

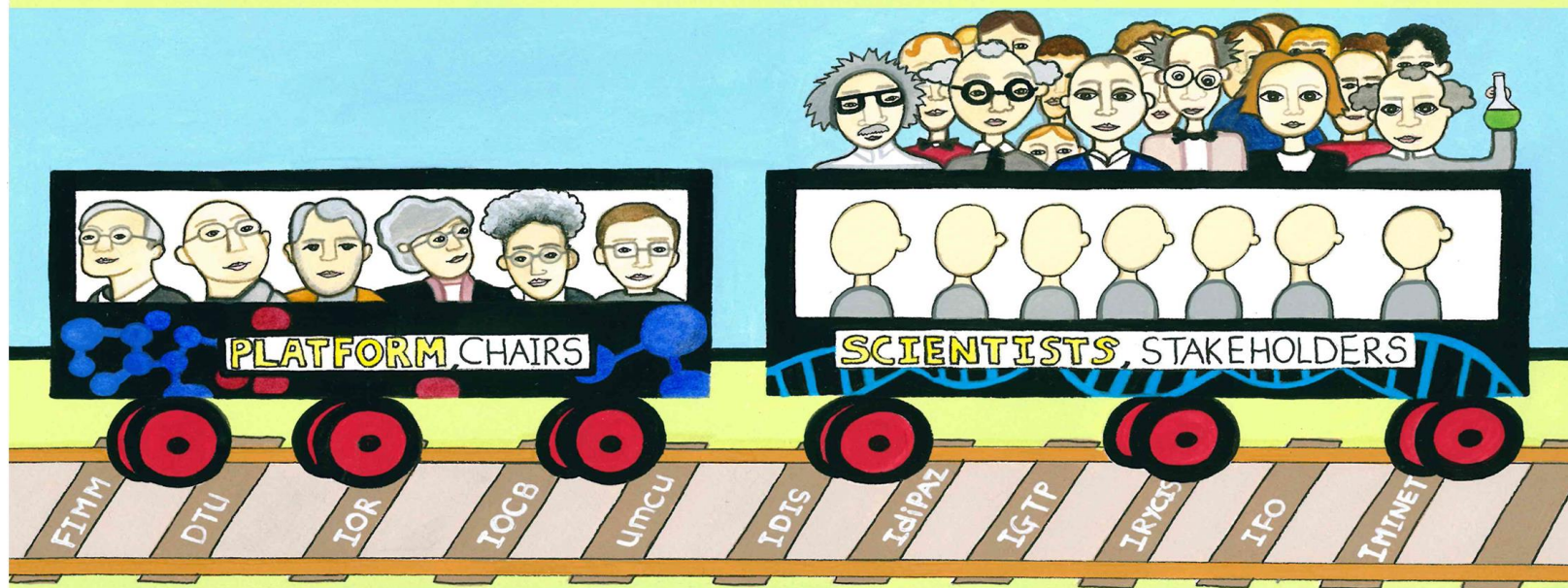
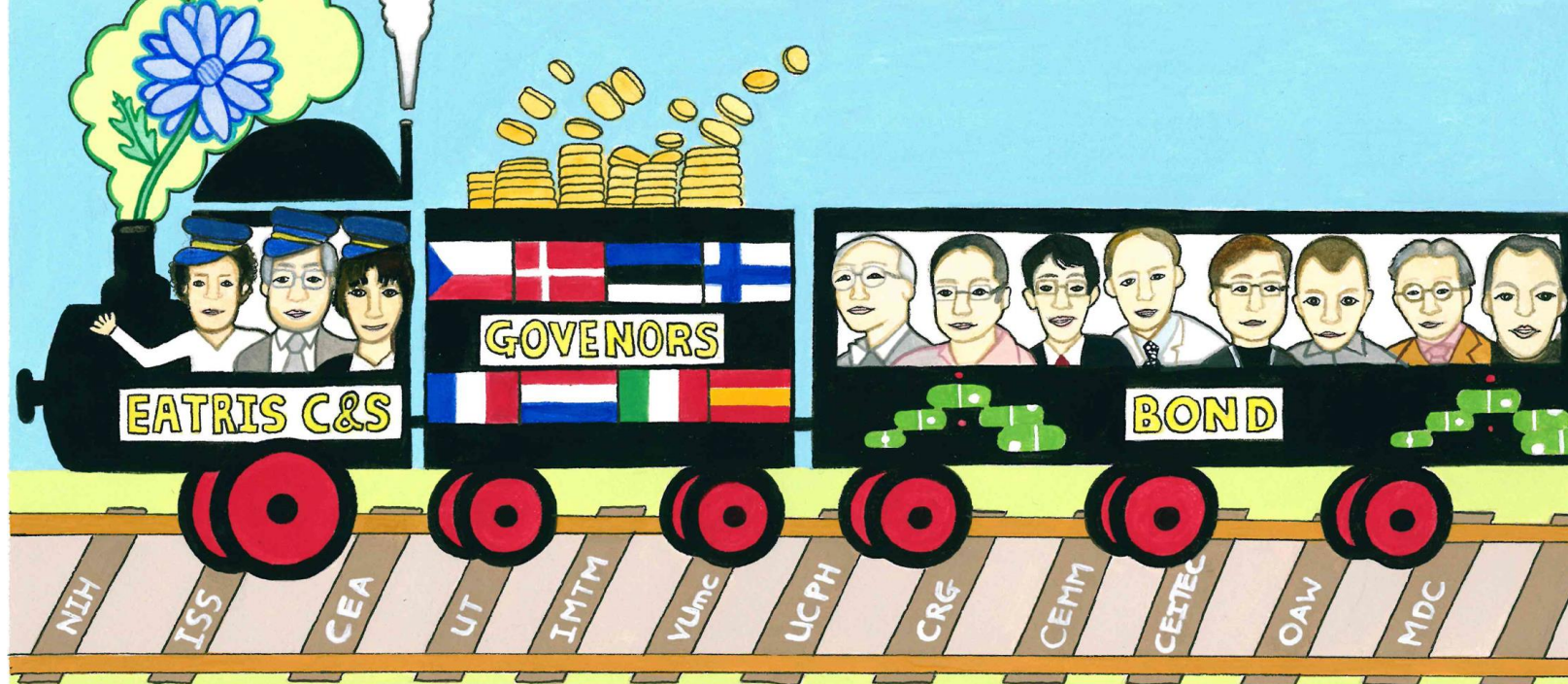
Translačním výzkumem ke klinickým inovacím: Příklad pandemie COVID-19

