

Studie proveditelnosti

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

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

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

Obsah

1. Základní údaje.....	3
2. Stručný popis projektu - abstrakt	3
3. Profil žadatele a partnerů	5
3.1. Stručná charakteristika žadatele projektu	5
3.1.1. Výzkumná skupina c) S věkem spojená onemocnění.....	6
3.1.2. Výzkumná skupina d) Neurovědy	8
3.1.3. Výzkumná skupina e) Klinická a experimentální gastroenterologie	10
3.2. Stručná charakteristika partnerů projektu.....	11
4. Výzkumné záměry.....	14
4.1. Výzkumný záměr 1 Point-of-care testy u předčasného porodu: intraamniální komplikace	14
4.1.1. Abstrakt.....	14
4.1.2. Současný stav poznání	14
4.1.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu	16
4.1.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky	16
4.1.5. Princip vyvíjeného zařízení.....	18
4.2. Výzkumný záměr 2 - point-of-care testy u předčasného porodu: mateřské a fetální komplikace	20
4.2.1. Abstrakt.....	20
4.2.2. Současný stav poznání	21
4.2.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu	22
4.2.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky	22
4.3. Výzkumný záměr 3 - Vaginální mikrobiom a předčasný porod	24
4.3.1. Abstrakt.....	24
4.3.2. Současný stav poznání	25
4.3.3. Vazba na stávající výzkum žadatele	26
4.3.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky	26
4.4. Výzkumný záměr 4 - předčasný porod – vliv exogenních a endogenních faktorů	28
4.4.1. Abstrakt.....	28
4.4.2. Současný stav poznání	28
4.4.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu	29
4.4.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky	30
4.5. Výzkumný záměr 5 - moderní zobrazovací technika a nové technologie v predikci závažné neonatální morbidity u předčasného porodu.....	32
4.5.1. Abstrakt.....	32
4.5.2. Současný stav poznání	32
4.5.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu	34
4.5.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky	34
4.6. Výzkumný záměr 6 - multimodální zobrazování a vyhodnocování efektu léčby roztroušené sklerózy	36
4.6.1. Abstrakt.....	36
4.6.2. Současný stav poznání	36
4.6.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu	37



4.6.4.	Výzkumné cíle, aktivity a výsledky	38
4.7.	Experimentální ověření možného praktického uplatnění výzkumných výsledků včetně ošetření duševního vlastnictví	39
4.8.	Analýza potenciálu praktického uplatnění výzkumných výsledků	40
4.9.	Navázání a rozvoj spolupráce mezi výzkumnými týmy a aplikační sférou (včetně zahraničních subjektů) za účelem získání podnětů pro další rozvoj a experimentální ověření výzkumných záměrů	41
4.10.	Výzkumný tým.....	43
4.11.	Požívaná infrastruktura a vybavení, její potřebnost a využití.....	48
5.	Příprava mezinárodních projektových žádostí souvisejících s aktivitami a se zaměřením projektu	50
6.	Odborné vzdělávání nezbytné pro realizaci výzkumných aktivit projektu	51
7.	Aktivity vedoucí k šíření výsledků společné výzkumné činnosti a jejich výstupů	51
8.	Řízení projektu.....	52
8.1.	Plánovaná organizační struktura v době realizace projektu	54
8.2.	KOMUNIKACE REALIZAČNÍHO A ODBORNÉHO TÝMU	56
8.3.	Analýza rizik	57
9.	Rozpočet	58
9.1.	Zajištění spolufinancování v realizační fázi	60
10.	Udržitelnost.....	60
10.1.	Finanční udržitelnost.....	61
10.2.	Věcná udržitelnost	62
11.	Přílohy	64



Zkratky a vysvětlivky

Zkratka	Vysvětlení
IS KP14+	Informační systém konečného žadatele/ příjemce
MS2014+	Monitorovací systém 2014+
VaV	Výzkum a vývoj

1. ZÁKLADNÍ ÚDAJE

Položka	
Název projektu	PERSONMED – Centrum rozvoje personalizované medicíny u věkem podmíněných onemocnění
Název žadatele	Fakultní nemocnice Hradec Králové
Počet partnerů	2
Název součásti / součástí žadatele, které předkládají projektovou žádost (název fakulty, vysokoškolského ústavu)	Fakultní nemocnice Hradec Králové
Hlavní obor / oborová skupina projektu, jak je definováno ve Specifických pravidlech výzvy. ¹	1AB6 Lékařství
Vedlejší obor/y projektu, jak je definováno ve Specifických pravidlech výzvy.	1AB6.11 Gynekologie a porodnictví 1AB6.8 Neurologie, neurochirurgie, neurovědy 1AB5 Biologie 1AB5.5 Mikrobiologie, virologie

2. STRUČNÝ POPIS PROJEKTU - ABSTRAKT

Cílem projektu je ustavit a stabilizovat systém získávání a ověřování nadějných multioborových výzkumných výsledků s vysokým potenciálem pro aplikaci těchto vědeckých výstupů do léčebných a diagnostických postupů na poli personalizované medicíny. Dále prověřit sadu nadějných výsledků z pohledu jejich aplikovatelnosti a zajistit jejich ochranu. V neposlední řadě pak zúročit kvalitu výzkumných témat rozvíjených na zapojených institucích v mezinárodní soutěži, vybudovat odborná konsorcia pro soutěže typu H2020.

Projekt se specializuje zejména na těhotné ženy se závažnými komplikacemi těhotenství. Projekt má dvě oborové větve, hlavním zaměřením projektu je individualizace diagnosticko-terapeutického přístupu u předčasného porodu, druhým zaměřením je pak roztroušená skleróza, nejčastější neurologické onemocnění komplikující těhotenství. Jak předčasný porod, tak roztroušená skleróza představují zdravotní problémy se

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



závažným socioekonomickým a společenským dopadem nejen na těhotné a jejich rodiny, ale i na region ve kterém žijí, a tím i na celou společnost.

Klíčové výsledky projektu:

Klíčovým výstupem projektu bude vytvoření point-of-care testu ke stanovení proteinových či mikrobiálních markerů v tělních tekutinách, optimálně neinvazivně odebraných, k individualizaci managementu pacientek s předčasným porodem. Na jejich vytvoření se budou spolupodílet týmy odborníků z Fakultní nemocnice Hradec Králové a z Univerzity Pardubice.

Ve spolupráci s týmem výzkumníků z Univerzity Hradec Králové bude vyvíjen unikátní monitorovací systém k odhalení subklinicky se rozvíjející infekce v plodové vodě, u matky a plodu vedoucí k předčasnému porodu na podkladě neinvazivní monitorace a vyhodnocení změn vitální funkcí matky a plodu.

Ve spolupráci s týmem z Lékařské fakulty Hradec Králové bude vytvořen unikátní animální model pro infekční typ předčasného porodu, který umožní designování experimentů typu základního výzkumu v oblasti problematiky předčasného porodu. Ve spolupráci s tímto týmem bude také řešena problematika těhotenské cholestázy, tedy patologie, která velmi často vede k iatrogennímu předčasnému porodu.

Dalším výsledkem projektu bude inovativní způsob multimodálního neinvazivního vyhodnocování chůze u pacientek s roztroušenou sklerózou pomocí 3D skeneru a pohybových senzorů. Tento přístup zajistí přesnější výsledky vyšetření motorických a pohybových funkcí u těhotných s roztroušenou sklerózou.

Klíčové výstupy projektu:

- point of care testy vyvinuté žadatelem a partnery projektu
- nově vyvinuté a ověřené metody a postupy v personalizované medicíně
- odborné publikace (min 12) ve spolupráci s partnery (min 3), se zahraniční VO (min 1),
- plán ošetření duševního vlastnictví, min. 3 PCT přihlášky,
- min. 1 přihláška typu H2020, v konsorciu s partnery (Španělsko, Švédsko)
- analýza potenciálu dalšího využití výsledků projektu
- biobanka pro uchování vzorků,

Přínosy projektu:

Klasické provádění testů u pacientů vyžaduje odebraný materiál odeslat do laboratoře a čekat na výsledky. Moderní technologie, které bude projekt vyvíjet a ověřovat, však umožňují odečítat výsledky do několika minut po odběru přímo v ordinaci a tím umožnit lékařům ihned pokračovat v diagnostice či zvolit léčbu. Výstupy projektu (nepublikačního charakteru) budou mít vysoký aplikační potenciál a přímý dopad na sektor výroby dotčených zdravotnických výrobků a prostředků - testovací kity, point of care testy, analyzátory, senzory apod. Během projektu budou výzkumné výsledky prezentovány a konzultovány s potenciálními zájemci z komerčního sektoru.

Z pohledu medicínského bude hlavním přínosem projektu snížení incidence předčasného porodu a zlepšení krátkodobé a zejména dlouhodobé morbidit dětí z těchto těhotenství a s nimi související negativní socioekonomické dopady. Projekt přispěje ke zvýšení kvality života nejen těhotných žen a jejich dětí, ale celého jejich okolí.

V perspektivě operačního programu patří mezi klíčové přínosy posílení spolupráce mezi výzkumnými subjekty a aplikační sférou v rámci Královéhradeckého a Pardubického regionu; dobré jméno výzkumných organizací podílejících se na projektu a v neposlední řadě také možnost realizace dalších synergických a komplementárních projektů v dalších specializovaných oborech personalizované medicíny.



3. PROFIL ŽADATELE A PARTNERŮ

3.1. STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA ŽADATELE PROJEKTU

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

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

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

Navržený projekt je jedním z nástrojů realizace výše uvedených cílů.

V souladu s dlouhodobou strategií výzkumu ve FN HK je ustaveno sedm výzkumných směrů/výzkumných skupin:

- a) Operační trauma a nové operační postupy
- b) Vývoj a hodnocení léčiv
- c) S věkem spojená onemocnění
- d) Neurovědy
- e) Klinická a experimentální gastroenterologie
- f) Moderní trendy v onkologii
- g) Rozvoj nových diagnostických postupů

V čele výzkumných směrů stojí uznávaní odborníci, dosahující významných výsledků i v evropském srovnání. Při naplňování výzkumného záměru FN HK se uplatňují pracoviště a týmy, které vytvářejí významné výzkumné práce a publikují v mezinárodních odborných časopisech, současně jejich výsledky, jsou orientované i prakticky a vytvářejí nová doporučení a nové metodické postupy, směrnice, patenty, funkční a průmyslové vzory atd.

Klíčovým pracovištěm z pohledu uplatňování výsledků výzkumu je Centrum transferu biomedicinských technologií (CTBT). CTBT vzniklo v roce 2012 ve FN HK jako společné pracoviště pro výzkumníky Fakultní nemocnice, Univerzity Hradec Králové a Fakulty vojenského zdravotnictví Univerzity obrany. Hlavními úkoly centra je ochrana duševního vlastnictví všech zapojených institucí, uplatnění výsledků výzkumu a vývoje v praxi a zprostředkování smluvního výzkumu. Pracoviště zajišťuje ochranu nových znalostí a řešení získáním formální ochrany výsledků výzkumu a vývoje, a to formou patentů, užitných vzorů nebo utajovaného know-how. V této oblasti poskytuje jak administrativní, tak právní podporu, provádí i patentové rešerše. Hlavním cílem je komercializace, tedy zhodnocení duševního vlastnictví např. prodejem licence k patentu nebo založením spin-off firmy. I v tomto směru poskytuje CTBT výzkumníkům jak administrativní, tak obchodní a právní pomoc např. vyhledání vhodného investora či přímo obchodního partnera se zájmem o licenci k technologii, vyjednání licenčních podmínek atd.



Centrum je kontaktním místem pro firmy, které hledají výzkumného partnera a chtějí realizovat smluvní výzkum. Výzkumníkům pomáhá sestavit a sjednat vhodné podmínky smluvního výzkumu s komerčními partnery. Vzhledem k rozsáhlé síti kontaktů také výzkumníkům může zprostředkovat spolupráci s firmami, které by měly zájem se na daném výzkumném tématu podílet. Specialisté Centra se pravidelně účastní veletrhů a konferencí, kde propagují výsledky výzkumu a vývoje všech partnerských institucí. Zaměstnanci jsou členy mezinárodních oborové organizace AUTM (Association of University Technology Managers).

Hlavní řešitel doc. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D. je excelentním výzkumníkem v oblasti předčasných porodů. Je řešitelem mnoha úspěšných výzkumných grantů a projektů, a to na mezinárodní úrovni. Je autorem celé řady vysoce hodnocených publikací. První autor 36 publikací v časopise s IF; senior autor 22 publikací v časopise s IF, spoluautor 41 v časopise s IF; H-index = 13; citováno bez autocitací 474x. S aplikační sférou má bohaté zkušenosti ve formě účasti na klinických studiích v oblasti diagnostiky, např. s firmami Hologic, Inc. nebo Medix Biochemica. Aktuálně probíhá studie „Klinická validace neinvazivního vaginálního vyšetření pro vyhodnocení rizika intraamniálního zánětu a/nebo infekce u těhotných žen ohrožených předčasným porodem“ s firmou Hologic, Inc., Více o hlavním řešiteli projektu viz příloha Žádosti – CV klíčových pracovníků.

Projekt realizují zejména výzkumné skupiny c), d), e) a nepřímo také VaV pracovníci výzkumné skupiny g), proto jejich profily uvádíme blíže. Ostatní výzkumné směry a jejich výsledky lze nalézt na www.fnhk.cz.

3.1.1. Výzkumná skupina c) S věkem spojená onemocnění

Problematika věkem podmíněných onemocnění zahrnuje velmi heterogenní soubor možných onemocnění pokrývajících celé spektrum lidského života. Problematika tak zahrnuje problematiku počínající již v prenatálním období a končící stárnutím a stářím. Tato problematika pokrývá zejména dva dílčí cíle prioritní oblasti VaVal č.5: Zdravá populace. Jedná se o tyto prioritní dílčí cíle: i) onemocnění vznikající prenatálně, perinatálně a v raném dětském věku; a ii) etiologie a patogeneze imunitně zprostředkovaných endokrinních chorob.

Řešení aspektů této problematiky přímo navazuje na výzkumný záměr Fakultní nemocnice Hradec Králové MZO 00179906 a na úspěšně vyřešené granty GAČR (304-09-0494) a IGA (10382-3/2009, NT13461-4/2012, NT14104-5/2013, NT13599-4/2012) a MŠMT (ME10025).

Hlavní obory výzkumné skupiny

- personalizace diagnosticko-terapeutických postupů u pacientů léčených ve Fakultní nemocnici Hradec Králové
- zlepšení krátkodobé a dlouhodobé morbidit předčasně narozených dětí
- zlepšení kvality života dětí s endokrinopatiemi
- zlepšení kvality života pacientek s vulvovaginálním dyskomfortem

Specifické cíle

Patofyziologie, prevence a predikce předčasného porodu

- identifikace a charakterizace patofyziologických dějů vedoucích k předčasnému odtoku plodové vody a spontánnímu předčasnému porodu se zachovalým vakem blan
- využití moderních zobrazovacích metod k charakterizaci změn v plodových obalech a placentě u pacientek s předčasným odtokem plodové vody a se spontánním předčasným porodem se zachovalým vakem blan
- identifikace invazivních a neinvazivních ukazatelů předčasného odtoku plodové vody a spontánního předčasného porodu se zachovalým vakem blan



- role exosomů v etiopatogenezi spontánního předčasného porodu

Intra-amniální zánětlivé a infekční komplikace

- nalezení neinvazivních ukazatelů intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací; optimálně s možností jejich dalšího komerčního využití
- využití moderních zobrazovacích metod k identifikaci změn průtoku krve v placentě při intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikacích
- využití moderních zobrazovacích metod k charakterizaci vztahu mezi změnami na mozku plodu a závažnými neurologickými poruchami v dětském věku

Vztah mezi složením mikrobiomů v rozdílných mateřských kompartmentech a perinatálními výsledky

- charakterizace střevního mikrobiomu matky pomocí metod sekvenování příští generace a jeho vztahu k těhotenským patologiím a perinatálním výsledkům
- charakterizace orálního mikrobiomu matky pomocí metod sekvenování příští generace a jeho vztahu k těhotenským patologiím a perinatálním výsledkům
- charakterizace vaginálního mikrobiomu matky metod sekvenování příští generace a jeho vztahu k těhotenským patologiím a perinatálním výsledkům

Závažné infekce v novorozeneckém věku

- pomocí metod sekvenování příští generace charakterizovat mikrobiom ve vybraném kompartmentu těhotné ženy, jež je spjatý s vysokým rizikem rozvoje závažné infekce novorozenců
- nalezení včasných neinvazivních markerů závažné novorozeneckých infekce

Kompozice těla a výživa v těhotenství u pacientek s rozdílnými fenotypy předčasného porodu

- měření kompozice těla společně s extracelulárními a intracelulárními kompartmenty a měření energetického výdeje u pacientek s rozdílnými fenotypy předčasného porodu
- hodnocení oxidativního poškození a reparace DNA pomocí metody Comet Assay, celotělového oxidativního stresu pomocí stanovení 8-hydroxy-deoxyguanosinu v moči

Diabetes mellitus a další endokrinopatie v dětském věku

- optimalizace terapie diabetes mellitus typu 1 v dětském a adolescentním věku
- vliv normo-, hypo- a hyperglykémie na senzorické funkce u dětí a adolescentů s diabetem mellitus typu 1.

Vulvovaginální dyskomfort a recidivující vulvovaginální kandidóza u žen v reprodukčním věku

- imunologická, endokrinologická a mikrobiologická charakteristika vaginálního prostředí u žen s vulvovaginálním dyskomfortem
- nové terapeutické postupy u pacientek s vulvovaginálním dyskomfortem a rekurentní vulvovaginální kandidózou na podkladě imunologické, endokrinologické a mikrobiologické charakteristiky vaginálního prostředí.

Domácí a zahraniční spolupráce

Řešení všech výzkumných cílů probíhá v těsné spolupráci s těmito domácími a zahraničními pracovišti: Univerzitní nemocnice v Brně, Univerzitní nemocnice v Ostravě, Univerzitní nemocnice v Olomouci, The University of Texas Medical Branch in Galveston, Galveston, USA, University of Goteborg, Sahlgrenska University Hospital, Goteborg, Švédsko, University of Barcelona, Barcelona Center for Maternal Fetal and

7 / 77



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



Neonatal Medicine, Barcelona, Španělsko, The Johns Hopkins Hospital, Baltimore, USA, Komenského Univerzita v Bratislavě, Bratislava, Slovenská republika

Garantem této výzkumné skupiny je hlavní řešitel projektu doc. MUDr. Marian Kacerovský, Ph.D., viz příloha Žádosti – CV klíčových pracovníků

3.1.2. Výzkumná skupina d) Neurovědy

Neurovědy zahrnují jednu z nejdynamičtějších a nejrozsáhlejších oblastí medicíny. Základní pilíře strategie výzkumu ve FN HK budou již etablované okruhy, které zahrnují zejména cerebrovaskulární a neurodegenerativní onemocnění, roztroušenou sklerózu a pokročilou diagnostiku neurologických onemocnění.

Hlavní výzkumné oblasti skupiny

Oblast cerebrovaskulárních onemocnění řeší pět hlavních cílů:

- diagnostika akutního stádia ischemického iktu
- mechanické revaskularizace mozkových a přívodných mozkových tepen
- diagnostika vzácnějších příčin iktů
- posouzení rizikovosti aterosklerotického plátu před výkony na karotických tepnách
- posouzení možnosti redukce výskytu ischemických příhod v průběhu výkonů na karotidách pomocí sonolýzy

Oblast neurodegenerativních onemocnění řeší dva hlavní cíle:

- diagnostika a léčba Alzheimerovy demence
- nové možnosti diagnostiky a farmakoekonomika terapie Parkinsonovy nemoci

Oblast demyelinizačních onemocnění řeší dva hlavní cíle:

- diagnostika roztroušené sklerózy
- dlouhodobá monitorace klinického stavu a hodnocení vlivu imunomodulační terapie u roztroušené sklerózy

Oblast objektivizace a kvantifikace vývoje neurologických poruch se zaměřuje na tři hlavní cíle:

- periferní léze lícního nervu (Bellova obrna)
- paretické postižení u iktů
- poruchy chůze, rovnováhy a koordinace pohybů

Specifické oblasti výzkumu

Cerebrovaskulární onemocnění:

- diagnostika akutního stádia ischemického iktu pomocí moderních modalit výpočetní tomografie (CT) – perfúzního CT, CT angiografie s vyšetřením kolaterál – s cílem identifikovat oblasti jádra mozkové ischémie a ischemického polostínu
- zhodnocení výsledků mechanické revaskularizace mozkových a přívodných mozkových tepen (pomocí mechanické trombektomie, karotického stentingu a karotické endarterektomie) užitých v akutním stádiu ischemického iktu mimo standardní časové 6h terapeutické okno (např. u iktů v přední mozkové



cirkulaci mezi 6. a 8. hodinou od rozvoje příznaků nebo u iktů po probuzení) na základě posouzení aktuálního stavu mozkové tkáně

- diagnostika vzácnějších příčin iktů (především u mladších pacientů) s využitím genetického vyšetření
- posouzení rizikivosti aterosklerotického plátu před výkonem na karotických tepnách (karotickým stentingem a karotickou endarterektomií) pomocí magnetické rezonance a ultrazvukového vyšetření
- posouzení možnosti redukce výskytu ischemických příhod v průběhu karotické endarterektomie pomocí sonolýzy

Neurodegenerativní onemocnění:

- zlepšení diagnostiky (pomocí zavedení nových diagnostických metod – biomarkery) a rozvoj léčby (pomocí zhodnocení farmakokinetiky, farmakodynamiky a farmakoenomiky) Alzheimerovy demence
- zlepšení diagnostiky (pomocí zavedení nových diagnostických metod – počítačové vyhodnocení chůze a pohybů Kinect II) a zhodnocení farmakoenomiky terapie Parkinsonovy nemoci

Demyelinizační onemocnění:

- zlepšení diagnostiky roztroušené sklerózy s využitím proteomické analýzy likvoru
- dlouhodobá neuroimunologická monitorace klinického stavu a multimodální hodnocení vlivu imunomodulační terapie u pacientů s roztroušenou sklerózou

Oblast objektivizace a kvantifikace vývoje neurologických poruch se zaměřuje na tři hlavní cíle:

- hodnocení klinického stavu u periferní léze lícního nervu (Bellovy obrny) pomocí klinických škál, Kinectu II, termovize a elektromyografie
- hodnocení dynamiky paretického postižení u iktů pomocí klinických škál, výpočetní tomografie, pohybových čidel, Kinectu II a bezdrátové elektroencefalografie
- hodnocení poruch chůze, rovnováhy a koordinace pohybů pomocí klinických škál, biochemických markerů, magnetické rezonance, pohybových čidel, Kinectu II a bezdrátové elektroencefalografie

Domácí a zahraniční spolupráce

2 společné granty s domácími subjekty, spolupráce se zahraničními výzkumnými pracovišti (prof. Koizumi – Department of Health and Environmental Sciences, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kjóto, Japonsko; prof. Rochester a prof. Chambers – Clinical Ageing Research Unit, Institute of Neuroscience, Newcastle University, Velká Británie)

Garantem této výzkumné skupiny je doc. Martin Vališ, Ph.D., špičkový vědec se specializací na neurodegenerativní onemocnění, neuroimunologii a likvorologii., je zkušeným řešitelem výzkumných záměrů i grantů, a to i ve spolupráci s aplikační sférou. Více viz příloha Žádosti – CV klíčových pracovníků.

Mezi stěžejní granty této výzkumné skupiny patří:

Grantové projekty:

- Novel diagnostic indicators and therapeutic procedures depending on the age categories with the emphasis on aging, Co-investigator, Ministry of Healthcare 00179906 (2005 – 2011)
- Pathophysiology of neuropsychiatric diseases and their clinical application, Co-investigator, Ministry of Education 0021620816 (2005 – 2011)
- Grant projects number FNHK 00179906, PRVOUK P37/07 and PRVOUK: P37/08 (2014-2016)



3.1.3. Výzkumná skupina e) Klinická a experimentální gastroenterologie

Klinická gastroenterologie patří mezi nejvýznamnější obory vnitřního lékařství, s významným přesahem do dalších odborností a s mimořádně velkým potenciálem vědecko-výzkumné spolupráce s teoretickými, preklinickými i klinickými obory. Experimentální gastroenterologie, zejména s využitím animálních modelů velkých zvířat, představuje důležitou základnu pro výzkum fyziologických a patologických stavů v gastroenterologii.

Ve Fakultní nemocnici Hradec Králové je těžiště výzkumu klinické a experimentální gastroenterologie na II. interní gastroenterologické klinice. Pracoviště v uplynulém období prokázalo, a to nejen počitatelnými scientometrickými ukazateli, že disponuje významným výzkumným potenciálem, že je schopno vědecké projekty navrhovat, připravovat a realizovat (dvě třetiny publikací s impaktovým faktorem), ale také na výzkumných projektech jiných pracovišť smysluplně a hodnotně spolupracovat (třetina publikací s impaktovým faktorem v uplynulých deseti letech). II. interní klinika je akreditovaným školicím centrem pro specializační přípravu (vnitřního lékařství, gastroenterologie a revmatologie) a školicím centrem doktorských studijních programů. Pracoviště klinické a experimentální gastroenterologie je personálně, odborně, metodicky a technologicky vybavené k realizaci preklinických a klinických studií a smluvních projektů farmaceutického a biomedicínského výzkumu.

Klinická gastroenterologie

Klinická gastroenterologie II. interní kliniky je zaměřena na nové endoskopické metody (POEM - perorální endoskopická myotomie; FTR - "full-thickness resection" - transmurální endoskopie kolorektálních neoplázií) a na vybraná onemocnění gastrointestinálního traktu (Barrettův jícen, infekce *Helicobacter pylori*, celiakie, idiopatické střevní záněty, kolorektální neoplázie a funkční poruchy gastrointestinálního traktu). Výzkum je zaměřen také gastroenterologické komplikace systémových chorob pojiva. Z nových výzkumných metod se zavádí izolace mRNA ze slin a z biopsií sliznice gastrointestinálního traktu a jater (ve spolupráci s Ústavem lékařské biochemie LF UK) a vyšetření kondenzátu vydechovaného vzduchu (ve spolupráci s ÚKBD a ÚKIA). Ve spolupráci se IV. interní hematologickou klinikou a Fingerlandovým ústavem patologie se připravuje výzkum konfokální laserové endomikroskopie v časně diagnostice reakce štěpu proti hostiteli (u nemocných po transplantaci progenitorových krevetvorných buněk).

Mezioborová, institucionální a mezinárodní spolupráce

Klíčová je institucionální vědecko-výzkumná spolupráce s Lékařskou fakultou UK v Hradci Králové. II. interní klinika se v minulosti podílela na řadě projektů s využitím výzkumné spolupráce FN a LF. V letošním roce naše pracoviště aktivně spolupracovalo při přípravě podaného projektu "Podpora výzkumu a vývoje teranostických metod v medicíně", dotační program OP VVV.

Klinická a experimentální gastroenterologie II. interní kliniky v současné době aktivně spolupracuje na výzkumných projektech s Lékařskou fakultou MU Brno (kolicinogenie slizničního a lumenálního kolorektálního mikrobiomu), s Fakultou vojenského zdravotnictví UO Hradec Králové (mitotická a apoptotická aktivita kolorektálních neoplázií) a s Fakultou chemicko-technologickou UP Pardubice (slizniční metabolismus mastných kyselin u idiopatických střevních zánětů).

