,66 %
Odpisy (max. 20 %)		4,05 %
Celkové ZV		Podíl jednotlivých subjektů
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	18 244 083 Kč	72,81 %
Univerzita Karlova	6 813 194 Kč	27,19 %

Tabulka 22 Rozpočet - přehled

ROZPOČET - PŘEHLED	PV/EV	ZV	MÍRA PODPORY	VÝŠE DOTACE
BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.	PV	5 473 554 Kč	65 %	3 557 810,10 Kč
	EV	12 770 529 Kč	40 %	5 108 211,60 Kč
Univerzita Karlova	PV	1 959 058 Kč	85 %	1 665 199,30 Kč
	EV	4 854 136 Kč	85 %	4 126 015,60 Kč
CELKEM		25 057 277 Kč	-	14 457 236,60 Kč

5 Dopad

5.1 Komericializace výsledků VaV

Komericializaci výsledků bude zajišťovat společnost BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a. s., a to v souladu se svou obchodní strategií.

Obchodní strategie společnosti je pro úspěch projektu nepostradatelná. Bez přesného a reálného plánování nemůže dnes jakákoliv firma dosáhnout výraznějšího a dlouhodobějšího úspěchu. Marketing je důležitá část podnikání, společnost si je toho plně vědoma, proto využije nejefektivnější prostředky k tomu, aby se o nově vyvíjených zařízeních dozvědělo co nejvíce zákazníků. Strategie, kterou společnost využije k dosažení obchodních případů, je koncipována pro trh B2B.

B2B trh se vyznačuje tím, že při propagaci svých produktů za pomoci klasických reklam a inzercí, se jeví styl této propagace neefektivní. Zaměstnanci společností totiž tráví většinu svého času v místě výkonu práce a nemají příležitost se setkat s reklamou. Klasické reklamy a inzerce jsou většinou tak specifické z hlediska odvětví a specializace, že při její aplikaci narazí pouze na zlomek dosažitelného spektra potenciálních zákazníků. Subjekty na trhu B2B je tedy lepší oslovovat přímo, což má větší účinek než klasická reklama v televizi nebo reklama umístěná na reklamních plochách. Marketingová strategie tak je založena na přímém oslovení zákazníků prostřednictvím obchodních zástupců. Za dobu působení podniku na trhu se tato strategie osvědčila jako nejúčinnější i z důvodu vysoké specializace klientů.

Významným hráčem na poli marketingu a prodeje je také mateřská společnost FATRO, která má dosah na již zavedené zákazníky ve více než 90 zemích světa. Pro prezentaci a distribuci nového produktu tak bude využito i přímého oslovení těchto současných zákazníků.

Současně využívá společnost také specializovaných informačních kanálů, kdy píše odborné články či vydává publikace, které jsou právě cíleně vyhledávány vědci a společnostmi z těchto oborů na základě klíčových slov.

V rámci penetrace nových trhů jako je USA bude využito místních specializovaných agentur pro získání marketingových studií, za účelem indikace nejvhodnějších metod a prostředníků pro distribuci a prodej nových produktů. Na základě výstupů získaných ze specializovaně zaměřené marketingové studie na konkrétní trh, v tomto případě USA, vyplynou také finální náklady distribuce a prodeje, podmínky prodeje a také přesné parametry trhu jako je jeho přesná hloubka, šířka, schopnost absorpce a další. Tuto studii je však možné efektivně provádět až v určitém stupni vývoje, kdy již budou známy reálné náklady na výrobu a prodejní cenu ve vztahu k potřebným investicím apod. Většinové náklady na marketing pak ponese mateřská společnost FATRO, která právě bude prodávat výrobky.

Charakteristika partnerů pro distribuci

Partneři, kteří budou využiti pro distribuci nových produktů pro veterinární oblast jsou zejména aktuální partneři, kteří jsou níže v textu.

Využito bude zejména zapojení do distribuční sítě specializovaných společností se zavedenou zákaznickou sítí, které by si tak rozšířily portfolio nabízených produktů. Bude se jednat o společnosti s celosvětovou působností nebo specifickou působností v určitých zemích. Tyto společnosti musí disponovat zejména licencemi pro distribuci zdravotních přípravků, aby byly schopny dále distribuovat a prodávat nové produkty. Tito partneři budou charakteru velkoobchodů a velkých podniků zaměřujících se na distribuci, prodej, popřípadě i výrobu zdravotních přípravků, léčiv, a vakcín.

Tito distributoři pak zajistí místní podporu a distribuci ke koncovým zákazníkům, které nebude společnost schopna obsloužit napřímo, vzhledem k historickým spolupracím.

Z hlediska tuzemského prodeje plánujeme oslovit stávající partnery, z nichž lze jmenovat například Samohýl group a.s., který je nejvýznamnějším tuzemským odběratelem/partnerem se zaměřením na distribuci produktů pro veterináře a petshopy. Mimo jiné vlastní tato společnost také petshopové sítě Zvěrokruh. V roce 2021 společnost oslavila 30 let své existence a 5 let od přejmenování na Samohýl group a představení nové vizuální identity. Ze samotného velkoobchodu se společnost stala firmou, která nad rámec klasické veterinární velkoobchodní činnosti realizuje řadu dalších podnikatelských aktivit (je také velkoobchodem s chovatelskými potřebami, vlastní maloobchodní síť Zvěrokruh s e-shopem a více než 40 prodejny po celé České republice i značku šitých produktů pro zvířata české výroby Samohýl Exclusive). Společnost Samohýl group a.s. tak bude jedním z nejvýznamnějších partnerů na českém trhu.