Doc. MUDr. **Marian Hajduch, PhD.**

Ústav molekulární a translační medicíny LF UP a FNOL

EATRIS.CZ

- Obecná informace o EATRIS-ERIC a EATRIS-CZ
 - Zapojení se do testování
 - Vývoj informačních nástrojů: ClinData a CovIT
 - Studie SARS-CoV-2 Preval
 - Vývoj diagnostických nástrojů
- Zapojení velkých výzkumných do boje s pandemií



EATRIS positioning

Vision

Making translation of scientific discoveries into medical products more effective to improve human health and quality of life.

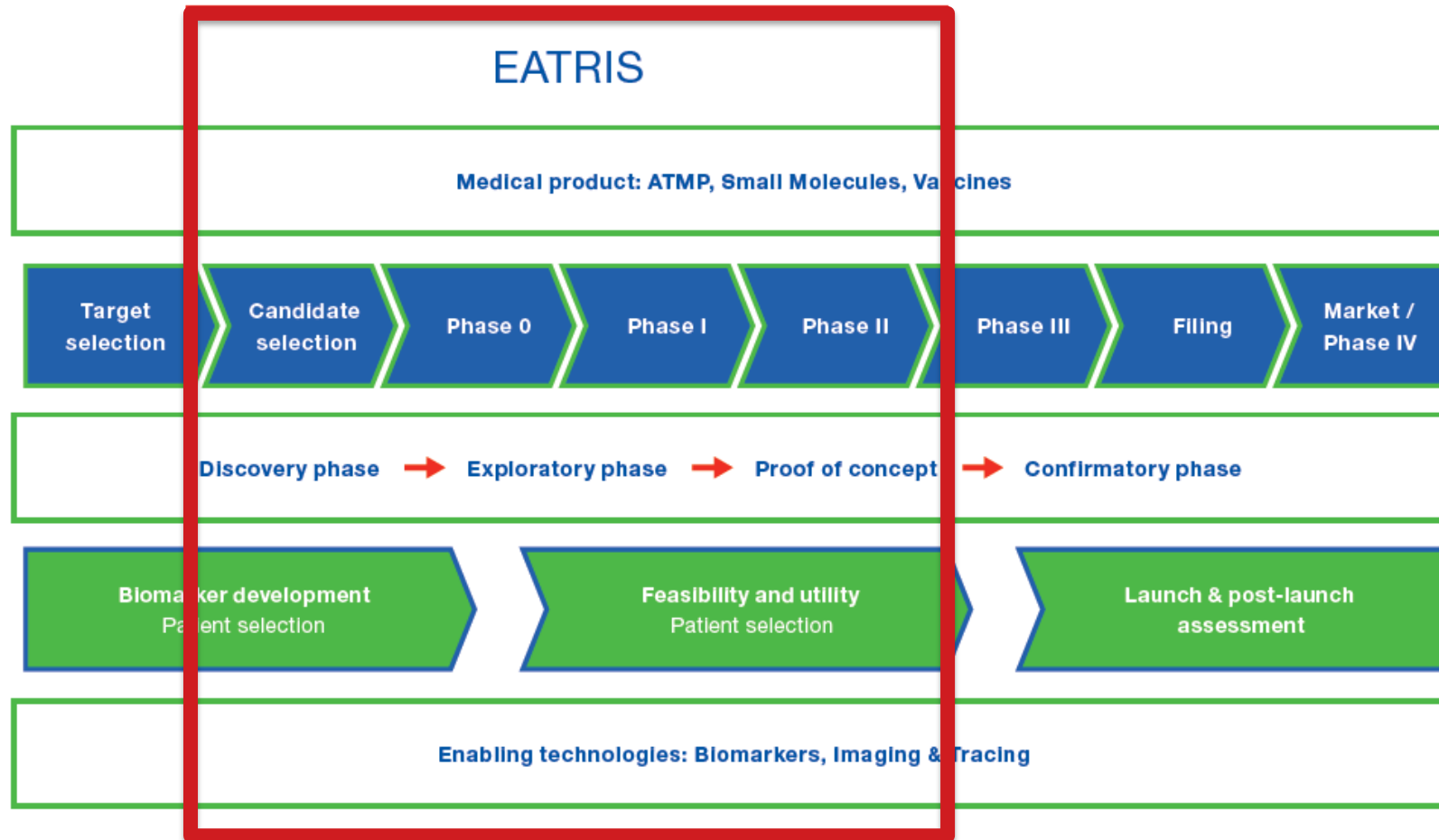
Mission

To support researchers in developing their biomedical discoveries for novel preventive, diagnostic or therapeutic products up to clinical proof of concept.

**Supporting academia, biotech,
pharma & funders**



EATRIS scope of operations



Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and Dentistry, Palacky University in Olomouc (IMTM) – national node

Current network:

- Institute of Nuclear Physics, Academy of Sciences Czech Republic, Rez
- Masaryk University in Brno (CEITEC)
- Charles University in Prague (1st Medical Faculty, potentially 4 other faculties)
- Institute of Chemical Technology in Prague
- Institute of Organic Chemistry and Biochemistry, Czech Academy of Sciences in Prague
- Institute of Macromolecular Chemistry, Czech Academy of Sciences in Prague
- Institute of Microbiology, Czech Academy of Sciences in Prague
- Institute of Experimental Medicine, Czech Academy of Sciences in Prague
- ICRC-FNUSA

Close collaboration with BBMRI-CZ, ECRIN-CZ

- Obecná informace o EATRIS-ERIC a EATRIS-CZ
 - Zapojení se do testování
 - Vývoj informačních nástrojů: ClinData a CovIT
 - Studie SARS-CoV-2 Preval
 - Vývoj diagnostických nástrojů
- Zapojení velkých výzkumných do boje s pandemií

CovIT jako součást nástrojů chytré karantény:

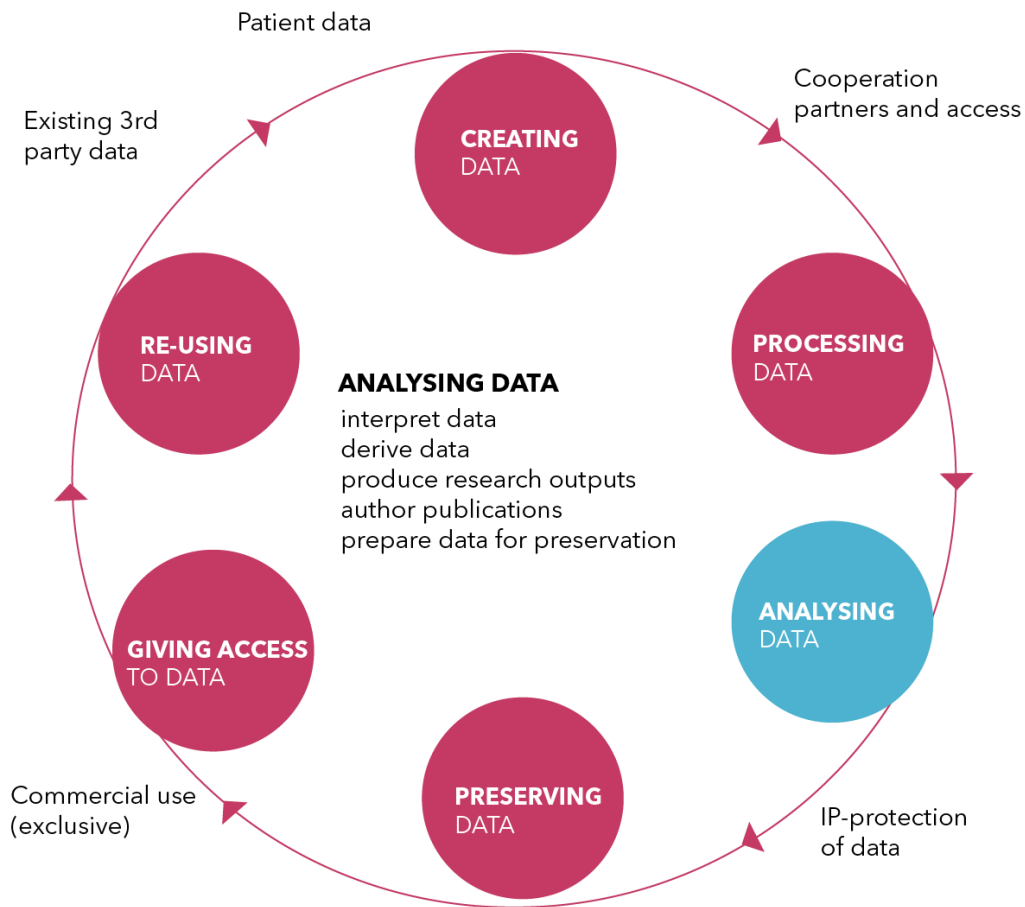
Laboratorní informační systém i middleware pro diagnostiku a reportování laboratorních výsledků nemoci COVID-19

Petr Pavliš, Martin Szotkowski, Branislav Šiška, Jan Lošťák, Petr Džubák, Vladimíra Koudeláková, Hava Jaworek, Rastislav Slavkovský, Jiří Drábek, Michaela Bendová,
Marián Hajdúch



Ústav molakulární a translační medicíny, LF UP a FN Olomuc
Evropská infrastruktura pro translační medicínu v ČR(EATRIS-CZ)

Data stewardship in medicine



Proprietary developed software



Clindata

Comprehensive information system for data stewardship in clinical trials, registries and other clinical/scientific databases.

<https://clindata.imtm.cz>



PreClinData

Comprehensive information system for data stewardship in pre-clinical trials and animal studies (GLP and non-GLP).

<https://preclindata.imtm.cz>



MedChemBio

Laboratory information and management system for medicinal chemistry, high-throughput screening and chemical biology: Compound registration and management, QA, in vitro biology, pharmacology, data analysis, storage, export and reporting.