Pracoviště se dále společensky zapojí do projektu "IT4Bio" (části "imaging"), hlavním řešitelským pracovištěm bude FIM UHK, dotační program OP VVV. Budeme pokračovat ve vědecko-výzkumné spolupráci s Ústavem teorie informace a automatizace Akademie věd ČR (digitální zpracování a analýza endoskopických obrazů).

V současné době probíhá také vědecko-výzkumná spolupráce s University College London, Velká Británie (prof. R. Hamoudi, výzkum biomarkerů Barrettova jícnu a adenokarcinomu jícnu je slinách) a s University of Ioannina, Řecko (prof. E. Tsianos, kvalita života a adherence k farmakoterapii idiopatických střevních zánětů; tento projekt se realizuje ve spolupráci také s Farmaceutickou fakultou UK). II. interní gastroenterologická klinika bude usilovat o navázání další mezinárodní vědecko-výzkumné spolupráce.

10 / 77



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



Garantem výzkumné skupiny je [REDAKCE] Dlouholetý excelentní výzkumný a klinický pracovník v oboru gastroenterologie s více než 20ti úspěšně řešenými výzkumnými záměry a granty a bohatou a vysoce oceňovanou publikační činností. Autor více než 400 publikací v tuzemských a zahraničních odborných recenzovaných časopisech, z toho 110 publikací v časopisech s impaktovým faktorem, 3008 záznamů dle WoS, a H – index 19. Více viz příloha Žádosti – CV klíčových pracovníků. Prof. Bureš je úspěšným řešitelem gastroenterologické části projektu PRVOUK 37-08 (2012 - 2016), v posledních 5 letech byl hlavním řešitelem grantu IGA: IGA NT-14270-3, a dále spoluřešitelem dalších 5 grantů IGA (NT-13413-4; NT-13532-4; NT-13414-4; NT-13673-4; NT-14383-3).

3.2. STRUČNÁ CHARAKTERISTIKA PARTNERŮ PROJEKTU

Univerzita Hradec Králové

Univerzita Hradec Králové je mladou veřejnou vzdělávací institucí založenou v roce 1959. Univerzitu tvoří pět částí, kterými jsou Pedagogická fakulta, Fakulta informatiky a managementu, Filosofická fakulta, Přírodovědecká fakulta a Ústav sociální práce. Společně tyto součásti nabízejí studium ve více jak stovce plně akreditovaných bakalářských, magisterských a doktorských programů, které ročně navštěvuje okolo 9000 studentů.

Partnerem projektu je Přírodovědecká fakulta, Katedra fyziky.

Univerzita Hradec Králové cíleně spolupracuje s aplikační sférou, konkrétně z pohledu společných projektů se v minulosti podílela na přípravě projektových žádostí ve veřejné soutěži TAČR APLIKACE, kontinuálně probíhají přípravy projektů/nabídek v rámci výzvy Inovační vouchery (aktuálně v realizaci 3 inovační vouchery a 5 v přípravě), včetně aktuální přípravy projektů výzvy TAČR EPSILON.

V současné době probíhají licenční jednání k několika technologiím, konkrétně uzavření 1 licenční smlouvy předpokládáme v nejbližší době. Dále probíhají intenzivní jednání k založení spin-off firmy akademickým pracovníkem Univerzity Hradec Králové, která bude licencovat a dále rozvíjet směrem k tržnímu uplatnění unikátní technologii Univerzity Hradec Králové, která byla mj. podpořena v projektu Gama TAČR. Členem řešitelského týmu bude excelentní výzkumný pracovník, prof. RNDr. Petr Šeba, DrSc., který má 110 odborných publikací na WoS, 2102 citací a h-index 26. Více viz příloha Žádosti – CV klíčových pracovníků.

Mezi nejvýznamnější výsledky VaV na Univerzitě Hradec Králové patří:

- Monitor pohybové aktivity, Ověřená technologie společnosti Linet, spol. s r. o., 2017, smluvní výzkum se společností Linet, spol. s r. o.
- Monitor intrakraniálního tlaku, Ověřená technologie společnosti Linet, spol. s r. o., 2015, smluvní výzkum se společností Linet, spol. s r. o.
- Bed exit alarm, Ověřená technologie společnosti Linet, spol. s r. o., 2014, smluvní výzkum se společností Linet, spol. s r. o.
- Technologie Vital Monitor II, Ověřená technologie společnosti Linet, spol. s r. o., 2014, smluvní výzkum se společností Linet, spol. s r. o.
- Technologie Vital Monitor: know-how, Ověřená technologie společnosti Linet, spol. s r. o., 2011, smluvní výzkum se společností Linet, spol. s r. o.

[REDAKCE] vedoucí výzkumné části na UHK se dlouhodobě věnuje analýze a zpracování biomedicínských signálů a studiu invariantů diferenciální geometrie. Je autorem a spoluautorem řady patentovaných řešení výzkumných úkolů, více viz příloha Žádosti CV klíčových pracovníků.

Internetový zdroj informací: www.uhk.cz

Zapojení projektového partnera, podíl UHK na rozpočtu: 5 882 353 Kč, 15%



Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové (LF UK v HK)

Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové (LF UK v HK, www.lfhk.cuni.cz), součást nejstarší, největší a nejlépe hodnocené univerzity ve střední Evropě, je jednou z předních institucí v ČR v oblasti výuky lékařství, vědy a výzkumu. Fakulta nabízí studium 1760 studentům (říjen 2016) v bakalářských, magisterských a doktorských studijních programech a je jednou ze sedmi lékařských fakult v ČR, které získaly oprávnění MZ ČR k specializovanému vzdělávání lékařů. Fakulta má celkem 662 zaměstnanců (březen 2017), z toho je 477 akademických pracovníků.

LF UK v HK klade velký důraz na vědecké a výzkumné aktivity. Výzkumné aktivity probíhají na více než 40 nezávislých katedrách, ústavech, klinikách a dalších pracovištích. Klíčovým tématem je podpora vysoce kvalitních a produktivních vědeckých týmů s důrazem na dosažení konkurenceschopných výsledků na národní i mezinárodní úrovni. V souladu se strategickými dokumenty EU a ČR je fakultní výzkum obecně zaměřen na onkologii a hematatoonkologii, civilizační nemoci, stárnutí populace a personalizovanou medicínu. V letech 2009 – 2015 bylo postaveno nové Výukové a výzkumné centrum MEPHARED v těsné blízkosti Fakultní nemocnice Hradec Králové a také byla modernizována budova teoretických ústavů LF UK v HK.

Výzkumníci a studenti každoročně řeší nebo se podílí na přibližně 40 výzkumných projektech podporovaných různými agenturami včetně EU grantů. V posledních třech letech činila poskytnutá finanční podpora celkem 387 milionů Kč, což přineslo 534 originálních vědeckých publikací s IF. V roce 2016 zaznamenala LF UK v HK celkem 393 záznamů v databázi RIV (duben 2017). Pro kompletní přehled současných projektů a grantů navštivte webové stránky LF UK v HK, sekci Věda a zahraničí - Granty <https://www.lfhk.cuni.cz/Veda,-zahranici/Granty/>. Od roku 2006 LF UK v HK každoročně organizuje unikátní konferenci studentů Ph.D. - International Medical Postgraduate Conference v Hradci Králové, která prohlubuje mezinárodní spolupráci a rozšiřuje kontakt mladých vědců s klinickou praxí.

Vedení fakulty klade důraz na aplikaci vědeckého výzkumu do klinické praxe a na spolupráci s firmami, což napomáhá širšímu využití vědeckých výsledků v praxi. Nedávno bylo dosaženo pokroku v navázání spolupráce v aplikační sféře, která přináší vývoj užitečných vzorů a patentů a pomáhá zlepšit zdravotní péči, kvalitu života nebo pracovního prostředí.

Od roku 1958 vydává LF UK v HK multidisciplinární lékařský časopis Acta Medica (<https://actamedica.lfhk.cuni.cz/>). Recenzovaný, anglicky psaný časopis je indexován v Index Medicus, MEDLINE, Scopus, EBSCO, DOAJ a Chemical Abstracts.

Projektový tým partnerů je složen z odborníků z LF UK v HK a ze společných pracovišť LF UK v HK a FN HK (viz kap. 4.1.8. Výzkumný tým). Z LF UK v HK budou na projektových aktivitách participovat vybraní pracovníci z Ústavu hygieny a preventivního lékařství a Ústavu farmakologie. Ze společných pracovišť LF UK v HK a FN HK se projektových aktivit zúčastní vybraní pracovníci z Ústavu klinické imunologie a alergologie (UKIA) a Ústavu klinické biochemie a diagnostiky (UKBD).

Projektový tým partnera vede prof. Ing. Zdeněk Fiala, CSc. (LF UK v HK, Ústav hygieny a preventivního lékařství) a prof. RNDr. Stanislav Mičuda (LF UK v HK, Ústav farmakologie). Koordinátorem projektu za LF UK v HK je prof. MUDr. Stanislav Mičuda, Ph.D., který má dlouholeté zkušenosti s vedením výzkumných týmů a s realizací řady tuzemských i zahraničních výzkumných projektů a programů (blíže viz příloha Žádosti CV klíčových pracovníků).

Finanční příspěvek LF UK v HK bude 4 100 000 Kč (viz příloha „Principy partnerství“), 10%

Více informací o partnerovi je dostupných ve Výroční zprávě za rok 2016 – viz příloha nebo: <https://www.lfhk.cuni.cz/Fakulta/Dokumenty/Vyrocnizpravy/>

Projekty žadatele podpořené v posledních letech financované ze Strukturálních fondů s vazbou na projekt



V letech 2012-2015 realizovala Fakultní nemocnice Hradec Králové dva projekty zaměřené na rozvoj tzv. postdoktorandských pozic. Oba tyto projekty byly podpořeny Evropským sociálním fondem a prostředky státního rozpočtu ČR prostřednictvím Operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost.

Vytváření a podpora těchto pozic se stala jednou z prioritních oblastí podpory a rozvoje výzkumu a vývoje FN HK.

V letech 2014-2015 realizovala FN HK projekt Pre Seed aktivity Fakultní nemocnice H. Králové, s rozpočtem 30 mil. Kč, jehož cílem bylo podpořit komercializaci nadějných výsledků s vysokým aplikačním potenciálem, které vznikly ve Fakultní nemocnici Hradec Králové v oblasti biomedicíny a byly podpořeny ve fázi proof-of-concept a/nebo příprava komercializace.

V návaznosti na tento projekt nyní FN HK realizuje projekty podpořené programem TAČR GAMA, Centrum transferu biomedicínských technologií – PoC, rozpočet 20,5 mil. Kč, doba realizace 2015-2019. Řešení projektu je zásadní součástí systematického provádění transferu technologií ve Fakultní nemocnici Hradec Králové a na Univerzitě Hradec Králové poskytuje tržně orientované ověření přínosů a kvalitativních parametrů inovací a technologií. Pozitivní výsledky tohoto ověřování výrazně zlepšují vyjednávací pozici a směřují vývoj pro komercializaci inovací. Realizace projektu pomáhá překlenout zaváděcí období nového systému transferu technologií a časový nesoulad mezi vynakládáním výdajů na komercializaci a očekávanými výnosy z nejperspektivnějších technologií. Projekt zabezpečí udržení nového systému komercializace (min. do roku 2025) a rozvinutí základního portfolia nabídky technologií obou institucí důkladným ověřením konceptu cca 8 - 13 nových technologií do 31.12.2019.

Projekty partnerů podpořené v posledních letech financované ze Strukturálních fondů s vazbou na projekt

V letech 2012-2015 realizovala Univerzita Hradec Králové dva projekty zaměřené na rozvoj tzv. postdoktorandských pozic. Oba tyto projekty byly podpořeny Evropským sociálním fondem a prostředky státního rozpočtu ČR prostřednictvím Operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost.

Vytváření a podpora těchto pozic se stala jednou z prioritních oblastí podpory a rozvoje výzkumu a vývoje na Univerzitě Hradec Králové.

Společné projekty žadatele a partnerů v posledních letech financované ze Strukturálních fondů s vazbou na projekt

V letech 2012-2015 realizovala FN a UHK projekt financovaný Operačním programem Výzkum a vývoj pro inovace, který podpořil vznik centra transferu technologií pro tři výzkumné organizace: FN HK, UHK a Fakultu vojenského zdravotnictví Univerzity obrany. Pracovníci Centra transferu biomedicínských technologií připravují pro projekt plán ochrany duševního vlastnictví, jeden ze specialistů na transfer technologií bude také členem týmu.

FNHK, LF HK i UHK byly v minulosti rovněž partnery projektu „Centrum pro inovace v biomedicině“ realizovaného v letech 2011-2014 v rámci Operačního programu Vzdělávání pro konkurenceschopnost, oblast podpory 2.4 Partnerství a sítě. Projekt je registrován pod číslem CZ.1.07/2.4.00/17.0115. Hlavním cílem projektu CEPIN bylo vytvoření fungující sítě partnerů zejména z oblasti biomedicíny a usnadnění jejich vzájemné spolupráce a transferu informací. Díky realizaci projektu se zvýšila informovanost o výzkumných aktivitách regionálních výzkumných organizací a o inovačních aktivitách firem působících v oblasti biomedicíny a také obdobných institucí ze zahraničí. Projekt v maximální míře využíval spolupráci partnerů a dalších účastníků projektu pro přenos výsledků výzkumu do praxe a naopak pro přenos potřeb z praxe k vědeckému zkoumání.



4. VÝZKUMNÉ ZÁMĚRY

4.1. VÝZKUMNÝ ZÁMĚR 1 POINT-OF-CARE TESTY U PŘEDČASNÉHO PORODU: INTRAAMNIÁLNÍ KOMPLIKACE

4.1.1. Abstrakt

Předčasný porod, tj. porod před dokončeným 37. týdnem těhotenství, je až v jedné třetině případů komplikován přítomností bakterií v plodové vodě, tzv. mikrobiální invazí do amniální dutiny a/nebo zánětem plodové vody, tzv. intraamniálním zánětem. Přítomnost těchto většinou subklinicky probíhajících komplikací je spojena s vysokým rizikem rozvoje mateřské a/nebo fetální zánětlivé odpovědi, jakož i s horšími perinatologickými výsledky. Včasná detekce těchto závažných zánětlivých komplikací předčasného porodu představuje zásadní předpoklad optimalizace a individualizace terapeutického managementu této těhotenské komplikace s cílem zlepšit perinatologické výsledky. Tento výzkumný záměr má tyto hlavní cíle: i) vyvinout point-of-care test k detekci intraamniálního zánětu; ii) vyvinout point-of-care test k detekci mikrobiální invaze do amniální dutiny; iii) zavést animální model intraamniálního zánětu a mikrobiální invaze do amniální dutiny; iv) ověřit point-of-care testy na invazivně odebraných vzorcích (plodová voda) od pacientek s předčasným porodem; v) ověřit point-of-care test na intraamniální zánět na neinvazivně odebraných vzorcích (vaginální tekutina) od pacientek s předčasným porodem; a vi) charakterizovat možnosti neinvazivní identifikace přítomnosti intraamniálního zánětu a/nebo mikrobiální invaze do amniální dutiny u pacientek s předčasným porodem analýzou kondenzátu vydechovaného vzduchu.

4.1.2. Současný stav poznání

Předčasný porod je definovaný jako porod před dokončeným 37. týdnem těhotenství. Předčasný porod postihuje zhruba každé desáté těhotenství a je vedoucí příčinou úmrtí dětí v novorozeneckém věku a druhou nejčastější příčinou úmrtí dětí do věku pěti let. Při současné natalitě v České republice pohybující se kolem 111 000 porodů ročně, předčasným porodem skončí cca 11 000 těhotenství. Předčasný porod se dělí na dvě základní složky. Na iatrogenní předčasný porod, vyvolaný buď z mateřské (např. předčasné odloučení placenty, preeklampsie) či fetální příčiny (např. hrozící hypoxie plodu, fetální růstová restrikce plodu). Tento je zodpovědný za jednu třetinu všech předčasných porodů. Zbývající dvě třetiny reprezentuje spontánní předčasný porod. Ten je možno rozdělit na předčasný porod se zachovalým vakem blan (prezentující se nástupem pravidelné děložní činnosti vedoucím ke změnám na děložní čípku) a předčasný odtok plodové vody (porušení plodových obalů a odtok plodové vody bez nástupu pravidelné děložní aktivity). Oba dva fenotypy spontánního předčasného porodu mohou být komplikované přítomností bakterií v plodové vodě (mikrobiální invaze do amniální dutiny), zánětem v plodové vodě (intraamniální zánět) a zánětem v placentě.

Jelikož amniální dutina je za fyziologických podmínek považována za sterilní, průkaz mikrobiální invaze do amniální dutiny je považován za patologický nález, komplikující až jednu třetinu všech předčasných porodů. Nejvýznamnější cestou invaze bakterií do plodové vody je jejich průnik z pochvy přes děložní hrdlo či z choriodeciduálního prostoru. Nejčastějšími prokazovanými původci mikrobiální invaze do amniální dutiny jsou tzv. genitální mykoplazmata (*Ureaplasma parvum*, *Ureaplasma urealyticum* a *Mycoplasma hominis*). Přítomnost bakterií v plodové vodě je rozpoznána receptory pro nebezpečné vzory umístěnými zejména v amniálním epitelu plodových obalů. Jejich aktivace spouští produkci pro- a protizánětlivých mediátorů. Tím dochází k elevaci jejich hladin v plodové vodě a rozvoji patologického stavu, který je označován jako intraamniální zánět. Ten je následován chemoatrakcí neutrofilů a dalších



imunokompetentních buněk ze stěny dělohy či mateřské cirkulace neutrofilů do placenty a plodových obalů. Dochází k akutnímu rozvoji zánětu placenty a plodových obalů, tzv. histologické chorioamnionitidy.

Přítomnost intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací je jednoznačně spojena s nepříznivými perinatálními výsledky v důsledku kratšího intervalu od rozvoje příznaků k předčasnému porodu, tedy nižšímu gestačnímu stáří porodu, jakož i zvýšenému riziku rozvoje časně novorozenecké sepsy. Recentní publikace jednoznačně ukazují, že konzervativní postup v případě intraamniálních komplikací je spojen s nejhoršími perinatálními výsledky. Bohužel postup při léčbě předčasného porodu je v současné době uniformní a přítomnost těchto subklinických komplikací není brána v potaz. Hlavním důvodem je fakt, že intraamniální zánětlivé a infekční komplikace probíhají ve většině případů subklinicky a možnost jejich včasného odhalení vyšetřením z krve těhotné ženy je velmi limitovaná až téměř nemožná.

Zlatým standardem detekce intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací je vyšetření plodové vody odebrané provedením transabdominální amniocentézy. Přítomnost intraamniálního zánětu je stanovována vyšetřením hladin glukózy, laktátu a/nebo interleukinu-6 v plodové vodě. Jedná se však o markery nespecifické, které mají limitovanou senzitivitu a specifitu. Průkaz mikrobiální invaze do amniální dutiny se většinou provádí aerobní a anerobní kultivací. Vzhledem k tomu, že většina bakterií nacházejících se v plodové vodě je obtížně kultivovatelná či nekultivovatelná, je nezbytné používat k diagnostice mikrobiální invaze do amniální dutiny nekultivačních metod založených na průkazu 16S rRNA genu v plodové vodě a jeho následné sekvenaci. I přes relativní dostupnost, a to i finanční, jsou tyto metody stále časově náročné.

Recentní proteomické studie plodové vody odhalily řadu slibných specifických proteinových ukazatelů, jejichž hladiny v plodové vodě jsou u intraamniálních zánětlivých komplikací změněné. Výzkumný tým žadatele v minulosti publikoval výsledky svých proteomických studií z plodových vod od pacientek s předčasným porodem se zaměřením na identifikaci specifických proteinových ukazatelů intraamniálních zánětlivých komplikací. Některé slibné proteinové ukazatele v plodové vodě byly také týmem žadatele technicky validovány a v jednom případě i replikovány na nové kohortě pacientek.

Z klinického pohledu je nezbytné, aby stanovení intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací proběhlo co nejdříve po přijetí pacientky. Stanovení intraamniálního zánětu a mikrobiální invaze do amniální dutiny musí být optimálně rychlé, levné a nejlépe proveditelné u lůžka těhotné ženy. Jedině tak je umožněn individualizovaný diagnosticko-terapeutický management, jehož cílem je stratifikovat ženy s předčasným porodem na ty, kde je předčasný porod komplikovaný intraamniálními zánětlivými a infekčními komplikacemi a na ženy bez těchto patologií. Léčba předčasného porodu u obou skupin pacientek pak může optimálně probíhat zcela odlišně, jakož i neonatologická péče o novorozence z těchto gravidit.

Důležitou cestou usnadňující individualizovaný přístup k léčbě předčasného porodu je vývoj point-of-care testů pro stanovení intraamniálního zánětu a mikrobiální invaze do amniální dutiny. Prvním krokem je vývoj point-of-care testů, které analyzují vzorky invazivně odebrané plodové vody pomocí transabdominální amniocentézy. Tato analýza jistě poskytne nej přesnější výsledky. Nicméně u pacientek s předčasným odtokem plodové vody, je odběr plodové vody velmi obtížným výkonem pro často její velmi limitované množství v amniální dutině. Na druhé straně u těchto žen je možné vzorek plodové vody odebrat neinvazivně, ze zadní poševní klenby při vyšetření v zrcadlech. Využití těchto neinvazivních vzorků rozšíří

použití point-of-care testů i na pracovištích či ambulancích, které nedisponují možností odběru plodové vody transabdominální aminocentézou.

4.1.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu

Výzkumný tým z Fakultní nemocnice Hradec Králové se od roku 2008 systematicky věnuje výzkumu v oblasti předčasného porodu. Hlavní oblastí výzkumu týmu řešitele je problematika intraamniálních komplikací u pacientek s předčasným odtokem plodové vody. V této oblasti výzkumu patří mezi nejproduktivnější týmy, nejen v evropském kontextu. Výzkumný tým řešitele v minulých letech charakterizoval proteinové složení plodové vody s ohledem na přítomnost intraamniálních komplikací u těhotných žen s oběma fenotypy předčasného porodu. Tým taktéž charakterizoval mikrobiální kompozici plodové vody u pacientek s předčasným odtokem plodové vody komplikovaným přítomností mikrobiální invaze do amniální dutiny využitím kultivačních a nekultivačních technik (specifické PCR na genitální mykoplasmata a nespecifické PCR na stanovení 16S rRNA genu). Řešení tohoto výzkumného záměru plně a plynule navazuje na dosažené výsledky, jakož i úspěšně vyřešené grantové projekty GAČR, IGA, a MŠMT.

Partnerský výzkumný tým Lékařské fakulty v Hradci Králové má dlouhodobé zkušenosti s animálními modely. Na tyto zkušenosti se naváže při vytvoření animálního modelu intraamniálního zánětu.

4.1.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky

Tento výzkumný záměr je složen ze šesti základních výzkumných cílů:

4.1. Vývoj point-of-care testu k detekci intraamniálního zánětu.

4.2. Vývoj point-of-care testu k detekci mikrobiální invaze do amniální dutiny

4.3. Zavedení animálního modelu intraamniálního zánětu a mikrobiální invaze do amniální dutiny.

4.4. Ověření point-of-care testů na invazivně odebraných vzorcích (plodová voda) od pacientek s předčasným porodem.

4.5. Ověření point-of-care testu na intraamniální zánět na neinvazivně odebraných vzorcích (vaginální tekutina) od pacientek s předčasným porodem.

4.6 Charakterizování možnosti neinvazivní identifikace intraamniálního zánětu a/nebo mikrobiální invaze do amniální dutiny u pacientek s předčasným porodem analýzou kondenzátu vydechovaného vzduchu.

ad 4.1.

Ze seznamů kandidátních proteinů v plodové vodě, které byly hlavními výstupy předchozích komparativních proteomických studií plodové vody u pacientek s předčasným porodem provedených týmem žadatele, bude vybrána optimální kombinace kandidátních proteinů. Tyto proteiny či jejich kombinace budou použity k vývoji point-of-care testu založeného na heterogenní magnetické imunoanalýze využívající jako signál-generující značku enzym či nanočástice umožňující elektrochemickou detekční koncovku. Uspořádání celého systému testu bude miniaturizováno pro nízkou spotřebu vzorku a reagenta.

ad 4.2.



Z databáze předcházejících výsledků výzkumného týmu žadatele stran stanovení mikrobiální invaze do amniální dutiny u téměř 700 pacientek s předčasným odtokem plodové vody bude vytvořen panel bakteriální rodů, které byly zodpovědné alespoň za devadesát procent všech mikrobiálních nálezů v plodové vodě u pacientek s předčasným odtokem plodové vody. Tento panel bude podkladem k vývoji dvou in-house multiplexu PCR (každý pro 4 bakteriální rody), které budou následně testovány na klinických vzorcích plodových od pacientek s předčasným odtokem plodové vody.

ad 4.3.

Bude vytvořen animální model (laboratorní potkan) intraamniálního zánětu pro další výzkumu patofyziologických procesů spjatých s touto komplikací těhotenské komplikace. Pod ultrazvukovou kontrolou budou transabdominální aminocentézou aplikovány povrchové proteiny bakterií (lipopolysacharid, peptidoglykan) a teplem inaktivovaná genitální mykoplazmata do amniálních dutin dělohy gravidní samice potkana. S časovým odstupem bude opět transabdominální aminocentézou odebrán vzorek plodové vody, který bude sloužit ke stanovení intenzity intraamniální zánětlivé odpovědi, jakož i k optimalizaci vyvíjených metod.

ad 4.4

Od pacientek s předčasným porodem mezi 24. a 37. týdnem těhotenství budou transabdominální aminocentézou pod ultrazvukovou kontrolou odebrány vzorky plodové vody. V těchto vzorcích bude konvenčními metodami vyloučena či potvrzena mikrobiální invaze do amniální dutiny a/nebo přítomnost intraamniálního zánětu. Tyto vzorky budou poté sloužit k testování a optimalizaci testovaných metod. Získaná data budou sloužit k ověření použitelnosti dané metodiky pro rutinní analýzu.

ad. 4.5

Od pacientek s předčasným porodem mezi 24. a 37. týdnem těhotenství budou při vyšetření v zrcadlech získány neinvazivně vzorky vaginální tekutiny ze zadní poševní klenby. Transabdominální aminocentézou budou získány vzorky plodové vody. Ve vzorcích plodové vody bude konvenčními metodami vyloučena či potvrzena mikrobiální invaze do amniální dutiny a/nebo přítomnost intraamniálního zánětu. Pacientky budou dle toho oklasifikovány a rozděleny do skupin. Následně bude provedena analýza vaginálních vzorků pomocí testované metody. Získaná data budou sloužit k ověření použitelnosti dané metodiky pro rutinní analýzu.

ad. 4.6

U pacientek zařazených do cíle 4.4. a 4.5. bude proveden odběr vzorku kondenzátu vydechovaného vzduchu. Vzorky budou zamrazeny a uloženy v mrazicím boxu při -80C až do analýzy. Těhotné ženy budou dle přítomnosti či nepřítomnosti mikrobiální invaze do amniální dutiny a intraamniálního zánětu rozděleny do čtyř skupin: i) mikroby-indukovaný intraamniální zánět (přítomna mikrobiální invaze do amniální dutiny a intraamniální zánět), ii) sterilní intraamniální zánět (přítomen jen intraamniální zánět), iii) kolonizace (přítomna jen mikrobiální invaze do amniální dutiny); iv) negativní (nepřítomna mikrobiální invaze do amniální dutiny a intraamniální zánět). Po sesbírání dostatečného počtu v každé skupině (minimálně 20) bude provedena analýza kondenzátu pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie či imunologickými protilátkovými metodami. Výsledky budou vyhodnoceny s ohledem na přítomnost a nepřítomnost intraamniálního zánětu a/nebo mikrobiální invaze do amniální dutiny.