Pro účely distribuce na zahraničních trzích je první řadě uvažováno využití sítě italské mateřské společnosti FATRO SpA a dále širokou základnu významných obchodních partnerů, kam spadají například:

- OLMIX ASIALAND VIETNAM CO, LTD., Di An City, Vietnam
- CP – Pharma Handelsgesellschaft mbH, Burgdorf, Germany
- GÜNESLI ASI ILAC LTD STI, Istanbul, Türkiye
- P.T. SWADESI CANDRASANTOSA, Jakarta, Indonesia

OLMIX ASIALAND VIETNAM CO, LTD., Di An City, Vietnam

Skupina Olmix je specialistou na přírodní řešení pro zlepšení zdraví a výživy rostlin a zvířat. Olmix Group rozvíjí mezinárodní ekosystém partnerů – farmářů, integrátorů a distributorů – pro pěstování rostlin a chov zvířat v rámci plánu agroekologické transformace. Primárním surovinou, kterou se aktuálně skupina aktuálně zabývá, jsou řasy. Řasy jsou klíčovou surovinou, ze které, prostřednictvím různých kroků inovací a spojení s jilem a stopovými prvky, Olmix vyvíjí konkrétní řešení pro celosvětový přechod zemědělství směrem k lepším postupům založeným na produktech, které jsou známé svou vědecky prokázanou účinností. Přináší přírodní řešení pro zemědělce pro zlepšení zdraví a výživy rostlin a pro chovatele pro zlepšení zdraví a welfare zvířat. Umožňuje vyrábět společně s ohleduplnějším a příznivějším dopadem na životní prostředí, s menším využitím syntetických chemických produktů se zachováním schopnosti uživit světovou populaci a zajistit zemědělcům nebo chovatelům stejnou nebo vyšší úroveň ziskovosti.

Prostřednictvím vlastních řad inovativních produktů, jak ve formě finálních produktů nebo přísad, tak ve spolupráci s distributory a integrátory, dokazuje společnost, že existuje způsob, jak sladit ekonomické a ekologické výkony v zemědělství.

Skupina Olmix je nadnárodní společností distribuující své i partnerské produkty napříč celým světem, a to do oblasti zemědělství a chovatelství (tedy i veterinářství). Skupina Olmix dlouhodobě spolupracuje se společností BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s. a bude nadále jednou z hlavních společností odebírající a distribuující produkty společnosti včetně těch nově vyvíjených. Jako hlavní společnost ze skupiny je zde zmíněna Vietnamská pobočka této skupiny, a té právě v návaznosti, že se jedná o pobočku, která se primárně zabývá výrobou doplňkových látek v odvětví produkce krmiv a současně se jedná o jednu ze tří největších společností působících na trhu Vietnamu v definovaných oborech působnosti.

CP – Pharma Handelsgesellschaft mbH

CP-Pharma Handelsgesellschaft mbH, založená v roce 1977, je jednou z předních veterinárních farmaceutických společností v Německu. Její zákaznickou základnu tvoří výhradně rezidentní veterinární lékaři, veterinární kliniky a univerzity. O zákazníky společnosti se stará kompetentní (18členný) tým terénních pracovníků. Veterináři a lékárníci, kteří jsou také zodpovědní za vývoj,

klinické testování a schvalování nových produktů ve svých specializovaných oblastech, zajišťují, aby zákazníci společnosti dostávali i také vědecké poradenství.

CP-Pharma je jednou z 10 nejlepších společností ve veterinárním sektoru v Německu. Celkový obrat v roce 2020 byl na úrovni >55 milionů eur. Z toho bylo realizováno 90 % obratu v Německu a 10 % v Evropě. I se svým číslem registrace veterinárních léčivých přípravků (více než 160) společnost CP-Pharma zaujímá vedoucí pozici na německém trhu.

GÜNESLI ASI ILAC LTD STI, Istanbul, Türkiye

Gunesli Asi Ilac Ithalat Ihracat Gida Uretim A.S. sídlí v Turecku s hlavním sídlem v Istanbulu. Společnost působí v sektoru výroby farmaceutických přípravků a na trhu působí již od 11. září 1997. V současné době má celkový počet 48 (2022) zaměstnanců. V posledních nejvýznamnějších finančních událostech společnosti Gunesli Asi Ilac Ithalat Ihracat Gida Uretim A.S. za rok 2018 došlo k nárůstu čistých tržeb o 99,34 %. Během této doby celková aktiva společnosti Gunesli Asi Ilac Ithalat Ihracat Gida Uretim A.S. vzrostla o 58,28 %. Jednalo se o největší skokové rozšíření působnosti společnosti na trhu. V době pandemie se pak tato společnost také nadále rozrůstala a v současné době patří mezi jednu z nejvýznamnějších společností působících na trhu farmaceutických přípravků v Turecku.

PT. Swadesi Candrasentosa (SWADESI)

PT. Swadesi Candrasentosa (SWADESI) byla založena v roce 1990 a od roku 1991 byla oficiálně prohlášena za provozuschopnou po získání licence od místního Ministerstva zemědělství jako dovozce a distributor veterinárních léčiv v Indonésii. Jedná se o společnost působící na trhu Indonésie v oblasti prodeje veterinárních léčiv a přípravků. Tato společnost je významným dovozcem a distributorem v Indonésii. Tento partner je primárně důležitý v této oblasti díky svému logistickému zázemí uzpůsobenému pro lodní dopravu, která je klíčová pro rozvoz produktů po jednotlivých ostrovech Indonésie.

Zajištění ochrany duševního vlastnictví

Po ukončení realizace projektu je pro účely právní ochrany výstupu projektu uvažováno podání přihlášky o zápis užitečného vzoru na minimálně evropské úrovni.

Způsob rozdělení /sdílení využívaných výstupů předkládaného projektu mezi členy konsorcia je řešeno v konsorciální smlouvě, která je přílohou č. 6 projektového záměru.

Postup od ukončení vývoje až po nasazení do výroby/na trh

Po dokončení realizace tohoto projektu bude ke každému výstupu jednotlivých cílů přistupováno individuálně. V rámci výstupu prvního cíle bude komercializace vyžadovat pravděpodobně úpravu strojního vybavení ve výrobních prostorách společnosti, s čímž se bude vázat také kapitálová investice. Rozsah investice však nelze dopředu stanovit, neboť ten bude záviset na výstupech projektu. Může se jednat o drobné úpravy, nicméně se může také jednat i o kompletní výměnu výrobních zařízení. Komercializace výrobku pak bude vyžadovat hlášení změn a schvalování v rámci vakcín, na které bude nová výrobní metoda aplikována.

Výstup druhého cíle pak bude nutné samozřejmě patřičně certifikovat a vytvořit k němu návody, obal, marketing a zajistit propagaci v rámci distribučních kanálů. Náklady na marketing a distribuci však ponесou primárně distributoři (mateřská společnost FATRO).

Třetí výstup projektu pak bude nutné podrobit schválení, jelikož se jedná o vakcínu a bude stejně tak nutné zajistit marketing a distribuci, která opět bude v režii distributorů jako je tomu u výstupu č. 2.

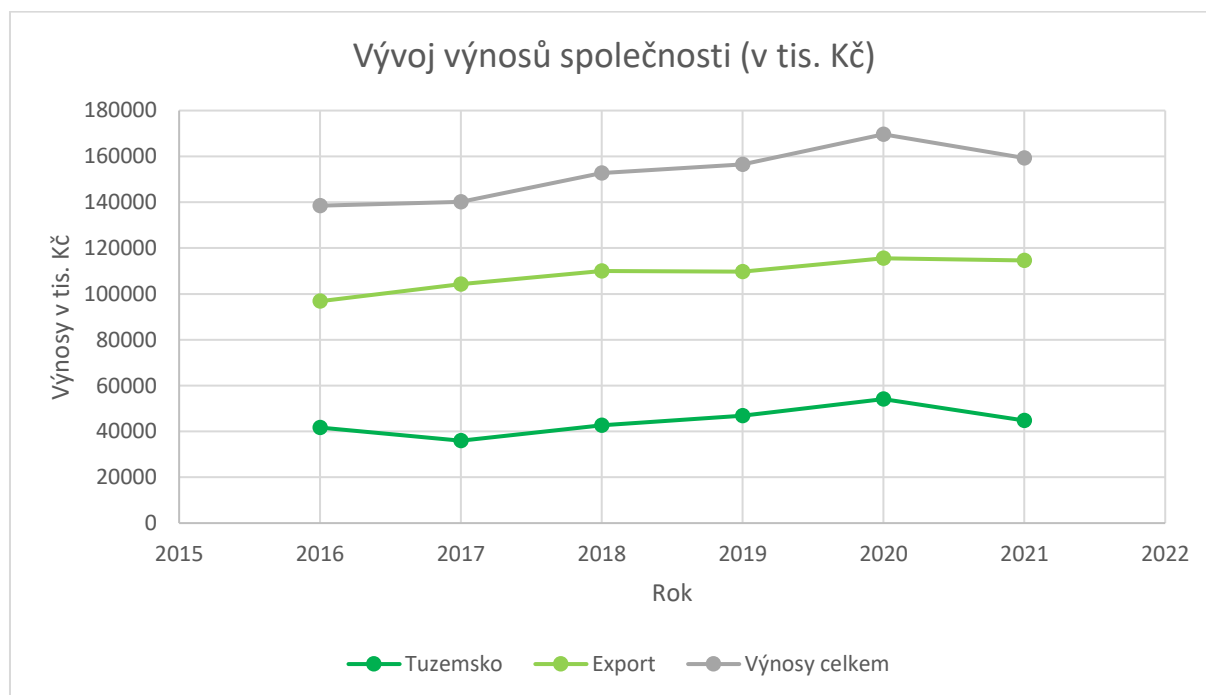
5.2 Analýza trhu

5.2.1 Velikost trhu a zákazníci

Z oborového hlediska je výstup projektu v podobě multivalentní vakcíny zaměřen zejména na obory veterinární a humánní medicíny a laboratorní činnosti, přičemž konkrétně bude výstup projektu zaměřen na drůbež. Trh s drůbežím masem je jedním z nejzásadnějších v kontextu zajištění potravinové bezpečnosti – důkazem toho může být statistika, kdy jen v roce 2020 představovalo drůbeží maso cca 40 % celkové globální produkce masa.

Nejen v případě drůbeže, je třeba z hlediska dlouhodobé prosperity zajistit vysokou úroveň péče a udržení zdravotního stavu zvířat, s čímž je mj. úzce spjat také aspekt vakcinace a testování v zájmu prevence a brzkého podchycení potenciálního výskytu různých onemocnění. Významnost aspektů prevence a vakcinace dokládají také data Státní veterinární správy v návaznosti na aktuální problematiku výskytu agresivního podtypu viru ptačí chřipky H5N1, kdy jen od začátku roku 2023 bylo v tuzemsku k 19.01.2023 identifikováno již deset ohnisek. Koncem roku 2022 bylo v tuzemsku zároveň identifikováno ohnisko největší, přičemž z tohoto důvodu bylo potřeba utracení 750 000 nosnic.

Prevence a vakcinace jsou však aspekty, které se netýkají pouze ČR a lze tak konstatovat, že výstupy projektu budou mít globální potenciál. Z teritoriálního hlediska však žadatelská společnost považuje za cílové trhy kontinenty a země, ve kterých má již vybudovanou určitou formou zázemí na základě exportní činnosti vakcíny Livacox či na základě působení italské mateřské společnosti FATRO. Jedná se tedy zejména o ČR, SR, Polsko, Belgie, země jižní Ameriky, Austrálie a části Asie. Na nové trhy společnost neplánuje vstupovat, přičemž tato skutečnost je zdůvodněna zejména náročností proniknutí na nové trhy skrze striktní regulace, náročné schvalovací procesy, certifikace a podobně. Důkazem zázemí, respektive působnosti na zahraničních trzích a tím pádem i možnosti uplatnění výstupu projektu na těchto trzích mohou být také výnosy z exportní činnosti a jejich porovnání s výnosy v tuzemsku, přičemž exportní činnost tvoří majoritní část celkových výnosů.