4.1.5. Princip vyvíjeného zařízení

Vývoj magnetického imunosenzoru bude směřovat ke konstrukci citlivého zařízení pro kvantifikaci jednoho nebo více biomarkerů, využívající kombinace specifické afinitní reakce mezi protilátkou a antigenem (stanovovaný biomarker) s citlivou elektrochemickou detekcí. V dnešní době jsou elektrochemické imunosenzory významné z pohledu možné detekce řady biomarkerů zejména pro analýzu reálných vzorků a reprezentují atraktivní a cenově dostupná zařízení s vynikajícími analytickými parametry. Tyto techniky jsou, ve srovnání s optickými metodami, levnější, rychlejší, snad automatizovatelné a využitelné v širokém spektru aplikací. Vzhledem ke značné heterogenitě biologického materiálu a nízké koncentraci stanovovaných látek je nezbytné se zaměřit na optimalizaci jednotlivých kroků, zejména na zajištění vysoké účinnosti afinitní izolace stanovované látky a amplifikaci elektrochemického signálu volbou vysoce citlivých signál generujících značek (enzymy, nanočástice, kvantové tečky, zlaté nanočástice, příp. jejich kombinace).

Naše strategie (popsaná na schématu 1) sestává z účinného zakoncentrování sledovaných biomolekul z komplexní biologické matrice pomocí afinitní interakce mezi stanovovaným antigenem a specifickými protilátkami, které jsou navázány na povrchu superparamagnetických částic. Sekundární protilátky kovalentně spojené s kvantovými tečkami (QDs) z různých materiálů (Zn, Cd, Pb) nebo zlatými nanočásticemi afinitně navázané na vytvořený imunokomplex poté generují elektrochemický signál, který je úměrný koncentraci stanovovaného analytu ve vzorku. Navíc, rozdíl v materiálu, ze kterého jsou připravené kvantové tečky a zlaté nanočástice využívané pro značení protilátek umožňuje simultánní detekci více biomarkerů v rámci jedné analýzy. Vyhodnocení je založené na monitorování hodnoty proudové odezvy při potenciálu charakteristickém pro každý kovový iont a tudíž i biomarker, pro který byly kvantové, obsahující daný kov, použity. Použití tohoto uspořádání předpokládá dosažení limitů detekce pro jednotlivé biomarkery řádově na hladinách ng-pg/ml.

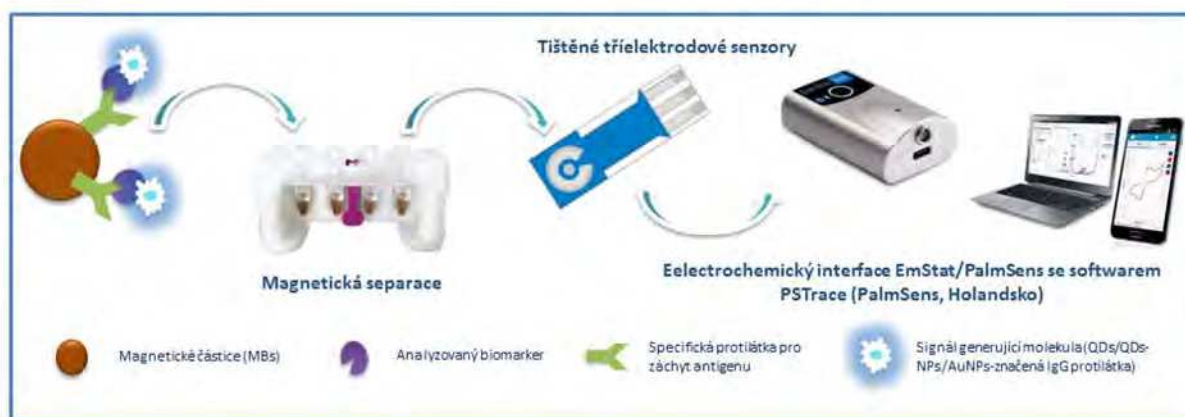


Schéma 1: Princip a uspořádání vyvíjeného elektrochemického magneto-imunosenzoru pro detekci vybraných biomarkerů.

Koncepce a metodika

Výběr vhodných magnetických částic z pohledu jejich velikosti, porosity a povrchových funkčních skupin dostupných pro jejich biofunkcionalizaci protilátkami

Charakterizace a testování kvality systému vybraných biomarkerů (antigen) a specifických protilátek. Ověření jejich specifity a afinity.

Příprava specifických imunosorbentů pro záchyt antigen založených na imobilizaci protilátek na povrch vybraných magnetických částic. Metoda imobilizace závisí na typu nosiče, aktivační metodě a

principu vazby. Proteiny mají obvykle ve své struktuře několik potenciálních funkčních skupin vhodných pro imobilizaci (aminové, karboxylové, sulfhydrylové apod.). Protilátky budou vázány v definované orientaci, a to s cílem zachovat přístupná vazebná místa protilátky, dosáhnout vysoké skladovací a operační stability, s minimální nespecifickou sorpcí protein a tím minimalizací kontaminace sledovaného antigen. Neorientovaná vazba protilátek, přes amino- nebo karboxylové skupiny, bude porovnána s orientovanou vazbou přes glykosylovanou část protilátky.

Validace bioafinitního nosiče pro účinný a selektivní záchyt biomarkerů, optimalizace reakčních podmínek

Výběr vhodných kvantových teček (QDs) typu „core-“, nebo „core-shell“ tvořených různými kovovými ionty a jejich využití pro značení vybraných protilátek. Jako další typ značky budou testovány zlaté nanočástice. Příprava sekundárních protilátek konjugovaných s kvantovými tečkami z různých materiálů nebo zlatými nanočásticemi, které jsou využívány jako detekční molekula.

Výběr miniaturizovaných tištěných tříelektrodových senzorů z pohledu materiálu pracovní elektrody v závislosti na použité značce protilátek. Optimalizace podmínek elektrochemické detekce pro dosažení dostatečného signálu. Ověření analytických parametrů rozpouštěcí analýzy jako detekční techniky pro kvantifikaci QDs a zlatých nanočástic. Výběr nejvhodnějšího činidla pro rozpuštění QDs a zlatých nanočástic jako krok přípravy vzorku pro vlastní analýzu, nastavení optimálního času rozpouštění, depozičního času a potenciálu pro dosažení vysokých proudových hodnot.

Sestavení kompletního magneto-imunosenzoru pro detekci biomarkerů; optimalizace tvorby imunokomplexu, reakčního prostředí, doby analýzy. Validace vyvinutého elektrochemického imunosenzoru s použitím reálných biologických vzorků a ověření analytických parametrů daného systému.

Realizace cílů 4.1., 4.2., 4.4. – 4.6. bude provedena týmem žadatele projektu. Cíl 4.3. bude zajištěn a proveden partnerem projektu (Lékařská fakulta Hradec Králové). Realizace cílů výzkumného záměru „point-of-care testy u předčasného porodu: intraamniální komplikace“ umožní rychlou a přesnou diagnostiku intraamniální zánětlivých a infekčních komplikací předčasného porodu a tím zajistí individualizovaný management této závažné těhotenské patologie.

Zlepšení péče o pacientky s předčasným porodem povede ke zlepšení perinatálních výsledků dětí z předčasných porodů, zejména ke snížení perinatální morbidita a mortality díky cílené a specifické terapii. Navíc dojde ke snížení nákladů na zdravotní péči o předčasně narozené děti.

Tým žadatele patří mezi klinická pracoviště s velmi dobře propracovaným a funkčním systémem odběru vzorků plodových vod a vaginální tekutiny, a také s identifikací přítomnosti mikrobiální invaze do amniální dutiny. FN HK patří v této problematice mezi přední evropská pracoviště. Tento fakt spolu s výsledky předcházejících studií týmu žadatele a jeho enormním zkušenostem ve výzkumu v oblasti této problematiky dává velký předpoklad dosažení výsledků přinejmenším srovnatelných s výsledky jiných zahraničních institucí.

Výzkumný tým: (pracovní kapacity jsou uvedeny souhrnně v kapitole 4.10 Výzkumný tým)

Vedoucí pracovník: [REDACTED]

Klíčový pracovník: [REDACTED]

[REDACTED]

Excelentní pracovník: [REDACTED]



Pracovníci:

[Redacted list of names]

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 02 11 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	3
Indikátor 2 02 16 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	2
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	2 nově vyvinuté a validované point-of-care testy 1 Animální model

4.2. VÝZKUMNÝ ZÁMĚR 2 - POINT-OF-CARE TESTY U PŘEDČASNÉHO PORODU: MATEŘSKÉ A FETÁLNÍ KOMPLIKACE

4.2.1. Abstrakt

Předčasný porod s intraamniálními zánětlivými komplikacemi může být spojen s rozvojem systémové mateřské a fetální zánětlivé odpovědi. Rozvoje těchto stavů představují nejtěžší a nejzávažnější stádia intraamniální zánětlivé a infekční komplikace předčasného porodu. Systémová mateřská zánětlivá odpověď, tzv. klinická chorioamnionitida, je již spojena s rozvojem klinické symptomatologie (horečka, tachykardie matky a plodu, bolestivá děloha, výtok z pochvy). Tato situace představuje nejtěžší a



nejzávažnější stádium intraamniální zánětlivé a infekční komplikace předčasného porodu, které i v dnešní době může vést k úmrtí matky. Její rozpoznání až na podkladě rozvinutých klinických symptomů je příliš pozdní a může mít fatální následky pro plod i matku. Laboratorní ukazatele z mateřské krve k její predikci trpí nízkou senzitivitou a specifitou. Odhalení počínajícího rozvoje klinické chorioamnionitidy na podkladě identifikace subklinicky probíhajících změn fyziologických funkcí matky a plodu umožní včasnou a cílenou intervenci.

Tento výzkumný záměr má tyto hlavní cíle: i) vývoj a testování point-of-care testů rozvoje klinické chorioamnionitidy na podkladě analýzy pohybové aktivity plodu a změn fyziologických funkcí matky a plodu pomocí neinvazivních senzorů monitorujících mikropohyby těla těhotné ženy a/nebo pulzní vlnu v těle těhotné ženy; ii) zhodnocení diagnostického potenciálu opakovaného stanovení neopterinu v moči v časně detekci rozvoje klinické chorioamnionitidy.

4.2.2. Současný stav poznání

Přítomnost mikrobiální invaze do amniální dutiny u pacientek se symptomy předčasného porodu vede k rozvoji intraamniální zánětlivé odpovědi, charakterizované vysokými hladinami pro- a protizánětlivých mediátorů v plodové vodě. Není-li včas učiněn pokus o její léčbu, či těhotenství není ukončeno, dojde k invazi bakterií do plodu. Mikroorganismy mohou pronikat do plodu cestou respiračního traktu (plodovou vodou vyplňující tracheobronchiální strom), trávicího traktu (polykání plodové vody), kůží, spojivky a přes uši. Bakterie proniklé do plodu aktivují jeho imunitní systém a dochází k rozvoji syndromu fetální zánětlivé odpovědi. Ten je charakterizován vysokou hladinou interleukinu-6 v krvi plodu a ovlivněním funkce většiny orgánů plodu. Bakterie také mohou pronikat skrze děložní stěnu do mateřského organismu, kde způsobují aktivaci jejího imunitního systému s následným rozvojem mateřské systémové zánětlivé odpovědi.

Tento stav představuje pozdní, ale nejzávažnější stádium intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací předčasného porodu. Toto stádium, nazývané klinická chorioamnionitida, se již projevuje klinickou symptomatologií. Dochází k vzestupu tělesné teploty, tachykardii matky a plodu, elevaci hladin leukocytů či C-reaktivního proteinu v krvi matky, děloha je dráždivá a bolestivá a těhotná žena má zápachající výtok z pochvy. Pokud se vyjme zvýšení teploty jako jedno ze základních kritérií klinické chorioamnionitidy, dochází k vzestupu senzitivity v predikci rozvoje časně novorozenecké sepse u předčasných porodů mezi 24. a 34. týdnem těhotenství. Klinická chorioamnionitida představuje velmi závažnou komplikaci s vysokým rizikem neonatální a mateřské morbidit (závažně probíhající časná novorozenecká sepsa, zánět dělohy, nutnost odstranění dělohy po porodu) jakož i mortality.

Rozvoj klinické chorioamnionitidy u pacientek se spontánním předčasným porodem se zachovalým vakem blan je spojen s pravidelnou děložní aktivitou, nereagující na tokolytickou terapii, vedoucí k porodu. Situace je však komplikovaná u pacientek s předčasným odtokem plodové vody, u kterých je zvolen konzervativní management s cílem odsunout porod do co nejvyššího gestačního stáří s cílem snížit gestačním stářím podmíněnou neonatální morbiditu. V těchto případech může dojít k rozvoji klinické chorioamnionitidy i po latenci (doba od předčasného odtoku plodové vody k porodu) trvající řadu týdnů. Hlavní příčinou je sekundární ascenze bakterií z pochvy či rekta přes děložní hrdlo do amniální dutiny. Nejzávažnějším případem je sekundární kolonizace amniální dutiny *Escherichia coli*, která způsobuje dramaticky probíhající klinické chorioamnionitidy s rozvojem velmi závažné časně novorozenecké sepse po porodu a endomyometritidy. Bohužel tyto stavy probíhají velmi fudroyantně a symptomy typické pro klinickou chorioamnionitidu se projeví až po porodu.



Jedinou možností predikce rozvoje klinické chorioamnionitidy je v současné době pravidelná monitorace vitálních funkcí těhotné ženy (teplota, počet pulzů, krevní tlak) a longitudinální vyšetřování hladiny leukocytů a C-reaktivního proteinu v mateřské krvi. Bohužel tyto přístupy trpí limitovanou senzitivitou a specificitou a jejich klinická využitelnost je limitovaná. Neinvazivního včasného odhalení rozvíjející se klinické chorioamnionitidy je esenciální potřebou pro současnou perinatologii, neboť by umožnilo včasný a cílený terapeutický zásah. Neinvazivní point-of-care test upozorňující na subklinický rozvoj klinické chorioamnionitidy by byl využitelný v nemocničních zařízeních, v ambulantní sféře, ale také v domácím prostředí. Na rozdíl od České republiky, nejsou pacientky s předčasným odtokem plodové vody v některých zemích hospitalizovány a jsou sledovány ambulantně.

4.2.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu

Výzkumný tým žadatele se od roku 2008 systematicky věnuje výzkumu v oblasti předčasného porodu. Hlavní oblastí zájmu výzkumu týmu žadatele je problematika intraamniálních komplikací u pacientek s předčasným odtokem plodové vody. V této oblasti výzkumu patří mezi nejvýznamnější a nejproduktivnější týmy v rámci Evropy. Výzkumný tým žadatele má dlouhodobé zkušenosti s problematikou neinvazivní detekce (ultrazvukové vyšetření, vaginální a cervikálních tekutin) intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací s rizikem rozvoje fetální a mateřské systémové zánětlivé odpovědi. Řešení tohoto výzkumného cíle bude logicky navazovat na předcházející úspěšně vyřešené grantové projekty GAČR, IGA, MŠMT.

Partnerský výzkumný tým z Univerzity Hradec Králové má velmi rozsáhlé zkušenosti s vývojem senzorů, které dokáží neinvazivně monitorovat vitální funkce pacientů na podkladě monitorace mikropohybů lidského těla či pulzní vlny piezoelektrickými senzory.

4.2.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky

Tento výzkumný záměr je složen ze dvou základních výzkumných cílů:

4.1. vývoj a testování point-of-care testu na podkladě analýzy informací z neinvazivních senzorů monitorujících mikropohyby těla těhotné ženy a/nebo pulzní vlnu v těle těhotné ženy k predikci rozvoje klinické chorioamnionitidy.

4.2. zhodnocení diagnostického potenciálu opakovaného stanovení neopterinu v moči v časně detekci rozvoje klinické chorioamnionitidy.

Ad 4.1.

Pro účely výzkumu budou vyvinuty speciální vysoce citlivé senzory snímající derivaci zrychlení měřeného subjektu. Tyto senzory budou umístěny pod měřenou osobu a budou zaznamenávat drobné otřesy lidského těla vyvolané hemodynamikou, tedy mechanickými pohyby srdce a krve ve velkých tepnách. Senzory dále budou přes AD převodník propojeny s výpočetní jednotkou, která bude data zaznamenávat a která budou dále v počítači zpracována. Na naměřené signály je možné nahlížet jako na vícerozměrné časové řady, s jejichž zpracováním má tým partnera bohaté zkušenosti. Jedním z cílů projektu bude vyvinout a ověřit novou metodu zpracování dat založenou na moderních matematických poznatcích z oblasti diferenciální geometrie. S pomocí této metody bude možné extrahovat relevantní informace o kardiovaskulární dynamice i ze silně zašuměného signálu, kde šumem rozumíme zejména mechanické rušení v okolí. Získané informace budou sloužit jako podklad pro nový model kardiovaskulárního systému, pomocí kterého bude možné naprogramovat výpočetní jednotku, aby kontinuálně sledovala relevantní fyziologické parametry matky a plodu, jako je dechová a tepová frekvence pacientky, tepová frekvence plodu

22 / 77



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



a pohyblivost plodu. Toto vše navíc zcela neinvazivně a bez nutnosti přímého kontaktu senzorů s pacientkou. Do řešení tohoto cíle projektu budou zařazeny ženy s předčasným odtokem plodové s potvrzenými a vyloučenými intraamniálními zánětlivými a infekčními komplikacemi.

Ad. 4.2.

Tato část projektu bude mít dvě fáze. První fáze projektu bude sloužit k potvrzení hypotézy, že pacientky s intraamniálními zánětlivými a infekčními komplikacemi mají vyšší hladiny neopterinu v ranní moči než pacientky bez intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací. K této fázi projektu budou použity vzorky moči od 20 těhotných žen s prokázanou intraamniální zánětlivou či infekční komplikací (přítomna mikrobiální invaze do amniální dutiny a/nebo hladina interleukinu-6 v plodové vodě ≥ 745 pg/mL) a vzorky moči od 20 těhotných žen s vyloučenou intraamniální zánětlivou komplikací (nepřítomna mikrobiální invaze do amniální dutiny a/nebo hladina interleukinu-6 v plodové vodě < 745 pg/mL) se shodným gestačním stářím jako budou mít ženy z první skupiny. Bude-li potvrzena hypotéza, že těhotné ženy s intraamniální zánětlivou a infekčními komplikacemi mají rozdílné hladiny neopterinu v moči než těhotné ženy bez těchto komplikací, bude pokračováno druhou částí projektu. Do té budou zařazeny ženy s předčasným odtokem plodové vody, u kterých bude postupováno konzervativně (tj. těhotné s vyloučenou intraamniální zánětlivou či infekční komplikací po 28. týdnu těhotenství a všechny pacientky s předčasným odtokem plodové vody mezi gestačním stářím 24+0 až 27+6 týdnů). U těchto těhotných se bude ve 24 hodinových intervalech stanovat hladina neopterinu v moči až do porodu. Hladiny neopterinu v moči budou vyhodnoceny ve vztahu k následujícím klinickým situacím: rozvoj subklinicky probíhajících intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací (přítomnost mikrobiální invaze do amniální dutiny a/nebo vzestup hladiny interleukinu-6 nad 744 pg/mL a při kontrolním vyšetření plodové vody u těhotných se vstupně vyloučenou intraamniální a infekční zánětlivou komplikací), rozvoj klinické chorioamnionitidy, nástup pravidelné děložní aktivity vedoucí k porodu.

Realizace cílů 4.2. bude provedena týmem žadatele projektů. Cíl 4.1. bude zajištěn a proveden partnerem projektu (Univerzita Hradec Králové) ve spolupráci s týmem žadatele projektu. Realizace cílů výzkumného záměru „point-of-care testy u předčasného porodu: mateřské a fetální komplikace“ umožní včasnou diagnostiku nejzávažnější zánětlivé komplikace předčasného porodu, který umožní včasnou a cílenou intervenci. Vzhledem k tomu, že vyvinutý point-of-care test bude schopen monitorovat pohybovou aktivitu plodu, předpokládáme jeho mnohem širší využití než jen u pacientek s předčasným porodem. Tento test by měl být využitelný k monitoraci pohybové aktivity, která odráží stav plodu, u těhotných žen s plody s růstovou retardací na podkladě placentární insuficience, jakož i u těhotných žen se zatíženou porodnickou anamnézou (např. nitroděložní úmrtí plodu v předcházející graviditě).

Hlavním a nejdůležitějším dopadem řešení tohoto výzkumného záměru je snížení neonatální a mateřské morbidit. Sekundárním přínosem je snížení nákladů na zdravotní péči o předčasně narozené děti a rodičku.

Tým žadatele patří mezi pracoviště s precizně propracovaným systémem identifikace a klasifikace intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací u předčasných porodů. Tým partnera projektu má velké zkušenosti s vývojem senzorů pro distanční neinvazivní monitorování vitálních funkcí, jakož i s komercializací těchto výsledků. Vzájemná spolupráce těchto týmů skýtá předpoklad úspěšného dokončení tohoto výzkumného záměru a dosažení výsledků, které budou mít potenciál využití v tuzemsku i v zahraničí.

Výzkumný tým: (pracovní kapacity uvedeny souhrnně uvedeny v kapitole 4.10 Výzkumný tým)

Vedoucí pracovník: [REDACTED]



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



Klíčový pracovník: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Excelentní pracovník: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Pracovník: [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 02 11 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	3
Indikátor 2 02 16 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	1
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	Nově vyvinutá a ověřená metoda zpracování dat

4.3. VÝZKUMNÝ ZÁMĚR 3 - VAGINÁLNÍ MIKROBIOM A PŘEDČASNÝ POROD

4.3.1. Abstrakt

Spontánní předčasný porod je multifaktoriální onemocnění s rozdílnými patofyziologickými mechanismy vedoucími buď k nástupu pravidelné děložní činnosti a změnám na děložním hrdle nebo k předčasnému odtoku plodové vody. Asymptomatické ženy s krátkým děložním hrdlem či s anamnézou předčasného porodu či pozdního potratu představují skupinu žen s nejvyšším rizikem předčasného porodu.

Recentní studie ukazují na jasný vztah mezi přítomností určitých bakteriálních druhů v pochvě a rizikem předčasného porodu či rizikem rozvoje intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací u pacientek s předčasným porodem. Dominantní přítomnost *Lactobacillus iners* v pochvě zvyšuje riziko, naopak přítomnost *Lactobacillus crispatus* snižuje riziko předčasného porodu.

Tento výzkumný záměr má tyto hlavní cíle: i) vyvinout specifický in-house PCR na stanovení dominantní přítomnosti *Lactobacillus iners* v pochvě; ii) charakterizovat diagnostický potenciál stanovení *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus* a *Gardnerella vaginalis* jako dominantních bakterií v pochvě u



žen se sonograficky krátkým hrdlem k predikci rizika spontánního předčasného porodu; iii) charakterizovat diagnostický potenciál stanovení *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus* a *Gardnerella vaginalis* jako dominantních bakterií v pochvě u žen s předčasným porodem či po potratu ve druhém trimestru gravidity k predikci rizika spontánního předčasného porodu.

4.3.2. Současný stav poznání

Vaginální mikrobiom u zdravé ženy je tvořen především laktobacily, které hrají zásadní roli v ochraně ženy před genitálními infekcemi. Nedostatek laktobacilové flóry v pochvě významně narušuje mikrobiální rovnováhu v tomto kompartmentu a často vede poševní k dysmikrobii jako je bakteriální vaginóza. Ta je spojována s kvalitativním a kvantitativním posunem od normálně se vyskytujících laktobacilů v pochvě ke smíšené bakteriální mikroflóře, kde dominují anaerobní bakterie. Majorita bakterií zodpovědná za rozvoj mikrobiální invaze do amniální dutiny pochází z pochvy či z prostoru mezi děložní stěnou a plodovými obaly (tzv. choriodeciduální prostor). Do vyšších částí genitálního traktu a následně do plodové vody pronikají skrze cervikální bariéru a plodové obaly.

Rychlý vývoj nekultivačních technik na podkladě stanovení a sekvenace 16S rRNA genu umožnil získání nových informací o složení normální a abnormální mikroflóry pochvy. Na podkladě nekultivačních technik bylo charakterizováno šest základních komunitních typů poševního prostředí. Ve čtyřech dominují laktobacily (*Lactobacillus crispatus* – typ I, *Lactobacillus gasseri* – typ II, *Lactobacillus iners* – typ III a *Lactobacillus jensenii* – typ V). Zbývající dva typy komunitních typů poševního prostředí jsou charakterizované smíšenou bakteriální flórou která je buď striktně anaerobní (typ – IV-A) nebo obsahuje bakterie typické pro bakteriální vaginózu (typ – IV-B). Komunitní typy poševního prostředí se liší mezi ženami a jsou bohaté na druhy. Poševní mikroflóra v těhotenství se liší od pochev netěhotných. Je více stabilní, dominují zejména laktobacilové komunitní typy poševního prostředí a typ IV-B je v těhotenství relativně vzácný.

Spontánní předčasný porod je multifaktoriální onemocnění s rozdílnými patofyziologickými mechanismy vedoucími k buď nástupu pravidelné děložní činnosti a změnám na děložním hrdle nebo předčasnému odtoku plodové vody. Bylo identifikováno mnoho různých rizikových faktorů předčasného porodu u asymptomatických žen. Nicméně, ženy s krátkým děložním hrdlem (děložní hrdlo kratší než 25 mm měřené transvaginální cervikometrií) či s anamnézou předčasného porodu či pozdního potratu představují skupiny žen s nejvyšším rizikem předčasného porodu. Identifikace těchto rizikových skupin těhotných umožňuje cílenou intervenci podáním progesteronu, či provedením cervikální cerkláže. Nicméně, terapie progesteronem redukuje výskyt předčasného porodu zhruba u 41% žen s krátkým děložním hrdlem a u 34% žen s anamnézou předčasného porodu či pozdního potratu. Recentní práce Kindingerové a kol. (Microbiome 2017) ukázala, že 67% těhotných žen s předčasným porodem v anamnéze porodivších před dokončeným 34. týdnem těhotenství měly v 16. týdnu gravidity v pochvě dominantní výskyt *Lactobacillus iners*. Pokud ženy s předčasným porodem v anamnéze měly děložní hrdlo kratší než 25 mm a současně dominantní přítomnost *Lactobacillus iners* v pochvě, porodily předčasně bez ohledu na intervenci (podání progesteronu).

Recentní práce týmu žadatele ukázala, že v populaci žen s předčasným odtokem plodové vody z Hradecko-pardubické aglomerace měly přítomné komunitní typy I, III, IV-A a IV-B. V populaci žen s touto těhotenskou patologií z Hradecko-pardubické aglomerace se nevyskytovaly komunitní poševní typy II (dominantní *Lactobacillus gasseri*) a V (dominantní *Lactobacillus jensenii*). Unikátním výsledkem práce týmu žadatele byl fakt, že ženy s předčasným odtokem plodové vody s dominantní přítomností *Lactobacillus crispatus* v pochvě neměly přítomné intraamniální zánětlivé a infekční komplikace.