Graf 1 Vývoj výnosů společnosti (v tis. Kč)

Potenciál pro budoucí odbyt multivalentní vakcíny je zároveň úzce navázán na produkci drůbežního masa a poptávku v něm. I data týkající se těchto aspektů jsou pro výstupy projektu příznivá. Produkce

drůbežního masa dlouhodobě kontinuálně roste, a to nejen na evropské úrovni, ale také na té globální. Tuto skutečnost dokládají data poskytovaná AVEC v rámci pravidelné výroční zprávy:

Tabulka 23 Vývoj produkce drůbežního masa [v tis. t]

	2016	2017	2018	2019	2020	2021
EU	13 565	13 607	13 623	13 750	13 858	13 697
Svět	118 981	122 511	126 375	131 938	133 574	135 071

Největšími evropskými producenty jsou Polsko, Německo, Francie, Španělsko a Itálie, přičemž tyto země představují také část cílových trhů z teritoriálního hlediska. Z globálního hlediska jsou největšími producenty pak Čína, USA a Brazílie.

Poptávka po drůbežím mase roste kontinuálně, obdobně jako produkce, kdy na evropské úrovni činil růst poptávky v období 2011-2021 +2 % ročně. Pro období 2021-2031 je dle evropského výhledu očekáváno snížení na meziroční růst +0,5 % ročně. S ohledem na velikost trhu se stále jedná o významné objemy. Růst poptávky je očekáván zejména v důsledku působení následujících faktorů a trendů:

- prezentace drůbežního masa jako zdravější varianty vůči ostatním druhům masa,
- snadnost přípravy a
- absence omezení konzumace drůbežního masa z hlediska náboženství.

Tržní potenciál pro multivalentní vakcínu tak bude zajištěn z dlouhodobého hlediska, a zároveň s širokou možností exportu na trhy, na kterých žadatelská společnost v současnosti nepůsobí.

Hlavní skupina zákazníků

Typickými představiteli zákazníků pro výstupy projektu jsou především výrobci vakcín či léčiv, mikrobiologické laboratoře a dodavatelé veterinářů, případně veterináři samotní. Z oborového hlediska se jedná o subjekty kategorizovatelné dle metodiky CZ-NACE následujícím způsobem:

- Zákazník s laboratorním zázemím. Dle CZ-NACE subjekty operující v segmentech:
 - 21: Výroba základních farmaceutických výrobků a farmaceutických přípravků
 - 72: Výzkum a vývoj
 - 86: Zdravotní péče
- Zákazník operující v terénu. Dle CZ-NACE subjekty operující v segmentu:
 - 75: Veterinární činnost

Konkrétní subjekty, jejichž oslovení je v plánu byly identifikovány v rámci kapitoly 5.1.

Komunikace se zákazníkem

Komunikaci s klienty a zákazníky má ve společnosti na starosti obchodní úsek, konkrétně obchodní zástupci. Tento úsek je členěn na oddělení zahraničního obchodu a oddělení pro ČR a SR a majoritní většinu komunikace od přípravy nabídek až po řešení problémů a nespokojenosti. Komunikace je řešena buď telefonicky, pomocí emailu nebo prostřednictvím fyzické schůzky. Mimo jiné má společnost ale také zřízenou telefonní a emailovou podporu pro hlášení nežádoucích účinků vakcín a léčiv.

Společnost si zakládá na osobním a partnerském přístupu. Veškerou komunikaci tedy nastavuje dle požadavků klienta a snaží se vyhovět jeho potřebám. Komunikace probíhá oběma směry se systémem sběru informací, za účelem získání relevantních dat pro potřeby marketingového cílení a také pro indikaci potřeb zákazníků dle jejich sektorového zaměření. Tyto informace o potřebách jsou

následně přetaveny do nápadů na nové VaV aktivity, které tak právě mají následný předpoklad uplatnění v praxi.

Trendy a vývoj na relevantních trzích

Jedním z trendů a směru dalšího vývoje v oblasti výroby vakcín je zaměření na VaV a výrobu vakcín třetí generace. Vynález vakcíny bez námitek stojí za významným snížením nemocnosti a úmrtnosti s návazností na podporu potravinové bezpečnosti. Tradiční očkovací technologie v podobě inaktivovaných nebo živých oslabených vakcín však nejsou bez chyb. V případě inaktivovaných vakcín může být u určitých patogenů jejich účinnost sub-optimální a na druhou stranu v případě živých oslabených vakcín může docházet k obavám o bezpečnost. Kromě toho je zároveň potřeba rychle zavádět nové vakcíny v návaznosti na zvyšující se počet infekčních onemocnění, a právě k rychlému zavádění nejsou tyto metody vhodné. Jedním z megatrendů posledních několika desetiletí proto může být VaV a výroba v oblasti vakcín třetí generace, kam spadají např. DNA, mRNA vakcíny a vakcíny založené na rekombinantních virových vektorech. Ty vyvolávají jak humorální, tak i buněčnou imunitní odpověď, jsou ekonomicky vyrobitelné a bezpečné. Účinnost vakcín na bázi nukleových kyselin byla mj. zdůrazněna také v boji proti COVID-19 s bezprecedentním schválením jejich použití u lidí.

Konkurenční výhoda

Cíl 1: Vzhledem k tomu, že je dvojchroman draselný dlouhodobě sledovanou látkou podléhající kontrole Evropské chemické agentury, hrozí riziko jeho zákazu pro použití ve výrobním procesu. V takovém případě by vyvinutá metoda sporulace umožnila flexibilně reagovat na legislativní omezení a zároveň by se zvýšila konkurenční schopnost žadatelství společnosti v případě výpadku konkurenčních vakcín. Jakým způsobem provádí sporulaci *Eimeria maxima* konkurenční subjekty však nelze spolehlivě konstatovat, neboť se jedná o součást výrobního tajemství.

Cíl 2: Výstup tohoto cíle projektu není primárně zamýšlen pro komerční použití, přestože by se v případě jeho úspěšného zavedení rozšířilo portfolio námi nabízených metod. Vyvinutá metoda by posloužila nejen stávajícím zákazníkům, ale i drůbežářům využívajících konkurenční antikokcidika a veterinářům.

Cíl 3: Konkurenční výhoda výstupu cíle 3 spočívá v podobě působnosti vůči kombinaci tří onemocnění. Na trhu jsou sice dostupná konkurenční řešení, avšak žádná z nich necílí na tuto konkrétní kombinaci onemocnění.