4.3.3. Vazba na stávající výzkum žadatele

Výzkumný tým z Fakultní nemocnice Hradec Králové se od roku 2011 systematicky věnuje problematice výzkumu vztahu mikrobiomů lidského těla a předčasného porodu, resp. přítomnosti intraamniálních zánětlivých komplikací. Tým se věnuje převážně problematice vaginálního, cervikálního, orálního a rektálního kompartmentu. Tým žadatele má rozsáhlé zkušenosti s prováděním metodik sekvenace nové generace a jeho hodnocením, jakož i vývojem a zaváděním in-house metodik specifických PCR.

Řešení tohoto výzkumného záměru bude přímo navazovat a rozvíjet aktuálně řešený grant AZV, který se věnuje problematice vztahu mezi dominantní přítomností *Lactobacillus crispatus*, *Gardnerella vaginalis* a *Sneathia sanguinegens* v cervikální tekutině a přítomností mikroby-indukovaného intraamniálního zánětu u pacientek s předčasným odtokem plodové vody.

4.3.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky

Tento výzkumný záměr je složen ze tří základních výzkumných cílů:

4.1. Vývoj specifického in-house PCR k stanovení dominantní přítomnosti *Lactobacillus iners* v pochvě.

4.2. Charakterizace diagnostického potenciálu stanovení *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus* a *Gardnerella vaginalis* jako dominantní bakterie v pochvě u žen se sonograficky krátkým hrdlem k predikci rizika spontánního předčasného porodu.

4.3. Charakterizace diagnostického potenciálu stanovení *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus* a *Gardnerella vaginalis* jako dominantní bakterie v pochvě u žen s anamnézou předčasného porodu či potratu ve druhém trimestru gravidity.

ad 4.1. Pro stanovení dominantní přítomnosti *Lactobacillus crispatus* a *Gardnerella vaginalis* v pochvě budou využity specifické in-house PCR, jakož i diskriminační hodnoty, které byly na pracovišti žadatele vyvinuty a stanoveny v rámci řešení jiného grantového úkolu. Pro stanovení *Lactobacillus iners* ve vaginální tekutině bude vyvinuto specifické in-house PCR, ke kterému budou použity specifické primery a sondy z vybraných regionů genů *Lactobacillus iners*. Ke stanovení diskriminační hodnoty k určení jako dominantní *Lactobacillus iners* v pochvě budou použity již analyzované vzorky z naší biobanky, které byly zařazeny do komunitního poševního typu III (dominantní bakterie *Lactobacillus iners*). Nejnížší mikrobiální nálož *Lactobacillus iners* v těchto vzorcích bude považována jako diskriminační hodnota.

ad 4.2. Do řešení tohoto výzkumného cíle budou zahrnuty asymptomatické těhotné ženy s jednočetným těhotenstvím z Hradecko-pardubické aglomerace, u nichž bude v druhém trimestru gravidity zjištěn zkrácený děložní čípek (funkční délka hrdla < 25 mm měřená vaginální cervikometrií). Předpokládaný počet zahrnutých žen do řešení tohoto cíle projektu je zhruba 100 těhotných. U těchto žen bude co nejdříve po stanovení diagnózy krátkého děložního hrdla proveden odběr vaginální tekutiny standardizovanou metodou pomocí dakronové štětičky. Ze vzorku vaginální tekutiny bude extrahována DNA. Detekce přítomnosti *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus* a *Gardnerella vaginalis* DNA ve vzorku bude provedena pomocí in-house real-time PCR. Následně bude provedena relativní a absolutní kvantifikace mikrobiální nálože se stanovením dominance ve vaginální tekutině. Pacientky budou dále sledovány po zbytek gravidity v rizikové poradně Porodnické a gynekologické kliniky žadatele. Po porodu budou vyhledány a budou zaznamenána klinická data o průběhu jejich těhotenství a po porodu. Následně bude vyhodnocen vztah mezi dominantní přítomností jedné z vyšetřovaných bakterií ve vaginální tekutině a klinickými daty.



ad 4.3. Do řešení tohoto výzkumného cíle budou zahrnuty asymptomatické těhotné ženy s jednočetným těhotenstvím z Hradecko-pardubické aglomerace s anamnézou předčasného porodu či potratu ve druhém trimestru v minulé graviditě. Předpokládaný počet je zhruba 300 těhotných žen. U těchto žen bude mezi 16.-18. týdnem gravidity proveden odběr vaginální tekutiny standardizovanou metodou pomocí dakronové štětičky. Ze vzorku vaginální tekutiny bude extrahována DNA. Detekce přítomnosti *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus crispatus* a *Gardnerella vaginalis* DNA ve vzorku bude provedena pomocí in-house real-time PCR. Následně bude provedena relativní a absolutní kvantifikace mikrobiální nálože se stanovením dominance těchto bakterií ve vaginální tekutině. Pacientky budou dále sledovány po zbytek gravidity. Po porodu budou vyhledány a budou zaznamenána klinická data o průběhu těhotenství a po porodu. Následně bude vyhodnocen vztah mezi dominantní přítomností jedné z vyšetřovaných bakterií ve vaginální tekutině a klinickými daty.

Realizace cílů 4.1. – 4.3. bude provedena týmem žadatele projektu. Realizace cíle výzkumného záměru „vaginální mikrobiom a předčasný porod“ bude zaměřena na těhotné ženy z Hradecko-pardubické aglomerace s vysokým rizikem předčasného porodu. Výzkumný záměr by měl objasnit vztah mezi typem mikrobiomu v pochvě a rizikem předčasného porodu u asymptomatických rizikových pacientek. Očekáváme, že se podaří identifikovat skupiny žen s rizikovým těhotenstvím, které mají nízké či vysoké riziko předčasného porodu. Také že se podaří vyvinout rychlý a jednoduchý test, který bude využitelný k predikci rizika porodu u žen s rizikovým těhotenstvím.

Hlavním a nejdůležitějším dopadem řešení tohoto výzkumného záměru je snížení neonatální a mateřské morbidit v důsledku optimálně naplánované intervence. Sekundárním přínosem je snížení nákladů na zdravotní péči o předčasně narozené děti a rodičku.

Tým žadatele patří mezi centra, která se problematice vztahu mezi předčasným porodem a změnami mikrobiomu systematicky věnují. Výsledky týmu žadatele stran této problematiky byly prezentovány v prestižních zahraničních časopisech a jsou prezentovány formou zvaných přednášek na významných mezinárodních kongresech. Vzhledem k aktuálnosti této problematiky, zkušenostem týmu řešitele v této oblasti je možno očekávat výsledky, které jsou srovnatelné s výsledky prestižních zahraničních center.

Výzkumný tým

Vedoucí pracovník: [REDACTED]

Excelentní pracovník: [REDACTED]

Klíčový pracovník: [REDACTED]

Pracovníci: [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Výsledky a výstupy aktivity

Cílová hodnota
realizace projektu



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



Indikátor 2 02 11 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	3
Indikátor 2 02 16 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	1
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	Nově vyvinutý specifický in-house PCR

4.4. VÝZKUMNÝ ZÁMĚR 4 - PŘEDČASNÝ POROD – VLIV EXOGENNÍCH A ENDOGENNÍCH FAKTORŮ

4.4.1. Abstrakt

Předčasný porod, jak spontánní tak iatrogenní, může být způsoben vlivem exogenních a endogenních faktorů „per se“ či jejich vzájemnou kombinací. Endokrinní disruptory jsou chemické látky či směsi látek exogenního původu, které mohou měnit funkci endokrinních systémů a tak narušovat fyziologické funkce. Tyto látky mohou pronikat z mateřské cirkulace do amniální dutiny a ovlivňovat prenatální i postnatální vývoj plodu. Porucha biliární sekrece žlučových kyselin vedoucí k jejich akumulaci v organismu matky je spjata s cholestatickou hepatózou těhotných žen. Toto onemocnění je jednou z příčin předčasného porodu. Tento výzkumný záměr má tyto hlavní cíle: i) charakterizovat vliv endokrinních disruptorů v plodové vodě na rozvoj intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací; ii) vyšetřit vliv endokrinních disruptorů na spontánní předčasný porod; iii) vypracovat preklinický in vivo model intrahepatální cholestatické hepatózy těhotných žen; iv) identifikovat nová potencionální léčiva intrahepatální cholestatické hepatózy těhotných žen; a v) nalézt nové indikátory intrahepatální cholestatické hepatózy těhotných žen.

4.4.2. Současný stav poznání

Endokrinní disruptory jsou definovány jako látky exogenního původu, které jsou schopné napodobovat hormony. Endokrinní disruptory mohou interferovat s tvorbou přirozených hormonů lidského těla, jejich uvolněním do periferie, metabolismem, a mechanismem působení. Tím fakticky narušují homeostázu endokrinního systému. Základní výzkum, výzkum na zvířecích modelech, jakož i epidemiologická data ukazují, že určité chemické látky běžně se vyskytující v životním prostředí, které nás obklopuje, se mohou chovat jako endokrinní disruptory. To znamená, že mohou hrát roli v etiologii mnoha patologických stavů. Člověk je navíc znevýhodněn tím, že zaujímá pozici na vrcholu potravního řetězce. Většina endokrinních disruptorů se kumuluje v tukové tkáni a jejich koncentrace roste pořadím v potravním řetězci.

Těhotenství představuje velmi vulnerabilní období v životě ženy. Nejen pro dynamický vývoj embrya a plodu, nezralost tkání a metabolismu embrya a plodu, ale také díky zvýšené mateřské expozici těmto látkám v důsledku změn v životním stylu během těhotenství.

Přestože patofyziologie předčasného porodu není zcela objasněna, role ženských pohlavních hormonů (estrogeny a progesteron) je více než zřejmá. Progesteron je obecně považován za klíčového hráče pro udržení klidového stavu svaloviny dělohy. Na druhé straně, estrogeny mohou vyvolávat aktivitu děložní svaloviny a zvyšovat také citlivost k látkám vyvolávajícím děložní aktivitu. Proto endokrinní disruptory, zejména ty, které mají estrogenní efekt či progesteron blokující efekt, mohou hrát významnou roli v etiologii předčasného porodu. Například, genistein a daidzein, látky patřící mezi takzvané fytoestrogeny, jsou schopné vázat se na estrogenní receptor a vyvolávat tak estrogenní efekt a účinky. Tyto látky byly také identifikovány v plodové vodě. Byl také u nich prokázán přenos z mateřského do fetálního kompartmentu se silnou korelací mezi jejich hladinami v mateřské krvi a plodové vodě. To umožňuje monitorovat míru expozice plodu těmto látkám měřením jejich hladin v mateřském séru. Také byl studován vliv DDT a polychlorovaných bifenylů na patogenezí předčasného porodu, neboť v in-vitro studiích tyto látky byly schopné zvyšovat kontraktilitu vláken děložní svaloviny.

Endokrinní disruptory mohou ovlivňovat funkci imunitního systému díky jeho propojení s neuroendokrinním systémem. Regulace a komunikace mezi těmito systémy je oboustranná. Neuroendokrinní systém je nejcitlivější k působení endokrinních disruptorů právě v prenatálním období. Vliv působení endokrinních disruptorů na rozvoj intra-amniálních zánětlivých a infekčních komplikací zatím nebyl prozkoumán.

Jednou z relativně častých komplikací vedoucích k iatrogennímu předčasnému porodu je intrahepatální cholestáza těhotných žen (ICP). ICP se objevuje nejčastěji ve třetím trimestru a je pro ni typické svědění, hlavně v oblasti dlaní a chodidel, provázené nálezem abnormalit při vyšetření jaterních funkcí v séru, především zvýšenou hladinou žlučových kyselin. Kromě nepříjemných subjektivních vjemů představuje ICP u matky predispozici pro tvorbu žlučových kamenů, cholecystitidu a jaterní cirhózu [1]. Ještě vážnější jsou však důsledky ICP pro plod, kde může dojít k předčasnému porodu s asfyxií, ke kontaminaci plodové vody smolkou plodu, nebo až k intrauterinnímu úmrtí [2]. Včasná diagnostika ICP a její náležitá terapie má proto v péči o nastávající matku nejvyšší prioritu. Tento fakt je dále akcentován skutečností, že ICP postihuje až 0.9 % těhotných žen v České republice [3], což při stávající natalitě představuje cca 1000 těhotenství ročně. Toto číslo však postihuje pouze těhotenství s jasnou symptomatologií rozvinuté ICP. Nicméně rutinní diagnostika hladin žlučových kyselin se neprovádí, takže není možno vyloučit falešně negativní závěry, což koresponduje i s vyšší četností ICP popisovanou v jiných studiích ze zahraničí [4]. Vyšší incidence ICP je především zaznamenána u žen při opakovaném těhotenství, po umělém oplodnění nebo u žen starších 35 let. Přesná etiologie ICP není zatím známá a dosud provedené studie vysvětlují příčiny pouze částečně. Jisté je, že finálně dochází k alteraci biliární sekrece žlučových kyselin a k jejich kumulaci v organismu matky. Následný vzestup koncentrace žlučových kyselin u plodu je v současnosti považován za hlavní příčinu fetálních komplikací. Výrazně riziková je především situace, kdy u matek koncentrace žlučových kyselin v séru přesáhne 40 $\mu\text{mol/l}$ [5], zatímco diagnostická úroveň pro ICP je koncentrace nad 10 $\mu\text{mol/l}$. Pozornost recentního výzkumu se proto zaměřuje jak na identifikaci dalších endogenních faktorů, které mohou vést především k poruše funkce transportních proteinů pro biliární sekreci žlučových kyselin, tak i relevantních terapeutických přístupů.

4.4.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu

Výzkumný tým žadatele se systematicky věnuje výzkumu v oblasti předčasného porodu. Hlavní oblastí zájmu výzkumu týmu žadatele je problematika intraamniálních komplikací u pacientek s předčasným odtokem plodové vody. Řešení tohoto výzkumného cíle bude logicky navazovat na předcházející úspěšně vyřešené grantové projekty GAČR, IGA, MŠMT.

Partnerský výzkumný tým z Lékařské fakulty v Hradci Králové se systematicky věnuje problematice endokrinních disruptorů, zejména problematice jejich stanovení v tělesných tekutinách a vyšetření jejich vlivů



na lidský organismus. Partnerský tým z Lékařské fakulty se také dlouhodobě věnuje problematice intrahepatální cholestatické hepatózy a vlivu endogenních faktorů jako je deficit železa.

4.4.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky

Tento výzkumný záměr je složen z pěti základních výzkumných cílů:

- 4.1. Charakterizování vlivu endokrinních disruptorů v plodové vodě na rozvoj intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací u pacientek s předčasným porodem.
- 4.2. Vyšetření vlivu endokrinních disruptorů na spontánní předčasný porod.
- 4.3. Vypracování preklinického *in vivo* modelu intrahepatální cholestatické hepatózy.
- 4.4. Identifikování nových potencionálních léčiv intrahepatální cholestatické hepatózy.
- 4.5. Nalézt nové indikátory intrahepatální cholestatické hepatózy.

Ad 4.1. Tento cíl by měl přinést odpověď na otázku, zda přítomnost endokrinních disruptorů v plodové vodě může indukovat rozvoj sterilního intraamniálního zánětu u pacientek s předčasným odtokem plodové vody. Tedy zda působení zevních vlivů může zhoršovat prognózu pro plod u pacientek s předčasným odtokem plodové vody.

Při řešení tohoto cíle bude velmi pečlivě vybrán set chemických látek označovaných jako endokrinní disruptory. Pacientky s předčasným odtokem plodové vody budou rozděleny do skupin na podkladě přítomnosti mikrobiální invaze do amniální dutiny a/nebo intraamniálního zánětu. Sterilní intraamniální zánět bude definován hladinou interleukinu-6 v plodové vodě 745 pg/mL a více, stanovenou pomocí point-of-care testu, při současně vyloučené mikrobiální invazi do amniální dutiny. Hladiny vybraných endokrinních disruptorů budou následně stanovovány v plodových vodách a analyzovány rozdíly mezi jednotlivými skupinami pacientek.

Ad 4.2. Řešení tohoto cíle by mělo přinést odpověď na otázku, zda přítomnost endokrinních disruptorů v mateřské cirkulaci může vést k rozvoji rozdílných fenotypů předčasného porodu – tj. spontánní předčasný porod se zachovalým vakem blan a předčasný odtok plodové vody. Při řešení tohoto cíle bude využit připravený set endokrinních disruptorů použitých z řešení cíle 4.1. Hladiny těchto chemických látek budou stanovovány v krvi žen se symptomy předčasného porodu se zachovalým vakem blan, jakož i žen s předčasným odtokem plodové vody. Jako kontrolní skupina budou vzorky krve od žen s nekomplikovaným jednočetným těhotenstvím odebrané ve stejných gestačních stádiích jako vzorky od pacientek s oběma fenotypy předčasného porodu.

Ad 4.3. Hlavní aktivitou řešení tohoto cíle bude vypracování a zavedení preklinického *in vivo* modelu intrahepatální cholestatické hepatózy, který by co nejlépe reflektoval patofyziologickou situaci pozorovanou v klinických podmínkách a umožňoval studium různých endogenních a exogenních příčin a terapeutických intervencí. Vypracovaný model umožní nahradit studie u lidí, které nejsou z etických důvodů možné. V souvislosti s intrahepatální cholestatickou hepatózou jsou používány především dva potkaní modely: cholestáza vyvolaná podáváním ethinylestradiolu potkaním samicím (simuluje podíl estrogenů na jejím rozvoji) a podávání lithocholové kyseliny těhotným samicím (simuluje nadbytek žlučových kyselin). Oba modely vykazují charakteristiky shodné s intrahepatální cholestatickou hepatózou v klinické situaci.



Ad 4.4. Hlavním cílem řešení bude předaplikační výzkum různých nadějných látek v roli potenciálních léčiv intrahepatální cholestatické hepatózy, které by mohly zmírnit cholestázu podpořením aktivity transportních proteinů sekretujících látky do žluče. Propracované *in vivo* modely (cíl 4.3.) by měly umožnit validně posoudit farmakokinetické i farmakodynamické vlastnosti těchto látek. Referenčním léčivem bude kyselina ursodeoxycholová, která se v terapii intrahepatální cholestatické hepatózy používá standardně. Výzkum nových léčiv v této oblasti nabývá na významu nejen pro použití u intrahepatální cholestatické hepatózy, ale i u dalších metabolických onemocnění, jelikož modifikace metabolismu žlučových kyselin má závažné přesahy pro léčbu například nealkoholového ztukovatění jater a dalších patologií spojených s intrahepatální cholestázou. To zvyšuje potenciál aplikovaného využití zkoumaných látek

Ad 4.5. Tento cíl představuje předaplikační výzkum možných nových diagnostických indikátorů intrahepatální cholestatické hepatózy, se zaměřením na měření endokrinních disruptorů v plodové vodě a v séru. Následné porovnání preklinických a klinických dat na této úrovni by mělo napomoci k validaci modelů pro další předaplikační výzkum v této oblasti. Součástí tohoto úkolu bude zavedení nových vysoce citlivých diagnostických metod postavených na pokročilé LC-MS diagnostice. To dále rozšíří možnosti předaplikačního výzkumu zejména pro oblast validace stávajících diagnostických kitů. Především se bude jednat o komplexní měření spekter žlučových kyselin a kinetiky testovaných látek.

Výzkumný tým : (souhrnné úvazky viz kapitola 4.10 Výzkumný tým)

Vedoucí pracovník: [redacted]
 Excelentní pracovník: [redacted]
 Senioři: [redacted]
 [redacted]
 Pracovník: [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]
 [redacted]

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

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

Preklinický in-vivo
model
Nové indikátory
intrahepatální
cholestatické
hepatózy

4.5. VÝZKUMNÝ ZÁMĚR 5 - MODERNÍ ZOBRAZOVACÍ TECHNIKA A NOVÉ TECHNOLOGIE V PREDIKCI ZÁVAŽNÉ NEONATÁLNÍ MORBIDITY U PŘEDČASNÉHO PORODU

4.5.1. Abstrakt

Předčasný porod je celosvětově nejčastější příčinou novorozeneckých úmrtí a druhou nejčastější příčinou úmrtí dětí do věku pěti let. Snížení mortality u extrémně nezralých novorozenců je spojeno se zvýšením závažné akutní a dlouhodobé nemoci těchto dětí (bronchopulmonální dysplazie, retinopatie z nezralosti, hypoxicko-ischemická encefalopatie, neurologické postižení, psychiatrické postižení a jiné). Včasná identifikace rizikových faktorů spojených s rozvojem těchto závažných zdravotních komplikací dětí narozených předčasně může umožnit cílenou prenatální či postnatální intervenci s konečným cílem snížit riziko rozvoje těchto onemocnění.

Tento výzkumný záměr má tyto hlavní cíle: i) charakterizovat rizika rozvoje bronchopulmonální dysplazie u nezralých novorozenců na podkladě analýzy kondenzátu vydechovaného vzduchu; ii) stanovit možnosti predikce závažné pozdní neurologické morbidity z prenatální magnetické rezonance mozku plodu; iii) nalézt možnost predikce závažné hemoragické kolitidy analýzou fekálního mikrobiomu u novorozence.

4.5.2. Současný stav poznání

Předčasný porod je celosvětově nejčastější příčinou novorozeneckých úmrtí a druhou nejčastější příčinou úmrtí dětí do věku pěti let. Snížení mortality u extrémně nezralých novorozenců je spojeno se zvýšením závažné akutní a dlouhodobé nemoci těchto dětí (bronchopulmonální dysplazie, retinopatie z nezralosti, hypoxicko-ischemická encefalopatie, neurologické postižení, psychiatrické postižení a jiné).

Bronchopulmonální dysplazie je relativně běžnou komplikací přeživších dětí z předčasných porodů ve velmi nízkých gestačních týdnech. Bronchopulmonální dysplazie je zodpovědná za závažnou morbiditu a mortalitu kriticky nemocných dětí na novorozenecké jednotce resuscitační a intenzivní péče. Její prevalence dosahuje přibližně až 30% u dětí narozených v a pod 27. týden těhotenství. Přesná patofyziologie tohoto plicního postižení není stále plně objasněna. Je však potvrzeno, že přítomnost zánětu a oxidačního stresu podporují postižení nezralých plic. Možnost stanovení přítomnosti těchto dvou zásadních rizikových faktorů bronchopulmonální dysplazie může predikovat riziko rozvoje této závažné komplikace. Současné možnosti měření oxidačního stresu a zánětu však zahrnují vyšetření především vzorků z tracheálního aspirátu. Nicméně tento standardní přístup zůstává velmi invazivním pro rutinní užití u novorozenců. Využití moderních, méně invazivních přístupů, jako je například analýza kondenzátu vydechovaného vzduchu, která dokáže přinést velmi cenné informace o hladinách ukazatelů oxidativního stresu a zánětu, může být správnou cestou v časně identifikaci novorozenců ohrožených vznikem bronchopulmonální dysplazie.



Dlouhodobé následky u dětí narozených velmi předčasně zahrnují neurologické a psychiatrické postižení, horší kardiovaskulární výsledky, a jak již bylo zmíněno i zhoršení plicních funkcí. Nejčastějším dlouhodobým neurologickým postižením spojeným s předčasným porodem je dětská mozková obrna, která se týká až 12% předčasně narozených dětí. Navíc, až 19% dětí z předčasných porodů může mít poruchy motorických funkcí a koordinace, které nejsou formálně klasifikované jako dětská mozková obrna. Navíc, zhruba jedna třetina všech předčasně narozených dětí má nějaké typ kognitivního postižení a u zhruba 7% dětí se jedná o velmi závažné postižení. U těchto dětí je 1.5-3 x větší pravděpodobnost, že budou potřebovat speciální vzdělávání.

Riziko dětské mozkové obrny klesá s rostoucím gestačním stářím porodu. Přibližně z 20% v a pod 26. týdnem těhotenství na 1% v 34. týdnu těhotenství. Patofyziologické mechanismy spjaté s rozvojem tohoto postižení jsou komplexní a nejsou stále dokonale objasněné. Mnoho rozdílných rizikových faktorů se podílí na postižení či abnormálním vývoji mozku u velmi předčasně narozených dětí. Zánětlivé pochody spojené se zvýšením hladin pro- a protizánětlivých mediátorů, které se podílejí na patofyziologii rozvoje předčasného porodu, v kombinaci s genetickými faktory, mohou učinit mozek u velmi nezralých plodů/novorozenců vulnerabilní k postižení. Toto je dokladováno tím, že přítomnost klinické chorioamnionitidy či postižení placenty či pupečníku zánětem jsou rizikové faktory vzniku dětské mozkové obrny.

Mezi neobjasněné otázky v patofyziologii vzniku dlouhodobých neurologických a psychiatrických hendikepů u dětí z předčasných porodů patří vliv intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací. Zodpovězení této otázky umožní lépe individualizovat a stratifikovat management pacientek s předčasným porodem. Studie provedené na animálních myších modelech ukazují, že přítomnost intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací může vést k chronické hypoxii spjatých se změnami na mozku plodu, které jsou detekovatelné pomocí moderních zobrazovacích zařízení. Bohužel, zatím chybí podobný typ studií provedených na kohortách pacientek s předčasným porodem.

Hemorragická kolitida reprezentuje relativně novou klinickou jednotku s dramatickým nárůstem výskytu během poslední dekády. Dominujícím klinickým projevem je různě výrazná enteroragie (od minimální až po masivní s krevní ztrátou vyžadující převod transfúze), a to buď izolovaně, bez jiných klinických projevů nebo provázená dalšími bohužel nespecifickými symptomy. Na rozdíl od typicky probíhající nekrotizující enterokolitidy bývá dítě iniciálně v celkově relativně dobrém stavu s palpačně normálním nebo téměř normálním nálezem na nevezduťném bříše. Nástup příznaků sepse či abdominální katastrofy nepatří do iniciálního obrazu hemoragické enterokolitidy. Laboratorní parametry jsou typicky zcela normální. Mikrobiologická a virologická vyšetření ve smyslu záchytu střevních patogenů bývají typicky negativní. V kontrastu s tím však na nativním rentgenovém snímku břicha vídáme obraz cystoidní intestinální pneumatózy v průběhu tlustého střeva, kdy postižení levého tračníku bývá pravidlem. V pokročilých případech je možné identifikovat plyn v oblasti větví portální žíly. Oba tyto příznaky však patří mezi typické radiologické projevy nekrotizující enterokolitidy, což činí diagnózu hemorragické kolitidy nesnadnou. Etiopatogeneze onemocnění je bohužel značně nejasná. Je možné, že se dokonce jedná o několik diagnóz manifestujících se jednotným klinickým obrazem. Podobně jako nekrotizující enterokolitida se hemorragická kolitida neobjevuje u dítěte na totální parenterální stravě a častěji k onemocnění dochází u dětí s anamnézou nitroděložní růstové restrikce. Řada dětí, u nichž dochází k rozvoji hemorragické kolitidy, je kojena nebo je živena rádcovským lidským mlékem. Ústup symptomů u části novorozenců po zavedení výživy extenzivně hydrolyzovanou nebo aminokyselinovou mléčnou formulí poukazuje na možnou alergickou nebo imunitně zprostředkovanou etiologii obtíží. Další z teorií o možné příčině onemocnění je rozvoj zánětové odpovědi ve stěně střeva jako důsledku reakce imunitního systému na patologicky změněnou střevní mikroflóru v terénu nezralého gastrointestinálního traktu.