5.2.2 Uplatnění na trhu

Strategie pro vstup na trh a komercializaci výstupů projektu byla již popsána v rámci kapitoly 5.1 - žadatelství má silné zastoupení nejen v tuzemsku, ale i ve světě, a to prostřednictvím italské mateřské společnosti FATRO SpA. Zároveň má žadatelství zkušenosti s uváděním výrobků na trh a vlastní výrobou.

Pro účely vstupu na jednotlivé zahraniční trhy a nastavení marketingové strategie by však společnost využila možnosti outsourcingu prostřednictvím externích agentur z důvodu náročnosti přesného vymezení kulturních specifik jednotlivých zemí atp.

Překážky vstupu na trh

Nejvýznamnějšími bariérami při vstupu na trh bude registrace vakcíny a její schválení pro prodej. V rámci Evropské unie registraci léčivých přípravků, tj. přípravků s léčebnými nebo preventivními vlastnostmi, zastřešuje Evropská léková agentura (EMA), přičemž je zodpovědná za vědecké hodnocení centralizovaných žádostí o registraci (MAA). Po udělení Evropskou komisí je centralizovaná registrace platná ve všech členských státech Evropské unie, na Islandu, Norsku a Lichtenštejnsku.

Kroky spojené se získáním MAA v EU jsou následující:

- **Podání žádosti o způsobilost**
 - o Až 7 měsíců před podáním žádosti o registraci (MAA)
 - o Aby bylo možné zjistit, zda lze produkt hodnotit centralizovaným postupem, měli by žadatelé vždy podat žádost o způsobilost pomocí zvláštního formuláře a spolu s odůvodněním.
- **Oznámení o záměru podat žádost**
 - o 4 měsíce před předložením MAA
- **Jmenování zpravodajů**
 - o 4 měsíce před předložením MAA
 - o Výbor pro veterinární léčivé přípravky (CVMP) jmenuje (spolu) zpravodaje, kteří budou provádět vědecké hodnocení.
- **Předběžné podání**
- **Odeslání a ověření přihlášky**
 - o V tomto kroku žadatelé podávají žádost agentuře. V případě, že by agentura potřebovala dodatečné informace k dokončení validace žádosti, požádá žadatele, aby je ve stanovené lhůtě poskytl.
- **Vědecké hodnocení**
 - o Může trvat až 210 aktivních dní hodnocení, v průběhu, kterých výbor CVMP hodnotí rozhodnutí o registraci předložené centralizovaným postupem.
- **Vědecké stanovisko CVMP**
 - o Po rozhodnutí musí výbor CVMP vydat vědecké stanovisko, zda může být léčivý přípravek registrován či nikoliv.
 - o EMA následně zašle toto stanovisko Evropské komisi, která vydá rozhodnutí o registraci. Agentura následně zveřejní shrnutí stanoviska výboru.
- **Rozhodnutí Evropské komise**
 - o Rozhodnutí komise jsou zveřejňována v registru léčivých přípravků pro veterinární použití a EMA zveřejňuje evropskou veřejnou hodnotící zprávu (EPAR).
 - o V případě zamítnutí žádosti o registraci agentura zveřejní zprávu o zamítnutí, včetně dokumentu s otázkami a odpověďmi a hodnotící zprávy.

Co se týče zbytku třetích zemí, většina předpisů pro veterinární vakcíny již vyžaduje celou řadu náležitostí jako:

- Relevance pro zamýšlené onemocnění a trh.
- Čistotu z hlediska výchozích materiálů, materiálů v procesu výroby a konečného produktu.
- Použití definovaných a kvalifikovaných výrobních metod.
- Testování a uvolňování pomocí definovaných a validovaných testovacích metod.
- Prokázání bezpečnosti u laboratorních a cílových zvířat.
- Důkaz bezpečnosti pro životní prostředí.
- Důkaz účinnosti pomocí vakcinace hostitelského zvířete/vyzývacích studií.
- Označování v souladu s údaji/zkušenostmi (věk, třída, cesta, OOI/DOI).
- Uvolnění s dobou použitelnosti podloženou příslušnými stabilitními studiemi.
- Bezpečnost uživatele a doporučení pro správnou likvidaci.

Obzvláště striktní je pak regulační systém v USA, který zároveň tvoří základ pro registrační balíčky v mnoha zemích Jižní Ameriky, jihovýchodní Asie, Afriky, blízkého východu a Kanady. Detailní vymezení všech pokynů týkajících se požadavků na získání amerického povolení výrobě a distribuci vakcín pak definuje memorandum USDA VSM No. 800.50. Samotné licenční řízení pro území USA následně zajišťuje agentura APHIS.

Vyčíslení očekávaných příjmů

Vyčíslení ekonomického přínosu ve vztahu k očekávaným příjmům v případě nerealizace projektu bylo modelováno dle historického ekonomického vývoje společnosti a očekávaného budoucího vývoje ve vztahu k potenciálu vyvíjených řešení.

Pro účely budoucího vývoje tržeb při nerealizaci projektu byl použit průměr meziročního růstu tržeb v konstantní výši 2,86 %. Poměr výkonové spotřeby vůči tržbám a osobních nákladů vůči tržbám je očekáván ve výši 38,84 % a 38,29 %, přičemž se jedná o průměr skutečných podílů z let 2019-2021.

Tabulka 24 Očekávaný vývoj v případě realizace bez veřejných zdrojů

-	2026	2027	2027	2029	2030	2031
Tržby	176 570	181 615	186 804	192 141	197 631	203 278
Osobní náklady	68 573	70 532	72 548	74 620	76 752	78 945
Provozní zisk	67 609	69 540	71 527	73 571	75 673	77 835

Očekávaný vývoj v případě realizace projektu a zapojení externích zdrojů financování v podobě dotace je až do konce roku 2025 (tj. konec realizace projektu) očekáván identický vývoj. Po zavedení výstupů projektu do praxe v roce 2026 je však očekáváno snížení průměrného podílu výkonové spotřeby vůči tržbám z 38,84 % na 36,84 %, a to vlivem optimalizace výrobního procesu. Rovněž je očekáváno zvýšení meziročního růstu tržeb z 2,86 % na 4 %.

Ekonomické přínosy projektu v podobě příjmů, případně snížení nákladnosti se promítnou až po zavedení do praxe, které je očekáváno nejdříve začátkem roku 2026.

Tabulka 25 Očekávaný vývoj v případě realizace za podpory veřejných zdrojů

-	2026	2027	2027	2029	2030	2031
Tržby	178 532	185 673	193 100	200 824	208 857	217 211
Osobní náklady	65 764	68 395	71 131	73 976	76 935	80 012
Provozní zisk	67 609	69 540	71 527	73 570	75 673	77 835

Struktura tržeb v případě realizace projektu za podpory veřejných zdrojů a zavedení výstupů projektu do praxe je následně očekávána následující struktura tržeb.

Tabulka 26 Očekávaná struktura tržeb v případě realizace projektu za podpory veřejných zdrojů

-	2026	2027	2027	2029	2030	2031
Tržby Livacox	83 106	86 430	89 888	93 483	97 222	101 111
Tržby za výstup cíle 2 a 3	8 926	9 283	9 654	10 041	10 442	10 860
Ostatní	86 498	89 958	93 556	97 299	101 191	105 238

Rozdíl očekávaných tržeb a provozního zisku v případě realizace projektu za podpory veřejných zdrojů a nerealizace projektu je následně zachycen v tabulce níže. V případě realizace projektu bez zapojení veřejných zdrojů je očekávána návratnost investice ve 4. roce po ukončení realizace a v případě realizace projektu za podpory veřejných zdrojů je očekávána návratnost ve 3. roce po ukončení realizace projektu.

Tabulka 27 Porovnání tržeb a provozního zisku (s vs bez podpory veřejných zdrojů)

-	2026	2027	2027	2029	2030	2031
Tržby	1 962	4 058	6 296	8 682	11 226	13 933
Provozní zisk	4 771	6 196	7 713	9 327	11 043	12 866

Identifikace konkurence

V případě cíle 1 ergo nahrazení dvojchromanu draselného za alternativní sporulační médium je bod identifikace konkurence irelevantní, neboť se jedná o řešení, které bude sloužit čistě pro interní účely ve vztahu ke změně výroby vakcín a nebude se jednat o komerčně prodávané řešení. Žadatelská společnost předpokládá, že konkurenční subjekty v současnosti též používají jakožto sporulační médium pro sporulaci oocyst *Eimeria maxima* dvojchroman draselný, avšak neexistuje možnost, jak tuto skutečnost spolehlivě ověřit či vyvrátit, neboť se jedná o výrobní tajemství každého subjektu na trhu. **Vzhledem** k tomu, že je dvojchroman draselný dlouhodobě sledovanou látkou podléhající kontrole Evropské chemické agentury, hrozí riziko jeho zákazu pro použití ve výrobním procesu. V takovém případě by vyvinutá metoda sporulace umožnila flexibilně reagovat na legislativní omezení a zároveň by se zvýšila konkurenční schopnost žadatelské společnosti v případě výpadku konkurenčních vakcín.

V případě cíle 2 by vyvinutá metoda posloužila nejen stávajícím zákazníkům, ale i drůbežářům využívajících konkurenční antikokcidika a veterinářům.

V případě trivalentní vakcíny na bázi HVT lze za přímou konkurenci považovat několik vybraných výrobců a jejich produktů. Konkrétně se jedná o společnosti a produkty uvedené v tabulce níže.

Z hlediska ceny nelze vyvíjené řešení srovnat s konkurenčními produkty, a to z důvodu nedostupnosti informací o cenách konkurenčních řešení.

Tabulka 28 Přehled konkurenčních produktů

Výrobce	Produkt	Charakteristika
CEVA Biomune	Vectormune AI	Živá vektorová vakcína založená na geneticky upraveném viru sérotypu 3 Markovy choroby, která působí proti subtypu H5 ptačí chřipky a Markově chorobě. Je určena pro jednodenní kuřata.
	Vectormune ND	Vakcína obsahující upravený virus sérotypu 3 Markovy choroby, který exprimuje ochranný antigen Newcastlešské nemoci. Je určena buď pro in ovo vakcinaci 18-19 denních kuřecích embryí nebo pro jednodenní kuřata.
Merck Animal Health	Innovax ND-ILT	Innovax-ND-ILT je veterinární vakcína používaná k ochraně kuřat proti třem samostatným infekcím způsobeným virem newcastleské choroby (ND), virem ptačí infekční laryngotracheitidy (ILT) a virem Markovy choroby (MD). Je určena buď pro in ovo vakcinaci 18-19 denních kuřecích embryí nebo pro jednodenních kuřat.
	Innovax ILT	Innovax ILT je veterinární vakcína používaná k ochraně kuřat proti infekční laryngotracheitidě (ILT) a Markově chorobě (MD).
Boehringer Ingelheim	Vaxxitek HVT+IBD	Vaxxitex HVT+IBD je veterinární vakcína určená k ochraně vůči infekční burzitidě a Markově chorobě, která je určena pro in ovo vakcinaci 18 denních kuřecích embryí nebo jednodenních kuřat.

Udržitelnost

Předkládaný projekt uvažuje 3 výstupy, díky kterým získá žadatelská společnost možnost zefektivnění výrobních postupů a v budoucnu uvedení nového produktu na trh v podobě multivalentní vakcíny. Výstupy projektu tak mají do budoucna potenciál se promítnout nejen v podobě snížení nákladů na výrobu živých vakcín, ale i v podobě významného přírůstku tržeb. Potenciál pro růst tržeb je mj. opodstatněn také vysokým potenciálem v návaznosti na vývoj globální produkce drůbežního masa a možností exportu na nové zahraniční trhy. Z hlediska stávající ekonomické situace je žadatelská společnost finančně zdravým podnikem s průměrným meziročním růstem obrátu téměř 3 %, který zároveň kontinuálně akumuluje nerozdělený zisk z minulých let a investuje ho do dalšího rozvoje společnosti. Finanční udržitelnost a podmínky pro pokračování projektu po ukončení finanční podpory tak budou zajištěny.