Znalosti o mikrobiomu tlustého střeva u dětí s hemorragickou kolitidou jsou prakticky nulové i s ohledem na fakt, že se jedná o onemocnění, které známe velmi krátce. Přesto jde o časté onemocnění komplikující již tak problematickou hospitalizaci novorozenců s nízkou porodní hmotností, zvyšující léčebné



náklady a v nejtěžších případech vedoucí k závažným navazujícím komplikacím (enterogenní sepsi, pozánětlivý ileus a jiné). Proto je pochopení složení střevního mikrobiomu u těchto dětí velmi žádoucí.

4.5.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu

Výzkumný tým z Fakultní nemocnice Hradec Králové se dlouhodobě věnuje problematice neonatálních výsledků předčasně narozených dětí s ohledem na přítomnost intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací, o čemž svědčí řada publikací v časopisech s impakt faktorem. Doposud byla aktivita týmu žadatele zaměřena především na krátkodobou neonatální morbiditu. Řešení výzkumného záměru umožní kontinuálně navázat na stávající výzkum s logickým přesunem k problematice s medicínsky, společensky a ekonomicky mnohem závažnějším dopadem – tj. k dlouhodobé dětské morbiditě.

4.5.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky

Tento výzkumný záměr je složen ze tří základních výzkumných cílů:

4.1. Charakterizace rizika rozvoje bronchopulmonální dysplazie u nezralých novorozenců na podkladě analýzy kondenzátu vydechovaného vzduchu.

4.2. Stanovení možnosti predikce závažné pozdní neurologické morbidity z prenatální magnetické rezonance mozku plodu.

4.3. Možnost predikce závažné hemorragické kolitidy analýzou fekálního mikrobiomu u novorozence.

Ad 4.1

Tento výzkumný cíl by měl charakterizovat rozdíly v složení kondenzátu vydechovaného vzduchu mezi ventilovanými novorozenci, u kterých dojde a u kterých nedojde k rozvoji bronchopulmonální dysplazie a vést k nalezení specifického neinvazivního ukazatele této závažné neonatální morbidity. Do studie bude zařazeno 50 intubovaných předčasně narozených novorozenců s nutností umělé podpory plicní ventilace, kteří budou hospitalizováni na Jednotce resuscitační a intenzivní péče Dětské kliniky Fakultní nemocnice Hradec Králové. Odběr vzorku kondenzátu vydechovaného vzduchu bude odebírán napojením přístroje pro odběr vzorku na endotracheální rourku v pravidelných časových intervalech. Vzorky budou zamrazeny a vyšetřeny s odstupem pomocí vysokotlaké kapalinové chromatografie či imunologických protilátkových metod. Výsledky budou analyzovány s ohledem na přítomnost či nepřítomnost bronchopulmonální dysplazie.

Ad 4.2.

Tento výzkumný cíl by měl přinést odpověď na tyto otázky: i) zda existují specifické změny na MRI skenu mozku plodu a časném ultrazvukovém vyšetření mozku novorozence, které mohou predikovat nepříznivý dlouhodobý psychomotorický vývoj novorozence; ii) zda existuje vztah mezi přítomností intraamniálních zánětlivých a infekčních komplikací a dlouhodobým psychomotorickým vývojem dětí z těhotenství komplikovaných předčasným odtokem plodové vody. Do studie budou zařazeny pacientky s jednočetným těhotenstvím komplikovaným předčasným odtokem plodové vody mezi gestačním stářím 24+0 až 33+6 týdnů přijaté na Porodnickou a gynekologickou kliniku Fakultní nemocnice Hradec Králové. Je plánováno zařazení zhruba 120 těhotných žen. U nich bude provedena transabdominální amniocentéza k získání vzorku plodové vody, ve kterém bude stanovena přítomnost mikrobiální invaze do amniální dutiny nekultivačními technikami a hladina interleukinu-6. Pacientky budou rozděleny do 4 skupin na podkladě výsledků z plodové vody: i) přítomnost mikroby-indukovaného intraamniálního zánětu (pozitivní mikrobiální



Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 02 11 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	3
Indikátor 2 02 16 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	3
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uvedte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uvedte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	

4.6. VÝZKUMNÝ ZÁMĚR 6 - MULTIMODÁLNÍ ZOBRAZOVÁNÍ A VYHODNOCOVÁNÍ EFEKTU LÉČBY ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY

4.6.1. Abstrakt

Roztroušená skleróza (RS) je nejběžnější příčinou neurologického hendikepu u mladých lidí, a také u lidí ve středním věku. Roztroušená skleróza má fyzický, psychologický a finanční dopad na pacienty a jejich rodiny. Zejména poruchy chůze jsou zásadním projevem RS. Jako hlavní potíží ji označuje až 85% pacientů trpících RS.

Hlavním cílem studie je analyzovat a kvantifikovat vztah mezi pohybovou koordinací a poruchou chůze (měřenou pohybovým senzorem a přístrojem Kinect umístěným na robotickém systému) a specifickými parametry, jako je elektroencefalografická (EEG) dynamická funkční konektivita, motorická představitost, MRI anatomická konektivita a polysomnografické záznamy u pacientů s RS během ataky onemocnění po zotavení z ataky onemocnění. Mírou zotavení bude zhodnocena změna ve stupnici EDSS (expanded disability status scale; tzv. Kurtzkeho škála)

Sekundárním cílem je zjistit, které z následujících měření: měření pohybové koordinace, měření poruch chůze, měření EEG funkční konektivity a měření MRI anatomické konektivity má předpovídající hodnotu pro stupnici EDSS během zotavení z ataky RS.

4.6.2. Současný stav poznání

Před více než 50 lety se ukázalo, že amplituda a frekvence oscilací v pásmu beta ($\approx 13-35$ Hz) v mozku je modulována ve vztahu k volným pohybům. Ve srovnání s kontrolním stavem je nárůst rytmicity často označován jako event-related synchronizace (ERS), zatímco snížení její aktivity je charakterizováno jako event-related desynchronizace (ERD). Volnému pohybu předchází beta ERD, s postupným snižováním výkonu k dosažení minima během provádění pohybu. Tato ERD je následována fázovou ERS po ukončení pohybu známou jako "beta rebound". Takové změny oscilační aktivity jsou zaznamenány ve velkém počtu studií používajících různé motorické úkoly a techniky záznamu. Model ERD / ERS je změněn u pacientů s motorickými poruchami (Zaepffel, 2013). Analýza mu/beta ERD / ERS je robustní metodou ke studiu



kortikálního zpracování motorického pohybu. Beta ERD byla abnormálně zvýšena ve frontálně-centrálních oblastech u pacientů s RS s únavou, ve srovnání se pacienty s RS bez únavy či zdravými pacienty (Leocani 2001). Výchozí nastavení sítě vykazuje zlepšenou funkční vazbu oboustranně v inferiorní parietální kůře, zadním cingulu a mediálním prefrontálním kortexu u pacientů se atakou RS. Tato zjištění zahrnují komplexní a odlišný vztah anatomické a funkční konektivity (Hawellek 2011). K identifikaci změn v aktivitě EEG v souvislosti s poškozením motoriky během ataky RS se používá bezdrátové EEG se suchými elektrodami, které je natáčeno během tzv. Nine Hole Peg testu a během chůze. Poté je provedeno vyhodnocení data zaznamenaných pohybovými senzory. Je nezbytné extrahovat klíčové nálezy z EEG dat. Známý přístup k dekódování motorické představitivosti je metoda společného prostorového vzoru (CSP), která zjišťuje optimální prostorové filtry pro rozlišení tříd měření EEG (Blankertz 2007, Pfurtscheller 2001). Účinnost prostorového filtrování však závisí na frekvenčním pásmu specifickém pro daný subjekt. K vyřešení tohoto problému navrhli Ang et al. tzv. FBCSP (filter-bank common spatial pattern) pro zvýšení výkonu algoritmu CSP. V rámci autonomního výběru diskriminačních rysů byl proveden kmitočtový rozsah specifický pro daný subjekt za použití filtrování průchodem měření EEG (Ang 2008, Ang 2012). Ačkoliv výše uvedené metody mohly úspěšně klasifikovat MI aktivitu, základním omezením těchto metod je to, že vyhovují pouze klasifikačním problémům dvou tříd. V různých oblastech je pro klasifikaci vytvořeno několik přístupů, které umožňují využití nejmodernějších klasifikátorů založených na Riemannian framework (Barbaresco 2008, Tuzel 2008). Barchant (2012) navrhl použití konceptu TSM (tangent space mapping) pro implementaci rozhraní BCI - zařízení umožňující přenos signálů z mozku do počítače. Sada vzorových kovariančních matic (SCM) patřících do rozdělovače je mapována na dotyčný prostor v geometrickém průměru. Vzhledem k tomu, že kovarianční matice obsahují prostorové informace obsažené v signálu EEG, kombinuje prostorové filtrování a klasifikační postup do jediného kroku. Uehara a kol. navrhli použití robustních odhadů kovariančních matic, včetně geometrického mediánu a zredukovaných průměrů namísto geometrického průměru, aby se zlepšila výkonnost pro realizaci motorických snímků (Uehara 2016, Uehara 2017). Myšlenka s využitím mediánu a trimování je, že EEG údaje často zahrnují odlehlé hodnoty. Proto tangentní prostor geometrické průměru nemusí být vhodný. Geometrická mediánová a trimová zprůměrování by mohla snížit vlivu šumu z signálu EEG zlepši výsledky klasifikace. Přesto je stále problém při odhadnutí SCM, která může selhat z důvodu nerovnosti distribuce energie EEG signálu přes kanály. Při zvážení problému hlukových efektů a extrakce vlastností souvisejících s rytmickými komponenty z signálů EEG je v tomto projektu navržen multibandový přístup s mapováním tangentních prostorů, tzv. MbTSM, ke zlepšení klasifikačního výkonu. Multibandový přístup usnadňuje výběr účinných hlukových vlastností s ohledem na úzkopásmové signály (2014).

Přesná identifikace lézí MS v obraze MRI je extrémně obtížná díky variabilitě v lokalizaci lézí, tvaru a velikosti. Navíc je nutno přihlédnout k anatomické variabilitě mezi pacienty. Protože manuální segmentace vyžaduje expertní znalosti, je velmi časově náročná a zatížená intra- a interindividuální variabilitou. Proto bylo navrženo automatické hodnocení segmentálních lézí (Garcia-Lorenzo, 2013). V současné době je volně dostupný nástroj k hodnocení MS lézí – SPM8/12 (Roura, 2015). Ten byl vyvinut jako přesnější metoda k vyšetření motorických a pohybových onemocnění, které mohou být potencionálně použity k vyhodnocení výsledků v klinických studiích.

4.6.3. Vazba na stávající výzkum žadatele a partnerů projektu

Výzkumný tým žadatele projektu se této problematice dlouhodobě věnuje. Řešení toho výzkumného záměru bude navazovat na vyřešené projekty podpořené institucionálním výzkumem žadatele. Doc. Vališ je řešitelem řady grantů a klinických studií, více viz jeho CV, které je přílohou Žádosti.

Z posledních aplikovaných výsledků je stěžejním tento:

Prototyp zařízení pro objektivní měření svalové síly.



V období od 1. ledna 2015 do 31. 7. 2016 probíhal společný výzkum a vývoj za účasti FN HK a Mikroklima v oblasti zařízení pro objektivní měření svalové síly. Tento výzkum a vývoj byl financován z projektu č. 8128 s názvem „Objektivní měření svalové síly prototypem dynamometru s korelací k sarkopatií“ (MZ ČR – RVO FN HK, 00179906, příjemce Fakultní nemocnice), č. 2015-5 s názvem „Vývoj myostimulátoru k prototypu dynamometru určenému k objektivnímu měření svalové síly“ (TAČR TG02010020, příjemce Fakultní nemocnice) a vlastních finančních prostředků firmy Mikroklima.

Zařízení zobrazuje průběh svalové činnosti, v konkrétním případě předního svalu holenního. Zařízení se používá k diagnostice stavu a kondice svalové činnosti měřeními konkrétního svalu. Měření svalové síly a svalové únavy jsou významné parametry, které jsou důležité pro udržování hmoty svalů a jejich funkce.

4.6.4. Výzkumné cíle, aktivity a výsledky

Pacienti budou do studie během prvních dvou dnů od ataky RS zhodnoceni zda jsou vhodní k zařazení do studie. Vhodní pacienti budou zařazeni. Vyšetření budou provedeny během 2-5 dní po splnění kritérií pro novou ataku RS. Za 4 a 12 týdnů po atace bude provedeno další MRI vyšetření (T1, FLAIR, difúze). Vstupní kritéria budou: i) schopnost porozumět cílům a rizikům studie; poskytnutí informovaného souhlasu k zařazení do studie; ii) splnění kritérií pro novou ataku RS: a) zhoršení starých symptomů RS nebo objevení se nových symptomů, b) symptomy musí trvat alespoň 24 hodin, c) symptomy se musí objevit alespoň 30 dnů po posledním relapse, d) nesmí zde být jiné vysvětlení pro symptomy; iii) věk mezi 18 až 70 lety v době podepsání informovaného souhlasu; iv) potvrzená diagnóza relapsu RS na podkladě revidovaných kritérií McDonald Committee [McDonald 2001; Polman 2005] tak jak byly definované Lublinem a Reingoldem [Lublin and Reingold 1996] při době s EDSS méně než 3.0 trvající alespoň 3 měsíce; v) schopnost stát bez dopomoci; a vi) schopnost chodit bez dopomoci či pomůcek, včetně hůlky či chodítka. Vylučovací kritéria zahrnují: i) užívání léků obsahujících dalfampridin; ii) používání ortézy na kotník; iii) relaps RS v posledních 3 měsících; iv) operace v oblasti nohy, kolene a kyčle; v) velká bolest ovlivňující pohyb; vi) významná porucha zraku limitující pohyb či balanc; vii) další neurologická či zdravotní komplikace, která může zhoršovat chůzi a balanc; zahrnující, ale neomezuující se na iktus, neuropatie, bolesti zad, depresi či artritidu; viii) anamnéza klinicky významných kardiopatií, endokrinopatií či onemocnění hematologických, imunologických, metabolických a neurologických (s výjimkou RS), dermatologických a jiných.

Třicet pacientů s RS bude vyšetřeno v době ataky RS (den 2-5) a sledováno během 4. a 12. týdenního období uzdravování. Plánovaná jsou tato vyšetření: i) MRI mozku (T1 vážení a FLAIR snímky) vyšetření automatickou segmentací lézí RS pomocí MatLab při atace a za kontrole v 12. týdnu (Jain S, 2015); ii) mapování anatomické konektivity na podkladě MRI (Lyksborg, 2012); iii) EEG (frekvence 256 Hz) při atace a při kontrolách v 3. a 6. týdnu – kvantifikace dynamické funkční konektivity užitím komplexní vlnové soudržnosti (MatLab); iv) jemná pohybová motorika pomocí Nine Hole Peg testu, který bude snímán pohybovým vektorovým senzorem (Perception neuron – 32 Neuron Alum Academic) a hlavovým setem Cognionics HD-72 při atace a při kontrolách v 3. a 6. týdnu; v) hrubé pohybové vzorce budou monitorovány Kinectem II. Chůze a pohyby končetin budou monitorovány hlavovým setem Cognionics HD-72 při atace a při kontrolách v 3. a 6. týdnu. Všechny záznamy ze senzorů budou kvantifikovány algoritmy pro automatické vyhodnocování chůze a pohybů končetin pomocí MatLab; vi) EDSS škála bude zhodnocena při atace a při kontrolách ve 4. a 12. týdnu.

Korelace bude vyhodnocena pomocí regresní analýzy následujících parametrů: i) MRI nálezy: a) rozdíl v počtu a velikosti RS lézí zhodnocených automatickou segmentací při atace a při kontrole v 12. týdnu; b) rozdíl v počtu rozdílných voxelů v mapě anatomické konektivity při atace a při kontrole v 12. týdnu; ii) EEG dynamická funkční konektivita: a) rozdíly v normalizovaném počtu událostí mezi elektrodami (Pavelek Z., 2016); b) rozdíly v typické komunikaci EEG frekvence (Kuchynka J., 2016); c) Rozdíl v úrovni soudržnosti s největším počtem událostí (Kuchynka J, 2016); pohyb: a) parametry Nine Hole Peg testu (akcelerace,



rychlost, trajektorie a čas jednotlivých pohybů) měřených pomocí popruhů s 10 percepčními neurony na zápěstí + rukou + prstech, data budou sbírána a extrahována pomocí SDK w/ C/C++ API (Unity3D and Unreal Engine); b) 24-hodinové sledování 9 synchronizovaných snímačů pohybu pro dlouhodobé sledování v domácím prostředí třikrát (po všech třech návštěvách); iv) polysomnografie: kromě ručních spánkových klasifikačních pohybů během spánku bude zaznamenáno 10 pohybových senzorů, entropie ECG RR, statistika frekvence bude vyhodnocena a porovnána mezi oběma sezeními.

Výzkumný tým: souhrnné úvazky viz kapitola 4.10 Výzkumný tým

Vedoucí pracovník: [REDACTED]
 Klíčový pracovník: [REDACTED]
 [REDACTED]
 Pracovník: [REDACTED]
 [REDACTED]
 [REDACTED]

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 02 11 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	4
Indikátor 2 02 16 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spolumautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	1
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	

4.7. EXPERIMENTÁLNÍ OVĚŘENÍ MOŽNÉHO PRAKTICKÉHO UPLATNĚNÍ VÝZKUMNÝCH VÝSLEDKŮ VČETNĚ OŠETŘENÍ DUŠEVNÍHO VLASTNICTVÍ

V rámci této klíčové aktivity se bude experimentálně ověřovat možné praktické uplatnění výzkumných výsledků dílčích výzkumných záměrů a bude se také pracovat na plánu ošetření duševního vlastnictví u vzniklých výsledků. Jedná se o standardní postup při tzv. proof of concept.

Sledované parametry očekávaných výsledků jsou zejména: rychlost a přesnost měření, citlivost a robustnost navržených metod, funkcionalita, doplňkové ukazatele, uživatelská přívětivost, z finančního hlediska se budou sledovat také náklady na stanovení a potřebné vybavení. Způsob ověřování sledovaných parametrů je detailně popsán u jednotlivých výzkumných záměrů.



Způsob nakládání s výsledky výzkumu a vývoje stanovuje ve FN HK Směrnice č. 93 – více viz příloha Žádosti – Zřizovací listina, Stanovy, Směrnice č. 93. Směrnice upravuje proces ochrany a využívání duševního vlastnictví a stanovuje práva a povinnosti související se vznikem, ohlášením, evidencí, ochranou, užíváním a komerčním využíváním práv k předmětům duševního vlastnictví. Původce má povinnost oznámit vznik výsledku výzkumu a vývoje pracovníkovi CTBT, následně je svolána Komise pro ochranu duševního vlastnictví. Komise posoudí kvality oznámeného výsledku a následně doporučí uplatnit či zamítnout práva k danému výsledku. V případě doporučení k uplatnění práv navrhne také vhodnou formu ochrany duševního vlastnictví a výši odměny původci za uplatnění práva. Svá doporučení a návrh předá řediteli FN HK k závěrečnému rozhodnutí. O komercializaci výsledku dále rozhoduje Rada pro komercializaci (společná pro FN HK a UHK), která stanovuje postup a další parametry přípravy a provádění komercializace za odborné podpory CTBT a dále řídí provádění komercializace v rámci svých kompetencí.

V rámci projektu se očekává podání cca 3 PCT přihlášek (VZ 1, 2, a 6), dále několika přihlášek národních, předpokládá se také validace dalších metod a vytvoření ověřené technologie.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 20 11 Mezinárodní patentové přihlášky (PCT) vytvořené podpořenými subjekty	3
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: možnými dílčími výstupy realizace aktivity jsou výsledky, které jsou definovány dle Definice druhů výsledků výzkumu, experimentálního vývoje pro databázi RIV. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	Ověřené technologie - 1
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	Validace metod - 4

4.8. ANALÝZA POTENCIÁLU PRAKTICKÉHO UPLATNĚNÍ VÝZKUMNÝCH VÝSLEDKŮ

Ochrana výsledků hraje u excelentního výzkumu klíčovou roli. Proto již v přípravné fázi byly některé kroky konzultovány se specialisty Centra transferu biomedicínských technologií, které pro příjemce i partnera (UHK) zajišťuje služby spojené s ochranou duševního vlastnictví a transferu technologií. V rámci KA 1 a jako součást administrativní části týmu bude v projektu pracovat specialista transferu technologií, který bude zodpovědný za plán ochrany výsledků a přípravu patentových přihlášek, stejně tak jako za průběžnou analýzu relevantních trhů.

Vzhledem k unikátnosti výzkumného programu a předchozím výsledkům výzkumného týmu se předpokládá získání jedinečných výsledků a výstupů, které budou chráněny patentem nejdříve na národní a pak i na mezinárodní úrovni (PCT). Předpokládá se předložení 4 patentových přihlášek během řešení celého projektu na národní úrovni s alespoň 3 rozšířeními na úroveň PCT. Udělení licence třetí straně či další vývoj ve vlastní režii bude zvážen po skončení projektu. Tento projekt lze tedy pokládat za propojení aplikovaného výzkumu s velkým potenciálem jeho přesahu do klinické praxe.

Ochranu práv k duševnímu vlastnictví a přípravu patentových přihlášek bude zajišťovat Centrum transferu biomedicínských technologií, které sídlí ve Fakultní nemocnici Hradec Králové a je společným pracovištěm FN HK a UHK. Podmínky spolupráce mezi partnery budou detailně popsány v Partnerské smlouvě včetně veškerých práv a povinností. Dále jsou definovány pojmy jako odborné znalosti, duševní vlastnictví a utajované informace, stejně tak jako důsledky z nich vyplývající. Nebude-li dohodnuto jinak, bude určitá část souvisejících nákladů a přínosů proudících ze společně vlastněného duševního vlastnictví

rozdělena mezi příjemce a partnery, počítáno z celkových nákladů a souvisejících skutečných příjmů. Takovýto podíl bude odrážet zapojení jednotlivých týmů na daném řešení. V případě sdílení duševního vlastnictví mezi partnery bude vždy uzavřena dohoda, která bude upravovat práva a povinnosti majitelů ke vzniklému duševnímu vlastnictví.

Součástí projektu a jako jedna z klíčových aktivit bude prováděna analýza potenciálu praktického uplatnění výzkumných výsledků. Na této aktivitě se bude podílet zejména pracovník Centra transferu biomedicínských technologií. Průběžné výsledky výzkumných skupin bude v intervalu 6 měsíců podrobovat rešerším a analyzovat jejich praktické uplatnění po dokončení výzkumných prací. Analýza bude zahrnovat i předběžný průzkum trhu, budou zjišťovány očekávané parametry výsledků z pohledu aplikační sféry. Výsledek analýzy bude představen také na Radě pro komercializaci, což je interní orgán FN HK s účastí externí spolupracovníků z aplikační sféry pro hodnocení aplikačního potenciálu výzkumných výsledků. Výsledky analýzy budou dále konzultovány s Radou projektu a následná doporučení konzultovány s vedoucími výzkumných záměrů.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: nejčastější formou bude vlastní analýza, součástí může být například vyjádření zájmu formou „Letter of Interest“. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	2 x ročně analýza LoI jako výstup předchozí aktivity
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	

4.9. NAVÁZÁNÍ A ROZVOJ SPOLUPRÁCE MEZI VÝZKUMNÝMI TÝMY A APLIKAČNÍ SFÉROU (VČETNĚ ZAHRANIČNÍCH SUBJEKTŮ) ZA ÚČELEM ZÍSKÁNÍ PODNĚTŮ PRO DALŠÍ ROZVOJ A EXPERIMENTÁLNÍ OVĚŘENÍ VÝZKUMNÝCH ZÁMĚRŮ

Pro navázání spolupráce s aplikační sférou je určena klíčová aktivita KA 5. V rámci této aktivity bude rozvíjena spolupráce s externími subjekty aplikační sféry, které se zabývají vývojem či výrobou diagnostických zařízení. Tato KA bude úzce provázána s KA9, která zahrnuje šíření výsledků výzkumné činnosti realizované v rámci výzkumných záměrů. Vzhledem časovému harmonogramu plánovaných činností lze předpokládat, že spolupráce s externími subjekty bude rozdělena do dvou základních oblastí s rozdílnou dobou realizace:

1. Informování potenciálních partnerů z řad podniků o aktivitách projektu a o možnosti evaluace vyvíjených výstupů v rámci panelu evaluačních metod. Navázání spolupráce s těmito partnery z aplikační sféry. Tato aktivita bude zahájena v roce 2019 a potrvá až do ukončení projektu. Nicméně předběžná jednání s externími subjekty budou realizována již od zahájení projektu.

2. Šíření výsledků projektu směrem k odborné veřejnosti z veřejnoprávních i soukromých výzkumných institucí i z podniků zabývajících se výzkumem a výrobou, tedy s aplikační sférou. Tato aktivita bude zahájena v polovině roku 2019, prezentace výsledků bude závislá na průběhu získávání výsledků, ale její hlavní dopad bude především v druhé polovině realizace projektu, bude tedy realizována až do konce projektu.

V rámci klíčové aktivity bude pro navázání spolupráce s aplikační sférou nutné realizovat následující dílčí aktivity:



- Příprava informačních materiálů se základními informacemi o cíli a náplni projektu, příprava informačních materiálů se základními informacemi o výstupech projektu.
- Vytvoření databáze potenciálních partnerů z veřejně dostupných informačních zdrojů a kategorizace těchto potenciálních partnerů dle jejich zaměření
- Zaslání informačních materiálů potenciálním partnerům
- Individuální oslovení a jednání s vybranými podniky zabývajícími se vývojem a výrobou za účasti specialistů z výzkumných záměrů a specialistou transferu
- O možnostech spolupráce budou potenciální externí partneři informováni také prostřednictvím webových stránek projektu.

Na základě těchto dílčích aktivit lze očekávat přínosy v podobě prohloubení spolupráce se stávajícími partnery z aplikační sféry, navázání nových partnerství a rozšíření povědomí o aktivitách realizovaných pracovišti zapojenými do projektu v oblasti výzkumu, vývoje a evaluace výsledků týmu.

V rámci výzkumných záměrů bude z výše uvedených aktivit akcentována především komunikace se stávajícími partnery a potenciálními partnery. Přínosem pro řešitele projektu bude zpětná vazba na probíhající výzkumné aktivity. Přínosem pro partnery z řad aplikačního výzkumu bude získání možnosti zapojit se do procesu hodnocení vyvíjených výstupů, což významně zvýší kvalitu finálního výstupu a možnost jeho komerčního využití v budoucích obdobích. Umožní to lépe vyhodnocovat vlastnosti vyvíjených testů a usnadní to proces rozhodování o jejich následném praktickém využití a to nejen z pohledu jejich vlastností, přesnosti a specifčnosti, ale i z hlediska ekonomické náročnosti evaluačního procesu.