Z hlediska personální udržitelnosti společnost disponuje vysoce kvalifikovaným personálem, který se postupně dále rozrůstá, avšak v případě potřeby dalšího rozšíření zaměstnanecké základny je společnost připravena pro nábor nových zaměstnanců. Jednou z možností, jak aktivně oslovovat potenciální budoucí zaměstnance je zároveň realizace projektů v konsorciu s vysokými školami zaměřenými na oblast chemie a přírodních věd, případně navazovat s univerzitami strategická partnerství. I udržitelnost z personálního hlediska tak bude zajištěna.

5.3 Dopady

5.3.1 Dopady na životní prostředí

Hlavní motivací **cíle 1** projektu je odstranit karcinogenní a toxickou složku využívanou ve výrobním procesu – dvojchroman draselný. Jeho nahrazení environmentálně přijatelnou variantou bude mít výrazně pozitivní dopad na životní prostředí a ochranu pracovníků.

Cíl 2 má potenciál přispět k možnosti rychlého rozlišení virulentních kmenů *Eimerií* v případě propuknutí klinické kokcidiózy a tím pádem možnosti rychlého zakročení s návazností na snížení ztrát úhynem.

Potenciál k pozitivnímu dopadu na životní prostředí je v rámci **cíle 3** spatřován v možnosti vakcinace drůbeže jednou vakcínou, která zajistí imunitu vůči třem nemocem, infekční burzitidě (IBT), Newcastelské nemoci (ND) a Markově chorobě (MD), díky čemuž dojde ke snížení ztrát úhynem v návaznosti na vybití větší části chovu z důvodu rozšíření nákazy. Dlužno podotknout, že v tuzemsku je vakcinace proti Newcastelské chorobě povinná v případě chovu, který čítá více než 500 ks nosnic – v případě využití této vakcíny by tak došlo zároveň kromě povinné vakcinace i k vakcinaci vůči dalším dvěma nemocem, čímž by se snížily náklady a produkce na obalový a klinický materiál i o více než 50 %. Jedná se o významný přínos, neboť po podání vakcíny s přímými obaly zachází jako s nebezpečným odpadem a nelze je tedy jen tak odhodit do koše.

5.3.2 Udržitelný rozvoj

Předkládaný projekt je v souladu a ztotožňuje se s cíli udržitelného rozvoje, jak jej definovaly členské státy OSN. Zejména se ztotožňuje s body 2.1, 9.5 a 10.3.

Bod 2.1 definuje následující: „Do roku 2030 vymýtit hlad a zajistit přístup všem lidem, zejména chudým a ohroženým, včetně malých dětí, k bezpečné, výživné a dostačující stravě po celý rok.“ Projekt nepřispívá přímo k tomuto bodu, nicméně 2 cíle projektu, konkrétně cíl 2 a cíl 3 mají potenciál přispět k zajištění imunity drůbeže vůči třem nemocem zmíněným výše a možnosti rychlého rozlišení virulentních kmenů *Eimerií* od vakcinačně oslabených kmenů v případě propuknutí klinické kokcidiózy, která může být v případě rozvojových oblastí se závislostí na drůbeži fatální.

Bod 9.5 definuje následující: „Posílit vědecký výzkum, zlepšit technologickou vybavenost průmyslových odvětví ve všech zemích, zejména rozvojových, a do roku 2030 podporovat inovace a významně zvýšit počet výzkumných a vývojových pracovníků na jeden milion obyvatel a výdaje na soukromý i veřejný výzkum a vývoj.“ Žadatelská společnost je primárně zaměřena na výzkum a vývoj a stejně tak Univerzita Karlova. Předložený projekt je zaměřen na výzkum a vývoj s cílem nalézt nová inovativní řešení a je tak v souladu s tímto bodem.

Bod 10.3 definuje následující: „Zajistit rovné příležitosti a snížit nerovnosti, zejména odstraňováním diskriminačních zákonů, politik a postupů, a podporou vhodných právních předpisů, politik a postupů.“ Bod zajištění rovných příležitostí a snížení nerovností je detailně popsán v rámci následující kapitoly, avšak již v této části je potřeba zdůraznit, že oba subjekty zapojené do projektu plně respektují zásady nediskriminace a ke všem zaměstnancům či členům řešitelského týmu přistupují rovně. Důkazem může být také složení řešitelského týmu předkládaného projektu, kdy 47% tvoří ženy.

Kromě výše uvedených bodů je však také nutné vyzdvihnout bod etiky a welfare, kdy se společnost řídí následujícím:

- Směrnice Evropského parlamentu 2010/63/EU ze dne 22. září 2010 a Rady o ochraně zvířat používaných pro vědecké účely,
- pokyny o péči a použití zvířat pro vědecké účely vydané Národním poradním výborem pro výzkum na laboratorních zvířatech, 2004,
- zákon 246/1992Sb. na ochranu zvířat proti týrání v platném znění,

- vyhláška 419/2012 Sb. o ochraně pokusných zvířat v platném znění a
- doporučení Komise ze dne 18.června 2007 týkající se pokynů o umístění zvířat používaných pro pokusné a jiné vědecké účely a péči o ně (2007/526/ES).

V rámci činnosti společnosti jsou tak laboratorní zvířata použita výlučně pro výzkum a vývoj farmaceutických produktů určených pro veterinární medicínu, domácí a hospodářská zvířata jsou použita v pokusech, jen pokud jsou cílovými druhy pro příslušnou testovanou látku, přičemž experimentální studie na zvířatech jsou schvalovány Odbornou komisí pro zajišťování dobrých životních podmínek pokusných zvířat zřízenou společností, a zároveň Odborem živočišných komodit Ministerstva Zemědělství ČR, jež schvaluje použití zvířat pro experimentální studie.

V souvislosti s tímto bodem společnost zároveň klade důraz na redukci počtu zvířat, pokud to lze, dle pravidel tří R:

- **Replacement** – nahrazení zvířat v pokusu alternativními technikami: *in vitro*, videem, filmy, matematickými modely atd.
- **Reduction** – snížení počtu zvířat zařazených do experimentu.
- **Refinement** – snížení až úplné vyloučení bolestivých, stresujících a invazivních experimentálních postupů.

Personál je zároveň pravidelně školen na téma chovu zvířat, projevy chování a zásady welfare, přičemž pracovníci, jež přicházejí do styku se zvířaty jsou držiteli osvědčení dle § 15 zákona 246/1992 Sb., tj. zákon České národní rady na ochranu zvířat proti týrání.

Pracovníci úseku se navíc v období českého předsednictví EU podíleli na tvorbě evropské legislativy v oblasti welfare a nadále na tomto procesu aktivně spolupracují.

5.3.3 Soulad se zásadami nediskriminace

Jak společnost BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s., tak i Univerzita Karlova v rámci přijímacích řízení či obsazování pracovních týmů do projektů vybírá uchazeče vždy na základě rozhodovacích kritérií, které představuje zejména jejich odborná způsobilost, zkušenosti, relevantní kvalifikace a kompetentnosti pro danou pozici obecně.

Potenciální uchazeči nikdy nejsou vybíráni na základě kritérií, která je možné definovat jako diskriminační ani k těmto prvkům není přihlíženo. Článek 21 Listiny základních práv EU definuje jako diskriminační prvky následující: pohlaví, rasa, barva pleti, etnický nebo sociální původ, genetické rysy, jazyk, náboženské vyznání nebo přesvědčení, politické názory či jiné názory, příslušnost k národnostní menšině, majetek, narození, zdravotní postižení, věk či sexuální orientace.

V případě přijetí či nominace do týmu jsou všichni zaměstnanci ohodnocováni opět na základě jejich kompetentnosti, odborné způsobilosti, náplně práce a kvalifikace, nikoliv na základě pohlaví či jiných diskriminačních prvků. Ve vztahu k tomuto bodu se pojí zejména Článek 23 Listiny základních práv EU, který definuje rovnost práv mužů a žen právě v oblasti odměny za práci jakožto nejčastějšího projevu diskriminace.

S ohledem na výše uvedené lze konstatovat, že projekt i oba subjekty plně respektují zásady nediskriminace a Listinu základních práv EU.

5.3.4 Neekonomické dopady

Předkládaný projekt má kromě ekonomických přínosů potenciál i pro neekonomické přínosy, které lze rozdělit na 3 skupiny. První skupinou jsou přínosy pro žadatelskou společnost, druhou skupinou jsou přínosy pro partnera s finančním příspěvkem a třetí skupinou jsou celospolečenské přínosy.

Přínosy pro žadatelskou společnost

- Rozšíření know how a rozvoj kvalifikace zúčastněných pracovníků
- Možnost rozšíření výrobního programu prostřednictvím funkčního vzorku multivalentní vakcíny proti drůbežím virovým onemocněním
- Plnění strategie rozvoje
- Navázání partnerství s vysokou školou

Přínosy pro partnerský subjekt

- Rozšíření nového know how a rozvoj kvalifikace zúčastněných pracovníků
- Plnění strategie rozvoje
- Navázání partnerství s podnikatelským subjektem zaměřeným na VaV

Celospolečenské přínosy

- Možnost rychlého rozlišení virulentních kmenů *Eimerií* od vakcinačně oslabených kmenů v případě propuknutí klinické kokcidiózy
- Snížení produkce obalového opadu při využívání multivalentních vakcín až o 60 %
- Snížení negativních vlivů vakcinace na drůbež a následně pro spotřebitele

Závěr

Operační program:	Technologie a aplikace pro konkurenceschopnost
Program:	Aplikace
Číslo výzvy:	Výzva I.
Podporované aktivity:	Experimentální vývoj a průmyslový výzkum
Žadatel:	BIOPHARM, Výzkumný ústav biofarmacie a veterinárních léčiv a.s.
Partner:	Univerzita Karlova
Způsobilé náklady projektu:	25 057 277 Kč
Výše požadované dotace:	14 457 236,60 Kč
Datum zahájení realizace:	01.02.2023
Datum ukončení realizace:	31.12.2025
Počet etap projektu:	3
Počet nových přihlášených výsledků aplikovaného výzkumu:	3
	<ul style="list-style-type: none"> • Ověřená technologie – 1 • Funkční vzorek – 2

Tabulka 29 Model hodnocení

Kritérium	Splnění	Zdroj informací
A1	ANO	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 3.4.1 - jedná se o projekt VaV • Kapitoly 4.4.1 a 4.4.2- zařazení PV a EV • Kapitola 3.3.2 - projekt není nuceně realizován na základě právních předpisů • Kapitoly 3.3.2 a 3.3.3 - podstata projektu nebyla řešena ani není vyřešena v rámci jiného projektu • Kapitola 3.3.1 - dosažení alespoň jednoho druhu výsledku
A2	ANO	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 3.3.2 - dosažení min. úrovně TRL 3
A3	ANO	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 3.2 - soulad s NRIS3
A4	Nerelevantní	<ul style="list-style-type: none"> • Žadatel je podnikem do 3 000 zaměstnanců.
A5	ANO	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 5.3 a následující podkapitoly • Příloha formuláře DNSH
B1	6 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 3.2
B2	3 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 3.1
B3	5 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 3.3.2

B4	4 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 3.3.4
B5	5 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 3.4.1
B6	6 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 3.4.2
B7	5 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 3.5.1
B8	5 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 3.5.2
C1 (a)	7 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitoly 3.3.3, 4.1.1, 4.1.2, 4.1.3, 4.2, 4.3.2, 5.1, 5.2.1 a 5.2.2
C2	7 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitoly 4.1.3 a 4.3.2
C3	4 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitoly 3.1.1 a 5.3.4
C4	2 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitoly 3.1.1 a 5.3.4
C5	5 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitola 4.3.1
C6	3 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitoly 4.2 a 4.3.2
C7	ANO - 8 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitoly 4.4.1 a 4.4.2
D1	5 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitoly 3.1.2 a 5.2.2
D2	7 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitoly 5.2.1 a 5.2.2
D3	7 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitoly 5.2.1 a 5.2.2
D4	4 b.	<ul style="list-style-type: none"> • Kapitoly 5.3.1 a ž 5.3.3