V území ITI (aglomerace Hradec Králové - Pardubice) je vysoká koncentrace subjektů zabývajících se vývojem a výrobou zdravotnických prostředků a dalších potřeb pro zdravotnictví, s některými z nich již FN HK i její partneři v dřívější době navázala spolupráci. Z řad stávajících partnerů bude v rámci projektu prohlubována spolupráce s podniky: GENERI BIOTECH, ELLA CS, CONTIPRO, LINET, ARROW International CS. S některými ze jmenovaných firem má žadatel uzavřeny rámcové smlouvy o spolupráci, s jinými již přímo smlouvy o spolupráci na konkrétních projektech. Při řešení projektu budou s firmami získávané výsledky průběžně konzultovány tak, aby mohla být zpětná vazba od aplikační sféry zohledněna v dalším řešení projektu a získané výsledky tak měly skutečný aplikační potenciál. V případě potřeby bude s těmito subjekty vždy uzavřena Dohoda o mlčenlivosti, aby nemohly být sdělované informace zveřejněny, ani nijak jinak šířeny a nebyla tak ohrožena plánovaná ochrana duševního vlastnictví. Pokud budou zmíněné firmy z hlediska svého portfolia relevantní, budou také mj. mezi subjekty, kterým budou výsledky projektu nabízeny ke komercializaci.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: nejčastější formou bude navázání spolupráce, deklarované například na základě Memoranda o porozumění či jiného adekvátního smluvního vztahu. Dále jsou výstupem například organizace společných seminářů, stáže, twinning, (včetně zahraničních subjektů), publikace výzkumných výsledků ve spolupráci s aplikační sférou. (uveďte název, stručný popis a plánovanou cílovou hodnotu)	LoI s aplikační sférou – cca 5 dokumentů
Další jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů. (uveďte typ výsledku a plánovanou cílovou hodnotu)	

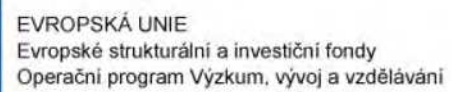
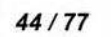
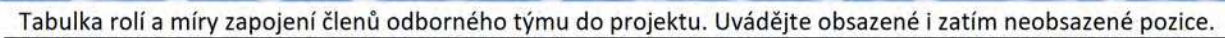
4.10. VÝZKUMNÝ TÝM

Výzkumný tým je složen ze špičkový vědeckých pracovníků, dosahujících excelentních výsledků ve svých oborech (perinatologie, gastro-enterologie, neurologie). Každý z šesti výzkumných záměr je veden garantem, vedoucím záměru. Vedoucí všech záměrů společně s hlavním řešitelem tvoří vědeckou radu projektu. Další členové týmu jsou výzkumní a vývojoví pracovníci se zkušeností realizace grantových výzkumných projektů, kliničtí pracovníci fakultní nemocnice, dále postdoktorandi a studenti fakult hradeckých univerzit zapojených do projektu (Univerzita Karlova, Univerzita Hradec Králové).

Rozmanitost týmu, jeho excelenci a široký odborný záběr ilustruje také zapojení externích spolupracovníků z dalších výzkumných institucí, a to jak tuzemských (VŠCHT, UPCE), tak zahraničních (University of Gothenburg, Hospital Clinic Barcelona).

Nábor většího počtu pracovníků do projektu není plánován, pozice v projektu jsou téměř všechny předem obsazené. Složení týmu předcházela pečlivá příprava, byly zjištěny kapacity jednotlivých pracovníků, jejich další výzkumné cíle, stejně tak jako jejich vytížení jako klinických lékařů. Klíčové pozice jsou obsazeny tak, aby v případě krátkodobého i střednědobého pracovního výpadku takového pracovníka bylo možné dočasné zastoupení jinými členy týmu.







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





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





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



Kvalifikační požadavky na neobsazené pozice. Uvádějte pro pozice, které plánujete obsadit excelentními, klíčovými a vedoucími pracovníky.	
Pozice pracovníka	Kvalifikační požadavky
N/A	N/A

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 04 00 Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech	2,6

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

CV excelentních a klíčových pracovníků jsou přílohou Žádosti – CV klíčových pracovníků. Součástí CV jsou tato data:

5 nejvýznamnějších výsledků v oblasti vědeckých publikací a/nebo výzkumných monografií ve vztahu k výzkumné agendě projektu. Vč. počet citací (bez autocitací).

5 nejvýznamnějších výsledků v oblasti získávání grantových prostředků ve vztahu k výzkumné agendě projektu. Vč. typu grantové soutěže a objemu získaných prostředků.

5 nejvýznamnějších v oblasti patentů a spolupráce s průmyslem ve vztahu k výzkumné agendě projektu. Vč. informací o komerčním využívání patentů v průmyslu.

4.11. POŘIZOVANÁ INFRASTRUKTURA A VYBAVENÍ, JEJÍ POTŘEBNOST A VYUŽITÍ

Klíčové vybavení / funkční modul (seřadte dle ceny sestupně od nejvyšší)	Počet kusů položky	Plán.
		cena celkem bez DPH (tis. Kč)
Hlubokomrazicí box	2	248
<u>Charakteristické vlastnosti:</u> Hlubokomrazicí box - skříňové provedení, objem minimálně 500 litrů, trvale udržitelná teplota nejméně -86 °C při okolní teplotě +30 °C, dva zcela nezávislé chladicí okruhy a kompresory (tzv. duální systém chlazení, při poruše/výpadku jednoho systému musí druhý být schopen udržet teplotu nejméně -50 °C v celém prostoru)		
<u>Účel pořizovaného vybavení:</u> Uchovávání vzorků odebraných pacientkám do doby analýzy. Vytvoření biobanky vzorků za účelem dalšího zkoumání.		



Připravenost infrastruktury:

Prostory Ústavu klinické imunologie a alergologie jsou kapacitně, technicky a stavebně způsobilé a vhodné pro umístění a provozování pořizovaného vybavení, součástí instalace nejsou žádné přípravné práce.

Přístroj pro neinvazivní sběr kondenzátu z vydechovaného plynu

1

149

Charakteristické vlastnosti:

Zařízení pro neinvazivní sběr vydechovaného vzduchu po kondenzaci, vhodné jak pro geriatrické, tak pro pediatrické používání.

Účel pořizovaného vybavení:

Sběr vydechovaného vzduchu u pacientek s předčasným porodem a nezralých novorozenců za účelem jeho další analýzy sloužící k predikci následných komplikací

Připravenost infrastruktury:

Prostory 2. interní kliniky jsou kapacitně, technicky a stavebně způsobilé a vhodné pro umístění a provozování pořizovaného vybavení, součástí instalace nejsou žádné přípravné práce.

Cognionics Headset

1

320

Charakteristické vlastnosti:

Mobilní technologie EEG, která nabízí vysokou úroveň použitelnosti a kvality signálu umožňující nové výzkumné aplikace. Pomocí systému lze signály EEG získat u většiny subjektů do minuty nebo do dvou minut. Je navržen pro rozhraní se všemi hardwarovými a softwarovými nástroji potřebnými pro pokročilý neurovědní výzkum.

- Bezdrátové spouštění pro přesné načasování a označení události
- Prodlužovací opěrka pro další senzorové vstupy včetně dýchání, EKG, GSR a další
- Kompatibilita s řadou nástrojů pro analýzu od třetích stran včetně nástrojů EEGLAB / BCILAB, OpenVibe, Brain Vision Analyzer a dalších
- Plný přístup k nezpracovaným datům pomocí API pro streamování v reálném čase

Účel pořizovaného zařízení:

Měření signálů EEG v reálném prostředí je velice náročné. Na rozdíl od řízeného laboratorního prostředí může elektrický šum z elektrických vedení, počítačů a dalších zařízení snadno překonat konvenční, nestíněný systém EEG. Navíc mohou pohyby subjektů snadno indukovat elektrický a fyzický hluk s velkou amplitudou, aby přemohly malý signál EEG. Pro rychlé získání dat používá přístroj vysoce optimalizovanou kombinaci senzorů, mechaniky a elektroniky k odstranění nežádoucích vlivů.

Připravenost infrastruktury:



Prostory Neurologické kliniky jsou vhodné pro umístění a provozování pořizovaného vybavení, jedná se o náhlavní soustavu nevyžadující žádné další úkony k provozu.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 41 01 Počet rozšířených či modernizovaných výzkumných pracovišť	1
Indikátor 2 05 00 Počet výzkumných pracovníků, kteří pracují v modernizovaných výzkumných infrastrukturách	20

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

Jako klíčovou aktivitu bude žadatel také připravovat mezinárodní projektovou žádost o podporu navazující výzkumných záměrů (zejména VZ1-3). V přípravě navazujících projektů bude využívat jak již dosažených výsledků, tak utvořených projektových partnerství. Základem mezinárodního konsorcia bude kromě Fakultní nemocnice Hradec Králové také Hospital Clinic Barcelona, Spain a The Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, jejichž excelentní výzkumní pracovníci budou již v době realizace tohoto projektu součástí vědecké rady projektu a jejichž supervizi budou využívat také vedoucí výzkumných záměrů.

Na přípravě projektu se z výzkumných pracovníků bude podílet zejména hl. řešitel, doc. Kacerovský a další vedoucí výzkumných záměrů. Z administrativního týmu pak projektový manažer a pracovník Centra transferu biomedicinských technologií (CTBT). Přípravné aktivity začnou v roce 2019, kdy již lze očekávat první výsledky projektu. Součástí programu výročních konferencí projektu PERSONMED budou také zasedání pracovní skupiny pro přípravu mezinárodní projektové žádosti. Členy pracovní skupiny budou nejen vedoucí výzkumní pracovníci a zahraniční experti, ale také Rada projektu, pracovníci CTBT a projektoví manažeři.

Na přípravu mezinárodní projektové žádosti jsou vyčleněny prostředky v rozpočtu, kapitola Cestovné – plánovány jsou dvě třídní cesty za partnery, jedna do Hospital Clinic Barcelona, jedna do Sahlgrenska Academy. Twinningu, projektových workshopů a schůzek k přípravě projektové žádosti se zúčastní dva vědečtí pracovníci a projektový manažer žadatele. Výstupem těchto aktivit budou již konkrétní projektové listy, abstrakty k výzkumným záměrům a plány přípravy žádostí ve vazbě na vyhlášené výzvy mezinárodních programů.

Potenciálním programem, do kterého se bude přihláška zpracovávat je H2020, příp. ERC, NIH.

Výsledky a výstupy aktivity	Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 2 03 12 Počet účastí podpořených výzkumných týmů realizovaných v programech mezinárodní spolupráce	0

Jiný výsledek, který se nepromítá do indikátorů: společně podaná projektová žádost v období realizace projektu. Pokud promítnete tuto žádost do indikátoru 2 03 12, neuvádějte ji zde. Zde uveďte pouze žádosti, které jste nepromítli do indikátoru 2 03 12, u kterých je tedy závazné pouze podání žádosti.

(uveďte téma/témata a plánovanou cílovou hodnotu)

7x pracovní skupina
přípravy přihlášky
Projektový list
Projektový záměr

6. ODBORNÉ VZDĚLÁVÁNÍ NEZBYTNÉ PRO REALIZACI VÝZKUMNÝCH AKTIVIT PROJEKTU

NENÍ RELEVANTNÍ

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

Pro šíření výsledků společné výzkumné činnosti je určena klíčová aktivita KA7. V rámci této aktivity bude rozvíjena spolupráce s externími subjekty s cílem navázání spolupráce především s těmi subjekty, které se zabývají vývojem či výrobou diagnostických prostředků a šíření výsledků výzkumné činnosti realizované v rámci výzkumných záměrů. Vzhledem časovému harmonogramu plánovaných činností lze předpokládat, že spolupráce s externími subjekty bude rozdělena do dvou základních oblastí:

1. Informování potenciálních partnerů z řad podniků o aktivitách projektu. Navázání spolupráce s těmito partnery z aplikační sféry. Tato aktivita bude zahájena v roce 2018 a ukončena společně s ukončením projektu. Výstupem budou Letter of Intent.

2. Šíření výsledků projektu směrem k odborné veřejnosti z veřejnoprávních i soukromých výzkumných institucí i z podniků zabývajících se výzkumem a výrobou z oblasti diagnostických prostředků, tedy s aplikační sférou. Tato aktivita bude zahájena začátkem roku 2019, prezentace výsledků bude závislá na průběhu jejich získávání, ale hlavní dopad bude především v druhé polovině realizace projektu, bude tedy realizována až do konce projektu.

V rámci této aktivity bude pro zajištění šíření výsledků společné výzkumné činnosti nutné realizovat následující dílčí aktivity:

- Účast na vybraných oborových a tematicky zaměřených konferencích, veletrzích a inovačních a investorských fórech a prezentace výsledků na obdobných akcích formou přednášek, posterů, stánku s informačními materiály a možností individuální konzultace (např. každoročně se opakující akce určené pro setkávání odborníků z výzkumných institucí, institucí zajišťujících transfer výsledků výzkumů do praxe a zástupců praxe typu BioVaria realizované v Mnichově, BioSpot v Praze, BioEurope, Bio America, BioFit, EuroBiotechnology Congress v Berlíně, TechConnect World Innovation Conference and Expo ve Washingtonu DC a další). Plánovány jsou čtyři 6-denní cesty pracovníka Centra transferu biomedicínských technologií za projekt. Dále bude specifikováno v průběhu realizace projektu podle dosažených výsledků a na základě analýz potenciálního využití dosažených výsledků.

- O výstupech projektu bude informována širší odborná veřejnost také prostřednictvím webových stránek projektu.

- Podání patentových přihlášek

- Prezentace výsledků výzkumu na odborných konferencích (publikace abstraktů a vědeckých článků ve sbornících mezinárodních vědeckých konferencí např.

1) The pregnancy meeting of the Society for Maternal-Fetal Medicine
<https://www.smfm.org/meetings/2-37th-annual-pregnancy-meeting>



2) The scientific meeting of the Society for Reproductive Immunology <http://www.sri-online.org/meetings-calendar/2017>)

3) United European Gastroenterology week <https://www.ueg.eu/week/>

4) Neuroimaging and Interventional Radiology <http://neuroradiology.conferenceseries.com/>

- Prezentace výsledků výzkumu v impaktovaných časopisech formou vědeckých článků (např. PLoS One, Am J Obstet Gynecol, International journal of circuits, systems and signal processing, Neuropsychiatric Disease and Treatment, World Journal of Gastroenterology, apod.

Výsledky a výstupy aktivity	Počet aktivit příslušného typu Cílová hodnota realizace projektu
Indikátor 5 10 17 Počet uspořádaných jednorázových akcí (uveďte po typových položkách typ aktivit, stručný popis a plánovanou cílovou hodnotu)	5 výročních konferencí projektu

8. ŘÍZENÍ PROJEKTU

Cílem klíčové aktivity 1 Řízení projektu je zajistit přípravu a realizaci projektu tak, aby bylo dosaženo jeho cíle v plánovaném čase a s plánovanými náklady. Systém řízení nastavený v rámci přípravy projektu umožní včas identifikovat případná rizika a eliminovat jejich dopad na realizaci projektu. Milníky, indikátory a výstupy, uvedené v projektové žádosti, budou sledovány pro každou z klíčových aktivit, vývoj a postup v projektu budou pravidelně kontrolovány PM, hlavním řešitelem a vedoucími výzkumných směrů. Kvalita výsledků (výstupy projektu) bude zajištěna kvalitním a kompetentním hlavním řešitelem a vedoucími výzkumných záměrů a také odborným dohledem špičkových specialistů, kteří budou součástí výzkumného týmu.

Vzhledem ke vhodně nastavenému systému kontroly budou vznikající problémy na různých úrovních výzkumných záměrů i na úrovni řízení celého projektu včas identifikovány a řešeny.

Časový plán: 1/2018-12/2022 (celkem 60 měsíců, měsíc 1-60)

Řízení projektu jako klíčová aktivita je rozděleno do 3 segmentů. První částí je řízení projektu, jehož cílem je naplnění stanoveného cíle v plánovaném čase a s plánovanými zdroji. Druhou částí je dotační management, který je zaměřen na dodržování dotačních pravidel, finanční management a komunikaci s Řídicím orgánem. Třetí část je věnována duševnímu vlastnictví, přípravě patentových přihlášek a transferu technologií.

Realizační tým

Vedoucí týmu:

[Redacted text]

Členové týmu:

[Redacted text]



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





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

Jméno a příjmení (u zatím neobsazených pozic uveďte „bude nominován“)	Typ pracovníka - key -regular member	Pozice v týmu	Úvazek v době realizace projektu. Uváděné roky jsou kalendářní a odpovídají rozpočtovým rokům projektu.					
			2017	2018	2019	2020	2021	2022

Kvalifikační požadavky na neobsazené pozice. Uvádějte pro pozice, které plánujete obsadit klíčovými a vedoucími pracovníky.

Pozice pracovníka	Kvalifikační požadavky
N/A	



8.1. PLÁNOVANÁ ORGANIZAČNÍ STRUKTURA V DOBĚ REALIZACE PROJEKTU

Realizační tým má zásadní vliv na kvalitu řízení a úspěšnost realizace celého projektu. Proto byl v době přípravy velký díl času věnován tvorbě projektového týmu, jeho odborné i administrativní části.

Projektový tým je sestaven z dvou hlavních částí, a to odborné a administrativní. Vedení projektového týmu je v kompetenci hlavního projektového manažera (PM). Administrativní tým je složen z finančních manažerů, projektových manažerů a manažera veřejných zakázek. Jednotlivé pozice jsou zastoupeny v přiměřeném rozsahu i u partnerů projektu. Odborná část projektového týmu je rozdělena dle výzkumných záměrů do dílčích týmů složených z pracovníků VaV, které jsou řízeny vedoucími výzkumných záměrů (VZ). Za celkovou koordinaci odborných/vědeckých aktivit zodpovídá hlavní řešitel (PI), strategická rozhodnutí v odborné části a oponentní posudky k publikovaným výstupům spadají do kompetence Vědecké rady. Exekutivním orgánem projektu je Rada projektu. Více viz Organigram, který je přílohou Studie.

Hlavní projektový manažer – 0,5 FTE u příjemce,

Zodpovědnou osobou za řízení projektu a kontaktní osobou je Hlavní manažer projektu. Zodpovídá za řízení rizik, hodnocení průběhu projektu, monitoring vůči ŘO OP VVV a Nositeli ITI i dovnitř projektu, za zadávací řízení, dotační management, sleduje a vyhodnocuje naplňování indikátorů. Účastní se kontrol projektu. Spolupracuje s liniovými odděleními všech institucí, které k úspěšnému řešení potřebuje - účetní a ekonomická oddělení, oddělení veřejných zakázek, právní oddělení, oddělení interního auditu atp. Nastavuje smluvní vztahy s pracovníky i dodavateli, kontroluje jejich realizaci a vypořádání. Současně důsledně a systematicky sleduje vývoj rizikových faktorů realizace projektu, včas bude řešit jejich negativní vývoj vzhledem k registru rizik a připraví aktivní opatření pro eliminaci rizik vznikajících v průběhu realizace. Systematicky a odděleně budou řízena rizika dotačních požadavků a podmínek vyplývajících z programové dokumentace OP VVV.

Hlavní řešitel – FTE 0,2 v jednotlivých výzkumných záměrech.

Hlavním řešitelem projektu je doc. Marian Kacerovský, který zodpovídá za výzkumnou část projektu a jeho výsledky a výstupy, koordinuje činnost výzkumných skupin, aktivně komunikuje se zahraničními experty, šíří výsledky projektu, je členem Rady projektu a Vědecké rady a je v intenzivním kontaktu s hl. projektovým manažerem. Je zodpovědný za kvalitu publikačních výsledků výzkumného týmu. Jedná se o excelentního vědce, který je klíčovým členem odborné části projektu a nositelem konceptu výzkumného programu.

Rada projektu – úvazky v rámci výzkumných záměrů

Exekutivním orgánem je Rada projektu skládající se z hl. řešitele, zástupce příjemce (FN), zástupce partnerů (LF a UHK) a HMP. Rada rozhoduje ve strategických otázkách, řeší problémy na úrovni celého projektu, zainteresovaných subjektů, hodnotí reporty odborné i administrativní části realizačního týmu, hodnotí ekonomiku projektu. Určuje další zásadní kroky a příp. změny v projektu.

Vědecká rada - FTE v rámci výzkumných záměrů

Pracovní skupina tvořená Hl. řešitelem, vedoucími výzkumných týmů a zahraničními experty. Vědecká rada se schází minimálně jednou za čtvrt roku, řeší pokrok v jednotlivých úkolech, případné problémy, hodnotí publikační výstupy, konferenční příspěvky, ochranu výsledků apod. Počítá se i s poradami přes Skype, zejména pro případ, kdy někdo z klíčových pracovníků bude v zahraničí.

Finanční manažer – FTE 0,5 u příjemce,

Úlohou finančního manažera bude monitoring, kontrola a vykazování finanční agendy projektu, např. sledování cash flow, čerpání rozpočtu, dodržování finančního plánu, způsobilost výdajů, příprava žádostí o platbu a všech souvisejících podkladů. Zodpovídá za finanční správnost a platby v rámci rozpočtu (kontrola věcné správnosti údajů na účetních dokladech a jejich zaúčtování, vypracovávání příkazů k platbě, kontrola



projektového účtu, zajišťování refundací a přeúčtování, atp.). Zodpovídá za efektivní hospodaření a v rámci přiděleného rozpočtu zajišťuje oddělenou účetní agendu spojenou s projektem. Dohlíží nad mzdovou agendou projektu (kontrola srážek a odvodů, měsíční závěrky mezd a výstupů a výkazů práce za všechny pracovníky realizačního týmu). Přípravuje a kontroluje podklady pro žádosti o platbu a finanční části zpráv o realizaci včetně závěrečné zprávy. Vede a průběžně aktualizuje finanční plán projektu včetně plnění závazků v rámci partnerských vztahů.

Projektový manažer a finanční manažer – u projektových partnerů – FTE 0,1 u každého partnera

Projektový a finanční manažer odpovídá za realizaci aktivit na partnerských pracovištích v souladu se všemi zákonnými předpisy, interními nařízeními (univerzitními i fakultními) a pravidly OP VVV. Bude zodpovědný za koordinaci projektových aktivit partnera, organizační a provozní stránku projektu, dosažení plánovaných cílů a hodnot indikátorů partnera a zajišťování efektivní komunikace směrem k hlavnímu manažerovi projektu. Podílí se na zajištění, sběru a zpracování podkladů v průběhu realizace projektu (reporting) a dodržení všech administrativních požadavků, realizuje VZMR v rámci rozpočtu partnera, spolupracuje na externím zajištění administrace VZ, komunikuje s odborným týmem při tvorbě a průběhu zakázky a kontroluje správnost. Identifikuje rizika projektu a spolupracuje na jejich odstranění, poskytuje informace a zpětnou vazbu partnerům. Dohlíží nad financováním a stavem rozpočtu aktivit partnera. Bude zodpovědný za přípravu podkladů pro monitorovací zprávy (ZoR). Projektoví manažeři budou úzce spolupracovat s hl. projektovým manažerem.

Specialista technologického transferu – FTE 0,1 u příjemce

Specialista TT z Centra transferu biomedicínských technologií se podílí na klíčové aktivitě Analýza potenciálu praktického uplatnění výzkumných výsledků. Průběžné výsledky výzkumných skupin bude v intervalu 6 měsíců podrobovat rešeršim a analyzovat jejich praktické uplatnění po dokončení výzkumných prací. Analýza bude zahrnovat i předběžný průzkum trhu, budou zjišťovány očekávané parametry výsledků z pohledu aplikační sféry. Dále se bude účastnit veletrhu a inovačních a investičních fór, kde bude prezentovat potenciálním zájemcům z aplikační sféry výsledky projektu a bude analyzovat aktuální poptávku na trhu po vyvíjených výstupech i jejich ideálních parametrech.

Manažer veřejných zakázek – FTE 0,1 u příjemce, po dobu 6 měsíců v roce 2018

Jelikož je realizace veřejných zakázek rizikovou složkou projektu zejména z pohledu dodržení časového plánu, který má v důsledku dopady i na finanční plán projektu a plnění výstupů a indikátorů, je součástí administrativního týmu projektu i pozice manažera veřejných zakázek. Tato pozice bude zajištěna u žadatele projektu. Úlohou manažera veřejných zakázek bude koordinace, příprava a realizace plánovaných veřejných zakázek v rámci projektu a příprava a archivace dokumentace k zakázkám. Bude klást důraz na kvalitní přípravu zadávací dokumentace, přesnou specifikaci předmětu plnění a správně nastavená kritéria hodnocení. Průběžně bude spolupracovat s příslušnými členy odborného či administrativního týmu na upřesnění zadání dodávek.

Odborný tým dále tvoří vysoce erudovaní pracovníci VaV s bohatou publikační činností, vedoucí jednotlivých VZ mají také bohaté zkušenosti s realizací výzkumných projektů a vedením týmů, stejně tak jako s aktivní prací s cílovou skupinou. Jedná se o perspektivní vědecké osobnosti. Jejich CV jsou přílohou žádosti. Koordinaci projektových aktivit a vedení administrativního týmu má na starosti hl. manažer. Jeho CV je přílohou SEH. Tým tvoří pracovníci se zkušenostmi s přípravou a řízením výzkumných grantů i projektů financovaných ze Strukturálních fondů EU.

Zvolená organizační struktura je liniově štábní s prvky maticové organizační struktury. Vedením projektu je pověřen hlavní projektový manažer. Štábní útvary (finanční a projektový manažer, podpůrní pracovníci dalších útvarů) budou zajišťovat plnění administrativních činností v souladu s Rozhodnutím, metodickými pokyny OPVVV, platnou legislativou a interními předpisy. Budou zároveň koordinovat postup prací v této oblasti s administrativními pracovníky partnerů. Budou úzce spolupracovat s vedoucími



pracovníky a odbornými pracovníky v rámci VZ a jednotlivých klíčových aktivit. Organigram znázorňující vazby mezi jednotlivými členy týmu je přílohou Studie.

Vedoucí VZ a klíčových aktivit budou řídit odborné pracovníky na pracovišti žadatele a koordinovat aktivity s vedoucími partnerských pracovišť. V případě klíčových aktivit, kdy se jedná o průřezové aktivity, bude využito maticové organizační struktury a dle zaměření příslušné klíčové aktivity budou pro řešení příslušných úkolů nominováni pracovníci jednotlivých odborných nebo administrativních týmů (např. pro plnění KA 8 pořízení infrastruktury pro potřeby VZ1, VZ5, VZ6 budou pověřeni příslušní odborní pracovníci VZ a odpovědný pracovník nákupních oddělení pro zajištění zadávacího řízení).

Projektové struktury jsou z velké části začleněny do stávající organizační struktury žadatele v rámci několika klinik (Gynekologicko-porodnická, Neurologická, 2. interní, Radiologie, Dětská klinika). V rámci těchto pracovišť bude projekt realizován výzkumnými týmy ustavenými pro účely projektu. Z organizační struktury FN HK budou využita také pracoviště Oddělení projektové podpory a Centrum transferu biomedicínských technologií. Zároveň budou projektové struktury kooperovat s pracovišti stávající organizační struktury dle příslušného zaměření (oddělení veřejných zakázek, odbor financí a analýz, odbor ekonomických informací, odbor personální a mzdové politiky). Vzhledem k početným předchozím zkušenostem s realizací projektů jsou zástupci zodpovědných projektových struktur schopni bez problémů koordinovat aktivity napříč pracovišti žadatele.

Projektové struktury partnerů jsou složeny ze dvou ústavů LFUK v HK - Ústavu hygieny a preventivního lékařství, Ústavu farmakologie, a dále se projektových aktivit zúčastní vybraní pracovníci z Ústavu klinické imunologie a alergologie (UKIA) a Ústavu klinické biochemie a diagnostiky (UKBD), což jsou společná pracoviště LF UK v HK a FN HK. Z organizační struktury LF UK v HK budou dále na aktivitách projektu participovat pracovníci děkanátu – především Grantového a zahraničního oddělení, kteří mají zkušenosti s realizací projektů, ale i se spoluprací s aplikační sférou, marketingem a PR. Za UHK se projektu bude účastnit Přírodovědecká fakulta, Katedra fyziky a rektorátní grantové oddělení.

8.2. KOMUNIKACE REALIZAČNÍHO A ODBORNÉHO TÝMU

Nastavení komunikace má v projektu klíčovou roli. Jednotlivé odborné týmy (v rámci VZ) se budou scházet min. 2x měsíčně. Komplexní problémy týkající se odborné části projektu bude řešit tým vedoucích VZ společně s hlavním řešitelem, schůzky jsou plánovány min. 1x za měsíc, v případě potřeby ad hoc. Administrativní tým bude své schůzky věnovat zejména monitoringu projektu, řízení rizik a finančnímu řízení. Intenzita schůzek se bude měnit v závislosti na fázi monitoringu, porady týmu budou min. 1x za 14 dní. Rada projektu se bude scházet každé tři měsíce, na základě reportů odborného a administrativního týmu bude činit strategická rozhodnutí, plánovat další zásadní kroky. V případě zásadních problémů bude jednat ad hoc. Jednou za rok se v projektu zorganizuje konference, které se zúčastní nejen členové realizačního týmu, zahraniční experti, ale i cílové skupiny, pracovníci VaV, studenti Ph.D. Předmětem workshopů bude prezentace dosavadních výsledků a výstupů projektu, diskuse nad výsledky, plánování dalších kroků a aktivit navazujících na dění v projektu. Ze všech porad a schůzek bude vyhotoven zápis s novými úkoly, termíny a osobami zodpovědnými za jejich plnění. Kromě standardních porad budou probíhat i méně formální setkání členů týmu jako např. coffee breaky s aktualitami jednotlivých týmů, workshopy studenty, apod.

Detailní mzdové náklady v jednotlivých letech realizace projektu jsou uvedeny v Rozpočtu projektu – kapitola 9 a jeho Komentáři – samostatná příloha Žádosti.



8.3. ANALÝZA RIZIK

V průběhu přípravy byla identifikována rizika a vytvořen jejich registr, který bude v průběhu realizace dále sledován a aktualizován. Rizika byla rozdělena podle druhu a analyzována z pohledu pravděpodobnosti a závažnosti jejich dopadu. Pro všechna rizika jsou naplánovány způsoby jejich eliminace, příp. preventivní opatření.

Rizika projektu lze rozdělit na obecně projektová, finanční, technická a výzkumná. Jejich dopad lze rozdělit do tří kategorií (1 - nízký, 2 - střední, 3 - závažný), pravděpodobnost rizika hodnotíme na škále (1 nízká - 3 vysoká). Součin těchto parametrů pak celkově hodnotí míru rizika. Pokud míra rizika dosáhne hodnotu 3 bodů, pak je riziko hodnoceno jako závažné a v průběhu realizace bude průběžně důkladně monitorováno.

Analýza rizik					
Druh rizika	Popis rizika	Způsob eliminace	Dopad	Pravděpodobnost	Hodnocení
Obecná	zpoždění aktivit v harmonogramu, nedodržení závazných termínů	důsledná kontrola plnění aktivit dle plánu, časové rezervy	3	2	6
Obecná	zpoždění či zrušení zadávacího řízení	časová rezerva, spolupráce s oddělením zakázek, kvalitní zpracování zadávací dokumentace, zohlednění přípravy zadávací dokumentace, výběrového procesu a uzavírání smlouvy v harmonogramu aktivit	3	2	6
Obecná	odchod klíčových pracovníků	důkladný nábor, motivující hodnocení výzkumných týmů, budování pevných profesionálních vazeb a smyslu pro týmovou práci a společné výzkumné cíle	3	1	3
Finanční	zpoždění v proplácení schválených prostředků	důkladná kontrola předkládaného vyúčtování, vlastní finanční rezervy	2	2	4

Finanční	přečerpání/nedočerpání schváleného rozpočtu	kvalitní plánování projektu, efektivní hospodaření s prostředky, průzkum trhu, zadávací řízení	2	1	2
Finanční	záporné cash flow projektu při platbách dodavatelům u investic - vzhledem k přímému financování z Ministerstva zdravotnictví	zpracování delší lhůty splatnosti, vlastní zdroje a zároveň nastavení smluvní fakturace u investic mimo období listopad - únor (tedy platby prosinec - březen).	3	2	6
Technická	závady na pořízených přístrojích a zařízeních	výběr kvalitního dodavatele a záručního servisu	3	1	3
Výzkumná	jiný výzkumný subjekt dosáhne výsledku dříve, patentuje výsledek před příjemcem	důkladný monitoring výzkumných směrů konkurenčních subjektů, orientace ve světových výsledcích v daném oboru, získávání informací od relevantních subjektů na trhu	3	1	3
Výzkumná	Nedostatek pacientek ve sledovaném období, nedostatek vzorků	Vzorky nasbírány i v předešlých obdobích, výběr vhodných pacientek z celé spádové oblasti, či partnerských pracovišť	2	1	2

9. ROZPOČET

Rozpočet projektu byl naplánován v souladu s pravidly hospodárnosti a adekvátnosti. Veškeré plánované náklady jsou způsobilé k financování. Dotace na způsobilé náklady je 100%. V případě vzniku vícenákladů či nezpůsobilých nákladů je žadatel připraven náklady dofinancovat z vlastních zdrojů.



Výše všech položek (osobní, investice, cestovné, admin. náklady), rozložení čerpání do jednotlivých let a popis adekvátnosti nákladů jsou uvedeny v příloze Studie Komentovaný detailní rozpočet.

Stručný rozpad:

- Celkový rozpočet projektu je **38 957 652,95 Kč**
- Rozpočet žadatele činí 28 975 299,95 Kč z celkového rozpočtu, což je 74,4 % z celkového rozpočtu.
- Rozpočet partnera LF UK v HK činí 4 100 000 Kč, což je 10,5 % z celkového rozpočtu.
- Rozpočet partnera UHK činí 5 882 353 Kč což je 15,1 % z celkového rozpočtu.
- Mzdové náklady na vědecké pracovníky jsou plánovány celkem ve výši 16 445 820 Kč. V této kategorii nákladů jsou započtena k hrubým mzdám také zákonná pojištění (sociální a zdravotní pojištění, FKSP)
- Investiční náklady na pořízení instrumentálních zařízení jsou plánovány ve výši 1 084 300 Kč a detailně popsány v kapitole 4.11 této studie.
- Cestovní náklady jsou plánovány ve výši 2 083 900 Kč.
- V projektu jsou plánovány další provozní náklady na provádění výzkumu ve výši 7 700 613 Kč (zejména chemikálie, biomateriál, drobné laboratorní vybavení, spotřební materiál atd.).
- Na patentovou a další ochranu výsledků výzkumu je plánováno celkem 1 750 000 Kč

Adekvátnost a hospodárnost mzdových nákladů odborného týmu:

Odborný tým byl sestaven hlavním řešitelem ve spolupráci s vedoucími jednotlivých výzkumných záměrů. Jednotliví pracovníci a jejich úvazky jsou přehledně uvedeni v tabulce Výzkumný tým podle ISPV, která je přílohou Studie proveditelnosti. Výše úvazku byla stanovena, dle předpokládané vytiženosti pracovníka. Stanovení výše mzdových nákladů bylo provedeno srovnáním limitů stanovených OP VVV, sazeb ISPV pro třetí kvartil a srovnáním interních mzdových předpisů, jejichž sazba vycházela jako nejehospodárnější. Pro účely projektu byla stanovena výše mzdových nákladů prostřednictvím zařazení pracovníka do platové třídy dle požadovaných kompetencí a stanovením výše osobního příplatku na základě pracovní náplně a rozsahu projektu, tj. přidělené zodpovědnosti. Mzdy nominovaných vědeckých pracovníků byly stanoveny také s ohledem na jejich dosažené výstupy, kvalifikaci a spolupráci se zahraničím, přičemž odpovídají mzdovým nákladům pracovníků na daných pozicích. Mzda na projektu bude vyplácena 60 měsíců.

Adekvátnost a hospodárnost provozních nákladů, administrativního týmu.

Administrativní náklady tvoří zejména náklady a místní kanceláře žadatele a partnerů a mzdy administrativních pracovníků žadatele a partnerů (1,2 úvazku), což činí dohromady 8,16 % z celkového rozpočtu tj. 3 179 000 Kč.

Adekvátnost a hospodárnost nákladů na pořizované služby

Služby budou zahrnovat především opravy přístrojů, náklady na publikování v režimu OPEN ACCESS, outsourcing speciálních analýz a náklady na ochranu duševního vlastnictví. Náklady na služby byly kalkulovány na základě předchozích zkušeností výzkumných týmů s realizací grantových projektů. Byla také provedena předběžný průzkum trhu. Konečné ceny budou stanoveny až výsledkem zadávacího řízení, které proběhne v souladu s platnou legislativou, vnitřními předpisy žadatele a příjemců a s metodikou



poskytovatele. Ceny za ochranu výsledků výzkumu vychází z mezinárodních sazebníků. Celková částka za služby činí 5 208 560 Kč, což představuje 13,4 % z celkových nákladů projektu.

Adekvátnost a hospodárnost cestovních nákladů

Cestovní náklady budou zahrnovat především dopravu, ubytování, související náklady a registrační poplatky na konference, veletrhy a inovační a investorská fóra pro prezentaci výsledků výzkumu a navazování partnerských spoluprací. Celková částka za služby činí 2 083 900 Kč, což představuje 5,3 % z celkových nákladů projektu.

Adekvátnost a hospodárnost investičních nákladů

Přístroje a zařízení plánované v projektu je pro realizaci výzkumných záměrů nezbytné. Nejedná se o obnovu stávajícího zařízení, nýbrž o modernizaci infrastruktury pro výzkum, která umožní přesnější a kvalitnější výstupy jednotlivých dílčích úkolů. Celková částka investičních nákladů v projektu vč. HW a SW je 1 084 300 Kč, což činí 2,8 % z celkových nákladů projektu.

9.1. ZAJIŠTĚNÍ SPOLUFINANCOVÁNÍ V REALIZAČNÍ FÁZI

Žadatelem je Fakultní nemocnice Hradec Králové, příspěvková organizace organizační složky státu, jejímž zřizovatelem je Ministerstvo zdravotnictví ČR. Žadatel má zajištěno 100% financování. Souhlas zřizovatele s podáním projektu je přílohou Žádosti o podporu. Ačkoliv v době přípravy nebyly plánovány jiné než způsobilé náklady, žadatel má zároveň zajištěny prostředky pro případné vícenáklady či nezpůsobilé náklady projektu.

10. UDRŽITELNOST

Udržitelnost projektu je dle pravidel poskytovatele 5 let po úplném finančním vypořádání, tj. v období od roku 2023 do roku 2027. Plnění podmínek udržitelnosti vychází z článku 71 Obecného nařízení a jsou společná všem institucím zapojených do realizace projektu PERSONMED.

Výzkumné aktivity projektu budou v době udržitelnosti pokračovat. Výzkumný tým bude i po skončení projektu z větší části zachován, jedná se zejména o kmenové zaměstnance výzkumných institucí, kteří jsou součástí výzkumných center institucí, týmy budou navazovat na výsledky projektu, část aktivit bude směřovat ke komercializaci výsledků, dále bude podporován předaplikační výzkum nadějných výzkumných záměrů na poli personalizované medicíny. Rozvíjena bude i nadále spolupráce se zahraničními experty a práce s postgraduálními studenty a postdoktorandy.

Udržitelnost projektu je zajištěna jak po institucionální, tak finanční stránce. Všechny pořízené nebo již nedávno pořízené přístroje mají životnost min. 10 let a partneři je budou využívat k projektovým aktivitám během i po ukončení projektu. Přístroje budou i v době udržitelnosti významnou měrou přispívat k realizaci výsledků VaV, ať už publikačních, či aplikačních (např. patentů, užitečných vzorů). Osoby, které na přístrojích pracují, jsou součástí týmu a jejich setrvání ve výzkumném týmu po skončení projektu je taktéž zajištěno.

Celkové roční náklady v době realizace projektu v průměru cca 7,5 mil. Kč. Do této částky není započten počáteční nákup přístrojů.

S ohledem na způsob financování vědy a výzkumu v ČR a nastavený systém hodnocení VaV výkonů výzkumných organizací získají zapojené výzkumné instituce za realizované výsledky (zejména IF



publikace, případně patenty) prostředky formou institucionální podpory. Další zdroje budou zajištěny z grantových soutěží, ať už národních (AZV, GAČT, TAČR, MPO, EHP/Norské fondy), nebo mezinárodních (Horizon 2020, ERC).

V době udržitelnosti projektu se nepočítá s velkou obměnou přístrojového vybavení, pořízená zařízení budou v záruce. Kalkulovány jsou náklady do 50tis./ročně na nezbytné opravy a pravidelné servisní kontroly všech zařízení, servis bude zajištěn z institucionálních prostředků, příp. grantů.

10.1. FINANČNÍ UDRŽITELNOST

Plán finanční udržitelnosti projektu (v celých Kč)					
Položka, včetně komentáře	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Nákup chemikálií a spotřebního materiálu	1 200 000	1 200 000	1 300 000	1 300 000	1 300 000
Náklady na energie	200 000	200 000	220 000	220 000	220 000
Servis přístrojů	50 000	50 000	50 000	50 000	50 000
Mzdové náklady vč. odvodů	5 440 000	5 712 000	5 997 600	6 297 480	6 612 354
Provozní výdaje celkem	6 890 000	7 162 000	7 567 600	7 867 480	8 182 354
Provozní příjmy v souladu s článkem 61[1] pro projekty nevytvářející příjmy (příjmy nestačí k plnému pokrytí provozních nákladů a podléhají dalším omezením)	0	0	0	0	0
Požadavky na vlastní financování (Provozní výdaje celkem – Provozní příjmy), vyjde nenulová kladná hodnota	6 890 000	7 162 000	7 567 600	7 867 480	8 182 354
Zdroje financování: institucionální prostředky	3 445 000	3 581 000	3 783 800	3 933 740	4 091 177
Zdroje financování: granty	2 067 000	2 148 600	2 270 280	2 360 244	2 454 706
Zdroje financování: smluvní výzkum	689 000	716 200	756 760	786 748	818 235
Zdroje financování: mezinárodní projekty	689 000	716 200	756 760	786 748	818 235
Zdroje financování celkem	6 890 000	7 162 000	7 567 600	7 867 480	8 182 354
Zbývá dofinancovat	0	0	0	0	0



(uvede se 0, pokud jsou celkové zdroje financování rovny nebo vyšší než požadavky na vlastní financování, v opačném případě se uvede částka „Požadavky na vlastní financování – Zdroje financování celkem“)					
---	--	--	--	--	--

10.2. VĚCNÁ UDRŽITELNOST

Výzkumné centrum pro rozvoj personalizované medicíny tým bude v období udržitelnosti navazovat na klíčové aktivity, výstupy a spolupráci dílčích výzkumných týmů z období realizace projektu. Udržitelnost projektu bude zajišťována v několika směrech, reflektujících personální rozvoj týmu, využití získaného technického vybavení, rozvoj projektem ověřených metod a posun úrovně poznatků, zkušeností a výstupů projektu směrem k uplatnění v aplikační sféře. Zároveň budou rozvíjena nová témata a formulovány nové výzkumné záměry z oblasti personalizované medicíny, např. v oborech onkologie, hematologie, alergologie a další.

Výzkumný tým projektu PERSONMED má věkově rozmanitou strukturu, ve vysoké míře jsou zapojeni začínající a mladí výzkumní pracovníci, kteří získají realizací projektu příležitost rozvíjet své profesní znalosti a dovednosti a podílet se na tvorbě významných vědeckých výsledků. Jejich disertační práce budou reflektovat projektem získané poznatky, které budou ve své práci dále rozvíjet. Rozvíjena bude dále i spolupráce se zahraničními experty, v souvislosti s rozšiřujícím se počtem oborů personalizované medicíny jich bude v týmu přibývat.

I po skončení projektu je plánována spolupráce v rámci výzkumných grantů, zejména AZV, GAČR, TAČR a MPO, popř. další studium a šíření výsledků na mezinárodní úrovni v rámci evropské spolupráce. Projektem vytvořené konsorcium jednotlivých pracovišť vč. zahraničních institucí bude i nadále usilovat o podporu v rámci mezinárodních soutěží. Zapojené výzkumné organizace jsou zároveň centry terciálního vzdělávání budoucích vědců (UK a UHK), dá se tedy předpokládat, že kontinuita projektu bude zachována i v rámci běžné fluktuace a generační obměny pracovníků.

Výstupy projektu v rámci udržitelnosti budou realizovány formou společných publikací v časopisech s IF. Hlavním cílem udržitelnosti projektu by měl být posun realizovaných výzkumných záměrů směrem k aplikační sféře, tak aby mohla být zahájena fáze komercializace a záměr rozvíjen dál např. s podporou OP PIK.

Všechny výstupy projektu budou udrženy minimálně v rozsahu, v jakém byly pořízeny během realizace projektu. Všechny aktivity budou dokumentovány v průběžných monitorovacích zprávách po dobu 5 let. Energie bude věnována také plnění výstupů, indikátorů pro období udržitelnosti, které si partneři projektu naplánovali. Stěžejními výstupy budou impaktové publikace, bude zajištěna popularizace výsledků projektu např. formou organizace workshopu pro zástupce podniků regionu, kteří se zabývají vývojem a výrobou diagnostických prostředků. Odborní pracovníci, kteří jsou nositeli a odbornými garanty výzkumných záměrů budou i nadále rozvíjet výsledky projektu. V případě personálních změn bude zajištěno předání všech znalostí a dovedností nově nastupujícím pracovníkům, kteří zajistí udržitelnost všech odborných aktivit vzniklých během projektového období. Udržitelnost bude garantována také díky dlouholetému působení zapojených subjektů (Fakultní nemocnice Hradec Králové, Lékařská fakulta UK v HK, Univerzita Hradec Králové) na poli vědy a výzkumu, neboť se jedná o ekonomicky i personálně stabilní instituce.



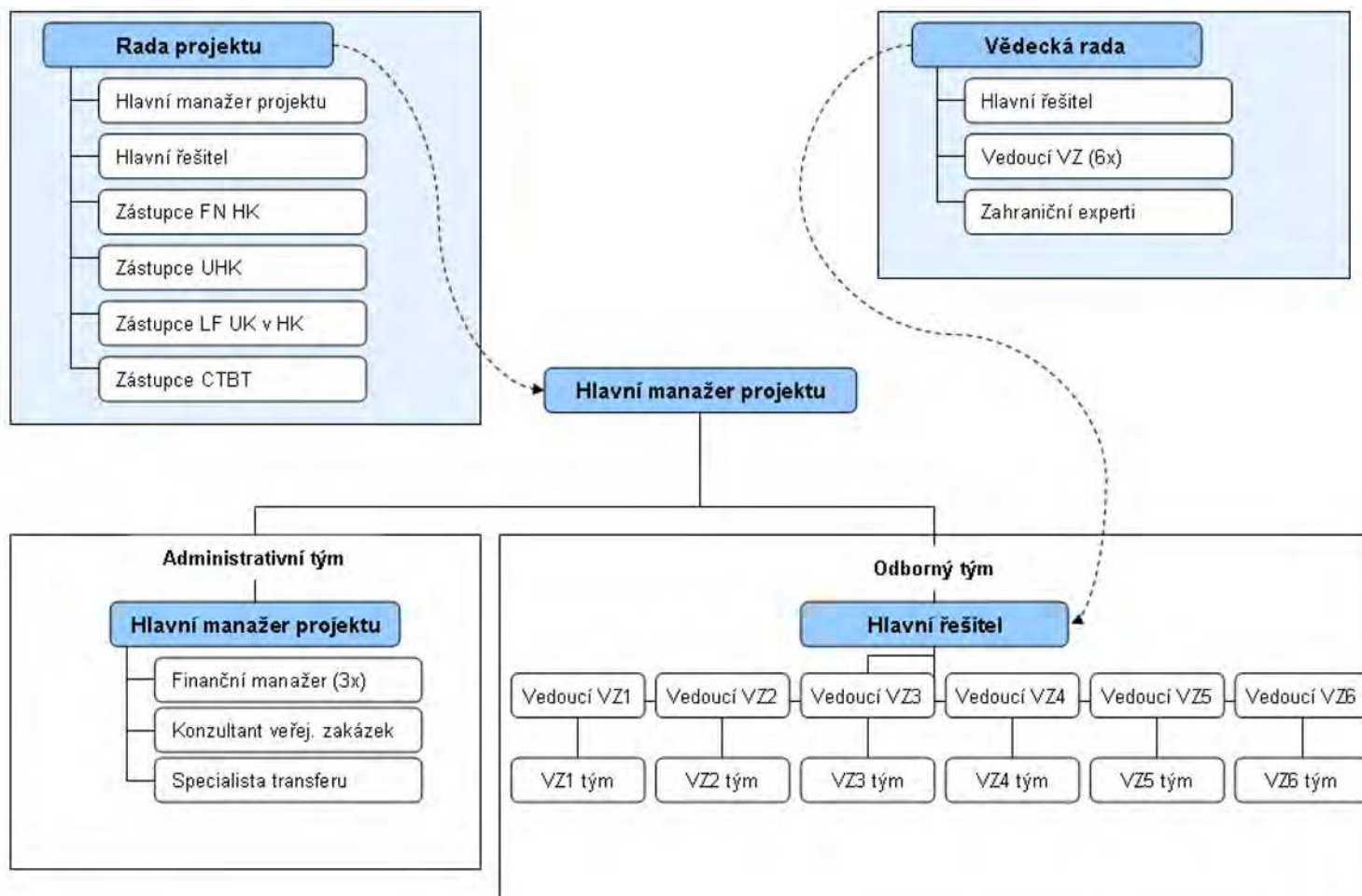
Kód a název výsledku	Cílová hodnota realizace projektu	Plán vývoje v období udržitelnosti				
		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
2 03 12 Počet účastí podpořených výzkumných týmů realizovaných v programech mezinárodní spolupráce	0	0	0	1	0	0
2 02 11 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	18	4	4	5	5	5
2 02 16 Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	8	1	1	1	2	2
2 20 11 Mezinárodní patentové přihlášky (PCT) vytvořené podpořenými subjekty	3	0	1	0	1	1
Jiný výsledek, který se nepromítá do MI. (uvedte typ výsledku)						



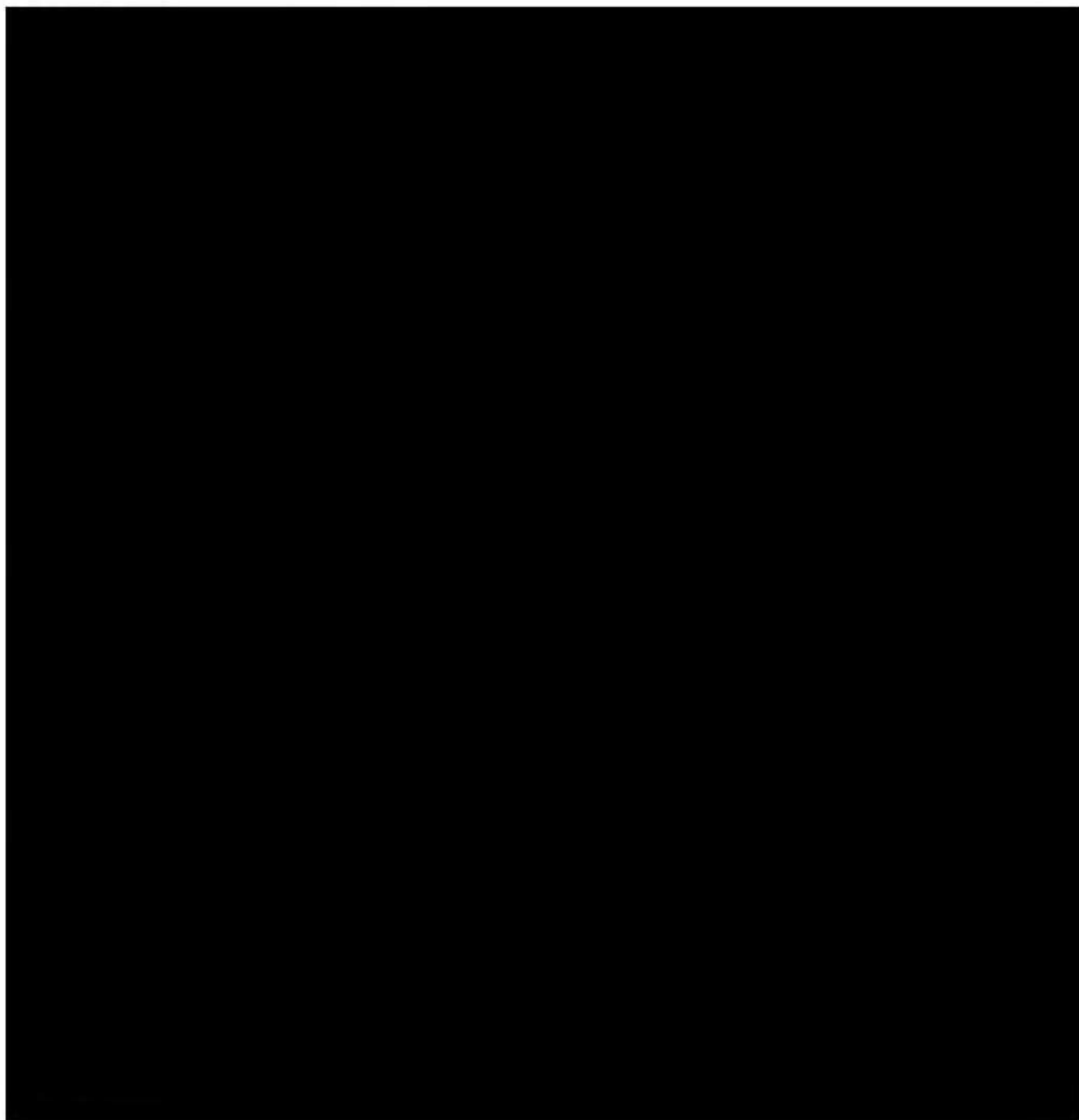
11. PŘÍLOHY

- Detailní rozpočet/rozpočty, dle rozpočtových kapitol v jednotlivých letech realizace projektu, jako excelovský soubor dle vzoru – samostatná příloha v ISKP 14+
- Organigram
- Výzkumný tým podle ISPV – samostatná příloha v ISKP 14+
- CV projektového manažera
- CV specialisty transferu technologií
- Odkazy na použitou literaturu





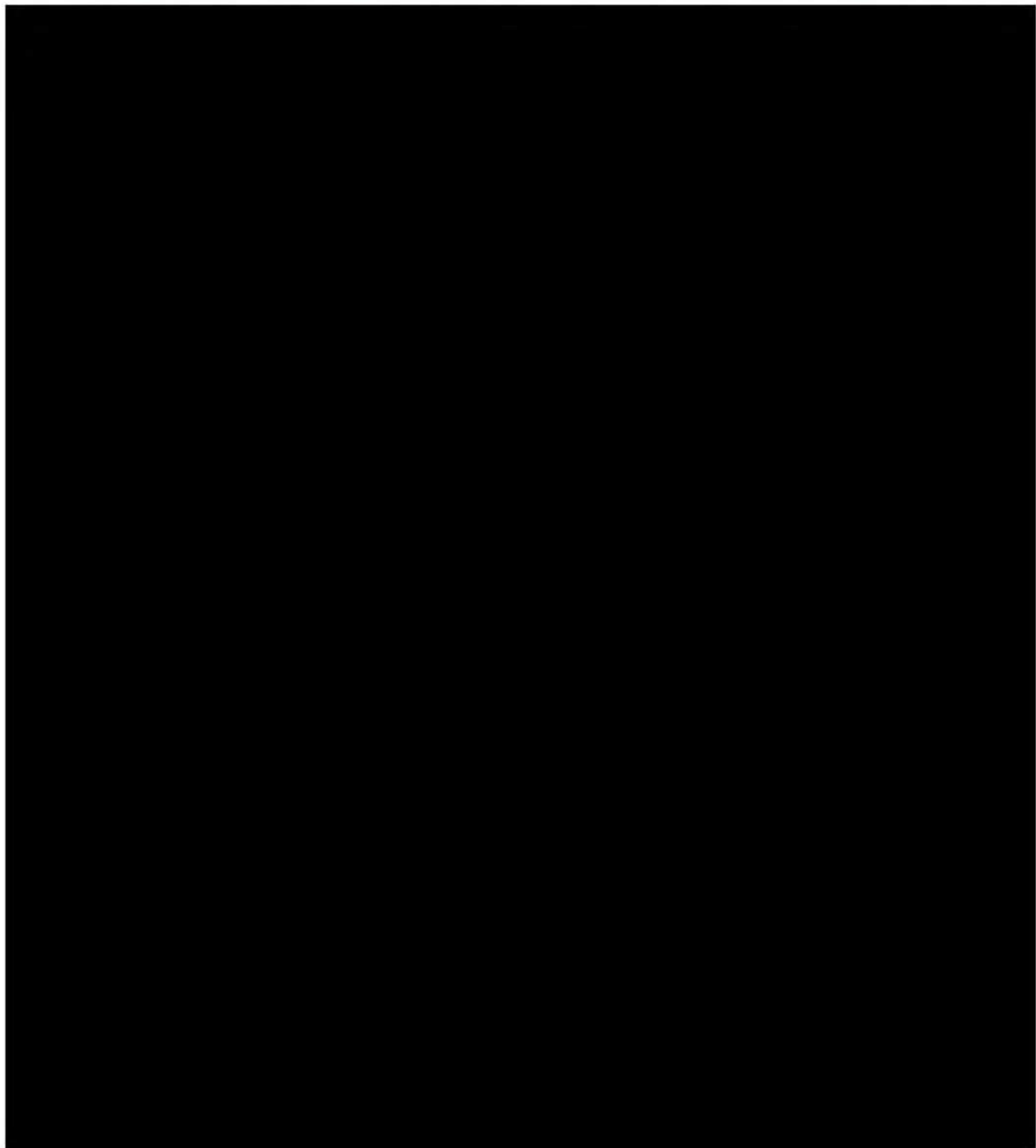
CV Specialista transferu technologií

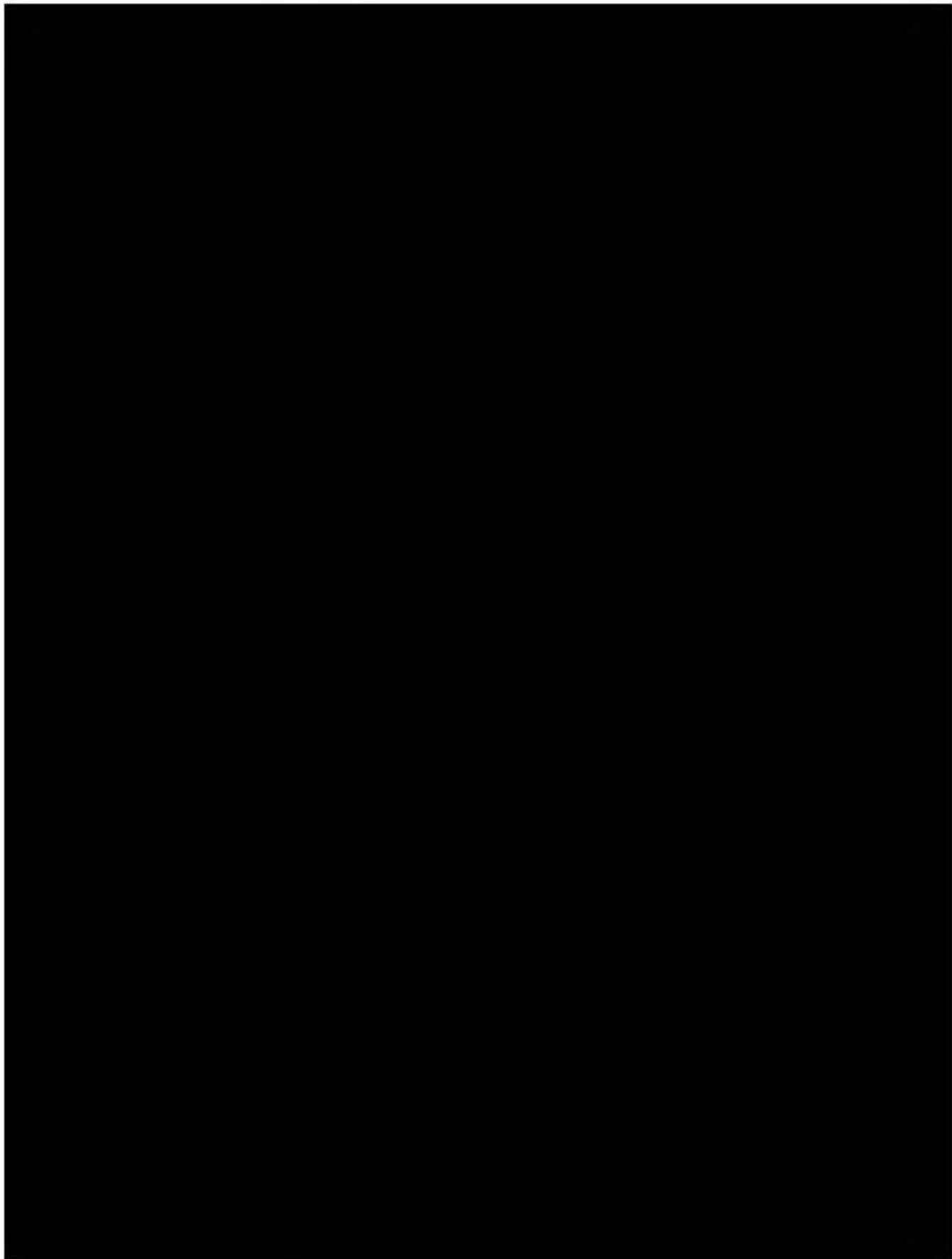


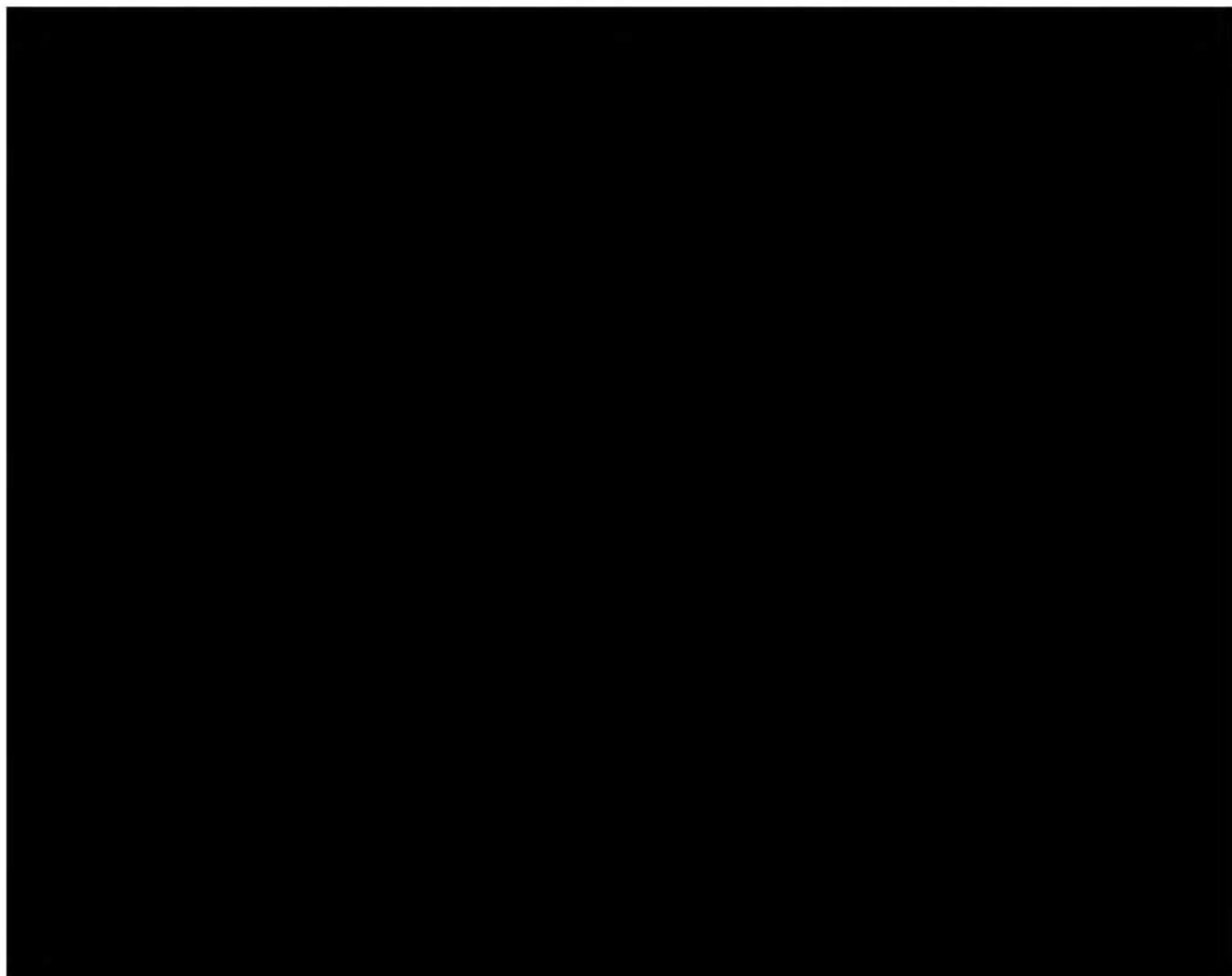
EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání











Použitá literatura

Výzkumný záměr 1

Archabald KL, Buhimschi IA, Bahtiyar MO, Dulay AT, Abdel-Razeq SS, Pettker CM, et al.: Limiting the Exposure of Select Fetuses to Intrauterine Infection/Inflammation Improves Short-Term Neonatal Outcomes in Preterm Premature Rupture of Membranes. *Fetal Diagn Ther* 2016.

DiGiulio DB, Romero R, Kusanovic JP, Gomez R, Kim CJ, Seok KS, et al.: Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol* 2010;64(1): 38-57.

Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371(9606): 75-84.

Kacerovsky M, Musilova I, Hornychova H, Kutova R, Pliskova L, Kostal M, et al.: Bedside assessment of amniotic fluid interleukin-6 in preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2014;211(4): 385 e381-389.

Kacerovsky M, Musilova I, Khatibi A, Skogstrand K, Hougaard DM, Tambor V, et al.: Intraamniotic inflammatory response to bacteria: analysis of multiple amniotic fluid proteins in women with preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25(10): 2014-2019.

Kacerovsky M, Pliskova L, Bolehovska R, Musilova I, Hornychova H, Tambor V, et al.: The microbial load with genital mycoplasmas correlates with the degree of histologic chorioamnionitis in preterm PROM. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(3): 213 e211-217.

Lee SE, Romero R, Jung H, Park CW, Park JS, Yoon BH: The intensity of the fetal inflammatory response in intraamniotic inflammation with and without microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(3): 294 e291-296.

Musilova I, Bestvina T, Hudeckova M, Michalec I, Cobo T, Jacobsson B, et al.: Vaginal fluid IL-6 concentrations as a point-of-care test is of value in women with preterm PROM. *Am J Obstet Gynecol* 2016.

Romero R, Yoon BH, Mazor M, Gomez R, Gonzalez R, Diamond MP, et al.: A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(4): 839-851.



Romero R, Kadar N, Miranda J, Korzeniewski SJ, Schwartz AG, Chaemsaitong P, et al.: The diagnostic performance of the Mass Restricted (MR) score in the identification of microbial invasion of the amniotic cavity or intra-amniotic inflammation is not superior to amniotic fluid interleukin-6. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27(8): 757-769.

Stepan M, Cobo T, Maly J, Navratilova M, Musilova I, Hornychova H, et al.: Neonatal outcomes in subgroups of women with preterm prelabor rupture of membranes before 34 weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29(14): 2373-2377.

Stepan M, Cobo T, Musilova I, Hornychova H, Jacobsson B, Kacerovsky M: Maternal Serum C-Reactive Protein in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *PLoS One* 2016;11(3): e0150217.

Tambor V, Kacerovsky M, Andrys C, Musilova I, Hornychova H, Pliskova L, et al.: Amniotic fluid cathelicidin in PPROM pregnancies: from proteomic discovery to assessing its potential in inflammatory complications diagnosis. *PLoS One* 2012;7(7): e41164.

Výzkumný záměr 2

Fouks Y, Many A, Orbach R, Shapira U, Amit S, Grisaru-Soen G, et al.: Is There a Role for Placental Cultures in Cases of Clinical Chorioamnionitis Complicating Preterm Premature Rupture of Membranes? *Am J Perinatol* 2017.

Garcia-Munoz Rodrigo F, Galan Henriquez G, Figueras Aloy J, Garcia-Alix Perez A: Outcomes of very-low-birth-weight infants exposed to maternal clinical chorioamnionitis: a multicentre study. *Neonatology* 2014;106(3): 229-234.

Garcia-Munoz Rodrigo F, Galan Henriquez GM, Ospina CG: Morbidity and mortality among very-low-birth-weight infants born to mothers with clinical chorioamnionitis. *Pediatr Neonatol* 2014;55(5): 381-386.

Gibbs RS, Castillo MS, Rodgers PJ: Management of acute chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136(6): 709-713.

Gomez R, Romero R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Berry SM: The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(1): 194-202.

Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, et al.: The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(3): 652-683.



Kacerovsky M, Cobo T, Andrys C, Musilova I, Drahosova M, Hornychova H, et al.: The fetal inflammatory response in subgroups of women with preterm prelabor rupture of the membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26(8): 795-801.

Musilova I, Andrys C, Drahosova M, Soucek O, Stepan M, Bestvina T, et al.: Intraamniotic inflammation and umbilical cord blood interleukin-6 concentrations in pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2017;30(8): 900-910.

Musilova I, Kutova R, Pliskova L, Stepan M, Menon R, Jacobsson B, et al.: Intraamniotic Inflammation in Women with Preterm Prelabor Rupture of Membranes. *PLoS One* 2015;10(7): e0133929.

Oh KJ, Kim SM, Hong JS, Maymon E, Erez O, Panaitescu B, et al.: Twenty-four percent of patients with clinical chorioamnionitis in preterm gestations have no evidence of either culture-proven intraamniotic infection or intraamniotic inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(6): 604 e601-604 e611.

Sung JH, Choi SJ, Oh SY, Roh CR, Kim JH: Revisiting the diagnostic criteria of clinical chorioamnionitis in preterm birth. *BJOG* 2017;124(5): 775-783.

Výzkumný záměr 3

DiGiulio DB, Callahan BJ, McMurdie PJ, Costello EK, Lyell DJ, Robaczewska A, et al.: Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112(35): 11060-11065.

Gajer P, Brotman RM, Bai G, Sakamoto J, Schutte UM, Zhong X, et al.: Temporal dynamics of the human vaginal microbiota. *Sci Transl Med* 2012;4(132): 132ra152.

Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, Fung E, Rand L, Johnson B, et al.: Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth. *Reprod Sci* 2014;21(1): 32-40.

Kacerovsky M, Vrbacky F, Kutova R, Pliskova L, Andrys C, Musilova I, et al.: Cervical microbiota in women with preterm prelabor rupture of membranes. *PLoS One* 2015;10(5): e0126884.

Kindinger LM, Bennett PR, Lee YS, Marchesi JR, Smith A, Cacciatore S, et al.: The interaction between vaginal microbiota, cervical length, and vaginal progesterone treatment for preterm birth risk. *Microbiome* 2017;5(1): 6.

Mysorekar IU, Cao B: Microbiome in parturition and preterm birth. *Semin Reprod Med* 2014;32(1): 50-55.



Ravel J, Brotman RM, Gajer P, Ma B, Nandy M, Fadrosh DW, et al.: Daily temporal dynamics of vaginal microbiota before, during and after episodes of bacterial vaginosis. *Microbiome* 2013;1(1): 29.

Romero R, Hassan SS, Gajer P, Tarca AL, Fadrosh DW, Bieda J, et al.: The vaginal microbiota of pregnant women who subsequently have spontaneous preterm labor and delivery and those with a normal delivery at term. *Microbiome* 2014;2: 18.

Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B, Preterm Birth International C: Maternal microbiome - A pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016;21(2): 94-99.

Výzkumný záměr 4

Arrese M, Reyes H: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a past and present riddle. *Ann Hepatol* 2006;5(3): 202-205.

Glantz A, Reilly SJ, Benthin L, Lammert F, Mattsson LA, Marschall HU: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Amelioration of pruritus by UDCA is associated with decreased progesterone disulphates in urine. *Hepatology* 2008;47(2): 544-551.

Jacobson JL, Jacobson SW: Intellectual impairment in children exposed to polychlorinated biphenyls in utero. *N Engl J Med* 1996;335(11): 783-789.

Mallozzi M, Bordi G, Garo C, Caserta D: The effect of maternal exposure to endocrine disrupting chemicals on fetal and neonatal development: A review on the major concerns. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2016;108(3): 224-242.

Palanza P, Nagel SC, Parmigiani S, Vom Saal FS: Perinatal exposure to endocrine disruptors: sex, timing and behavioral endpoints. *Curr Opin Behav Sci* 2016;7: 69-75.

Sentilhes L, Verspyck E, Roman H, Marpeau L: Intrahepatic cholestasis of pregnancy and bile acid levels. *Hepatology* 2005;42(3): 737-738.

Serme-Gbedo YK, Abdelouahab N, Pasquier JC, Cohen AA, Takser L: Maternal levels of endocrine disruptors, polybrominated diphenyl ethers, in early pregnancy are not associated with lower birth weight in the Canadian birth cohort GESTE. *Environ Health* 2016;15: 49.

Shekhar S, Sood S, Showkat S, Lite C, Chandrasekhar A, Vairamani M, et al.: Detection of phenolic endocrine disrupting chemicals (EDCs) from maternal blood plasma and amniotic fluid in Indian population. *Gen Comp Endocrinol* 2017;241: 100-107.



Wikstrom Shemer E, Marschall HU, Ludvigsson JF, Stephansson O: Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated adverse pregnancy and fetal outcomes: a 12-year population-based cohort study. *BJOG* 2013;120(6): 717-723.

Wood SL, Jarrell JJ, Swaby C, Chan S: Endocrine disruptors and spontaneous premature labor: a case control study. *Environ Health* 2007;6: 35.

Výzkumný záměr 5

Armstrong-Wells J, Donnelly M, Post MD, Manco-Johnson MJ, Winn VD, Sebire G: Inflammatory predictors of neurologic disability after preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212(2): 212 e211-219.

Davis MD, Montpetit A, Hunt J: Exhaled breath condensate: an overview. *Immunol Allergy Clin North Am* 2012;32(3): 363-375.

Hitka P, Cerny M, Vizek M, Wilhelm J, Zoban P: Assessment of exhaled gases in ventilated preterm infants. *Physiol Res* 2004;53(5): 561-564.

Jarjour IT: Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol* 2015;52(2): 143-152.

Moles L, Gomez M, Heilig H, Bustos G, Fuentes S, de Vos W, et al.: Bacterial diversity in meconium of preterm neonates and evolution of their fecal microbiota during the first month of life. *PLoS One* 2013;8(6): e66986.

Paules C, Pueyo V, Marti E, de Vilchez S, Burd I, Calvo P, et al.: Threatened preterm labor is a risk factor for impaired cognitive development in early childhood. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216(2): 157 e151-157 e157.

Strueby L, Thebaud B: Advances in bronchopulmonary dysplasia. *Expert Rev Respir Med* 2014;8(3): 327-338.

van Rossem MC, van de Loo M, Laan BJ, de Sonnaville ES, Tamminga P, van Kaam AH, et al.: Accuracy of the Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in a Referral-Based Health Care System. *J Pediatr* 2015;167(3): 540-544 e541.

Voirin J, Bonte JB, Laloum D, Quedru J, Soulard D, Venezia R: Hemorrhagic colitis in newborn infants. Apropos of 32 cases. *Pediatric* 1990;45(6): 409-413.



Wang Y, Hoenig JD, Malin KJ, Qamar S, Petrof EO, Sun J, et al.: 16S rRNA gene-based analysis of fecal microbiota from preterm infants with and without necrotizing enterocolitis. *ISME J* 2009;3(8): 944-954.

Zimmerman JJ, Farrell PM: Advances and issues in bronchopulmonary dysplasia. *Curr Probl Pediatr* 1994;24(5): 159-170.

Výzkumný záměr 6

B. Blankertz, G. Dornhege, M. Krauledat, K.-R. Müller, and G. Curio, "The non-invasive berlin brain-computer interface: Fast acquisition of effective performance in untrained subjects," *NeuroImage*, vol. 37, no. 2, pp. 539 – 550, 2007.

G. Pfurtscheller and C. Neuper, "Motor imagery and direct braincomputer communication," *Proceedings of the IEEE*, vol. 89, no. 7, pp. 1123–1134, Jul 2001.

K. K. Ang, Z. Y. Chin, H. Zhang, and C. Guan, "Filter bank common spatial pattern (FBCSP) in brain-computer interface," in 2008 IEEE International Joint Conference on Neural Networks (IEEE World Congress on Computational Intelligence), June 2008, pp. 2390–2397.

K. K. Ang, Z. Y. Chin, C. Wang, C. Guan, and H. Zhang, "Filter bank common spatial pattern algorithm on BCI competition IV datasets 2a and 2b," *Frontiers in Neuroscience*, vol. 6, p. 39, 2012.

F. Barbaresco, "Innovative tools for radar signal processing based on cartan's geometry of SPD matrices information geometry," in 2008 IEEE Radar Conference, May 2008, pp. 1–6.

A. Barachant, S. Bonnet, M. Congedo, and C. Jutten, "Multiclass brain-computer interface classification by riemannian geometry," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 59, no. 4, pp. 920–928, April 2012.

O. Tuzel, F. Porikli, and P. Meer, "Pedestrian detection via classification on riemannian manifolds," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 30, no. 10, pp. 1713–1727, Oct 2008.

T. Uehara, T. Tanaka, and S. Fiori, "Robust averaging of covariance matrices by riemannian geometry for motor-imagery brain-computer interfacing," in *Advances in Cognitive Neurodynamics (V): Proceedings of the Fifth International Conference on Cognitive Neurodynamics - 2015*. Singapore: Springer Singapore, 2016, pp. 347–353.

T. Uehara, M. Sartori, T. Tanaka, and S. Fiori, "Robust averaging of covariances for EEG recordings classification by tangent-space mapping in motor imagery brain computer interfaces," *Neural Computation* (in press), 2017.



Jain S, S. D. (2015). Automatic segmentation and volumetry of multiple sclerosis brain lesions from MR images. *Neuroimage Clin.*, 16(8), pp. 367-375.

M. Lyksborg, R. Larsen, P. S. Sørensen, M. Blinkenberg, A. Dogonowski, E. Garde, G. J.M. Parker, H. R. Siebner, and T. B. Dyrby (2012) Anatomical Connectivity Mapping – Measuring connectivity changes in Multiple Sclerosis. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.*(20).

Embleton et al., Anatomical Connectivity Mapping, *Magn. Reson. Med* 15, 2007. [2] Bozzali et al., Anatomical Connectivity Mapping: A new tool to assess brain disconnection in Alzheimers disease, *Neuroimage* 54, 2011.

H.Yang et al., Detection of motor imagery of swallow EEG signals based on the dual-tree complex wavelet transform and adaptive model selection. *J Neural Eng.* 2014 Jun;11(3):035016.

D. García-Lorenzo et al., Review of automatic segmentation methods of multiple sclerosis white matter lesions on conventional magnetic resonance imaging. *Medical Image Analysis Volume 17, Issue 1, January 2013, Pages 1–18*

E. Roura et al. A toolbox for multiple sclerosis lesion segmentation. *Neuroradiology* October 2015, Volume 57, Issue 10, pp 1031–1043

D.J. Hawellek et al. Increased functional connectivity indicates the severity of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011 Nov 22; 108(47): 19066–19071

M. Zaepffel, R. Trachel, B. E. Kilavik, and T. Brochier, "Modulations of EEG beta power during planning and execution of grasping movements," *PLoS ONE*, vol. 8, no. 3, Article ID e60060, 2013.

L. Leocani et al. Fatigue in multiple sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement – EEG evidence. *Neuroimage* (2001) 13:1186



Příloha č. 2: indikátory, při jejichž naplňování během realizace projektu Partneri poskytnou součinnost

A) Partner 1

Kód Indikátoru	Název indikátoru	Hodnota indikátoru, kde Partner poskytne součinnost při naplňování
20211	Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	18
20400	Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech	2,6
20402	Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech - ženy	0,8
20500	Počet výzkumných pracovníků, kteří pracují v modernizovaných výzkumných infrastrukturách	20
20401	Počet rozšířených či modernizovaných výzkumných pracovišť	1
20216	Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	8
22011	Mezinárodní patentové přihlášky (PCT) vytvořené podpořenými subjekty	3
51017	Počet uspořádaných jednorázových akcí	5
20502	Počet výzkumníků, kteří pracují v modernizovaných výzkumných infrastrukturách - ženy	0

B) Partner 2

Kód Indikátoru	Název indikátoru	Hodnota indikátoru, kde Partner poskytne součinnost při naplňování
20211	Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	18
20400	Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech	2,6
20402	Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech - ženy	0,8



20500	Počet výzkumných pracovníků, kteří pracují v modernizovaných výzkumných infrastrukturách	20
20401	Počet rozšířených či modernizovaných výzkumných pracovišť	1
20216	Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) se zahraničním spoluautorstvím vytvořené podpořenými subjekty	8
22011	Mezinárodní patentové přihlášky (PCT) vytvořené podpořenými subjekty	3
51017	Počet uspořádaných jednorázových akcí	5
20502	Počet výzkumníků, kteří pracují v modernizovaných výzkumných infrastrukturách - ženy	0



Příloha č. 3: indikátory, které se Partneři zavazují naplnit v uvedeném rozsahu.

A) Partner 1

Kód Indikátoru	Název indikátoru	Cílová hodnota za Partnera
20211	Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	1

B) Partner 2

Kód Indikátoru	Název indikátoru	Cílová hodnota za Partnera
20211	Odborné publikace (vybrané typy dokumentů) vytvořené podpořenými subjekty	2
20400	Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech	0,6
20402	Počet nových výzkumných pracovníků v podporovaných subjektech - ženy	0,3