<http://medchembio.imtm.cz>

<https://portal.imtm.cz>



Motivace pro vznik systému CovIT

- Nutnost laboratorního managementu vzorků testovaných na **SARS-COV-2**
- Na začátku testování všechny vzorky se žádankou v **papírové podobě**
 - Digitalizace jedné žádanky cca 10 min.
 - Při 500 vzorcích denně je to 83 hodin digitalizace denně, nemožnost použít excel
- Nutnost reportovat výsledky na několik míst a vyhnout se opakovanému zadávání
 - **ISIN** – centrální systém provozovaný ÚZIS
 - **KHS** – krajské hygienické stanice
 - **COVID-FORMS-APP** – management systém provozovaný AČR
 - **Testování** lidé – zasílání výsledků formou **SMS** (jen negativní)
 - Vydávání **certifikátů o bezinfekčnosti** elektronicky



ClinData základ systému CovIT

- Systém **CovIT** je založen na léty **prověřeném** systému na správu klinických dat **ClinData**.
- Ze systému ClinData přebírá
 - Univerzální **datový sklad** pro ukládání parametrických dat
 - Systém pro tvorbu dynamických **formulářů**
 - Bez nutnosti programátora
 - Plně konfigurovatelné **role a privilegia**
 - **CAS** - Centrální autentizační službu
 - Exportní modul do xlsx
 - **Auditování** a logování
 - Kompletní **historie** všech změn



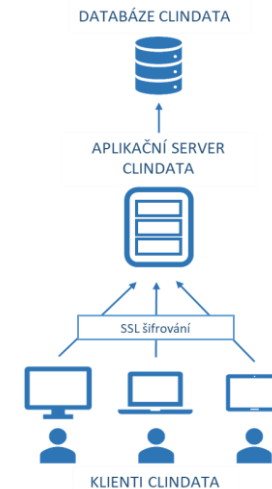
ClinData základ systému CovIT

- Systém **CovIT** k systému ClinData přidává
 - Zjednodušené registrační formuláře
 - Funkce **LIS** (Laboratorní informační systém)
 - Napojení na systém **e-žádanek**
 - ÚZIS
 - DASTA – nemocniční informační systémy (FNOL)
 - **Vydávání výsledků**
 - ÚZIS – DASTA
 - KHS – xlsx
 - Testování – SMS
 - COVID-FORMS-APP – REST API
 - Základní **statistiky** o časech zpracování
 - Registrace **odběrných** míst



ClinData architektura

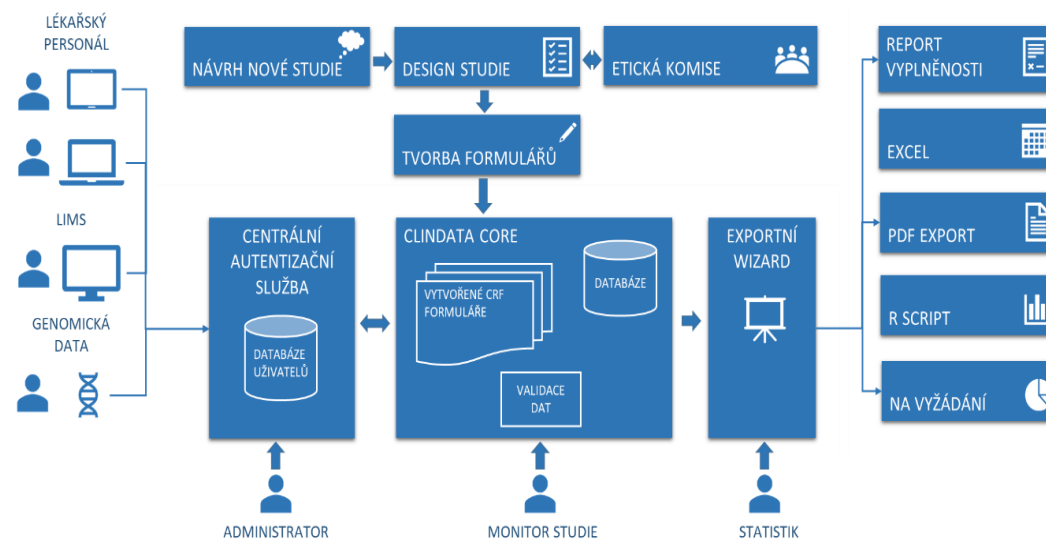
- Softwarové řešení pro **sběr klinických a laboratorních** dat v parametrické podobě v rámci různorodých klinických studií
- Architektura klient/server.
 - Aplikace běží na zabezpečeném serveru
 - Uživatel připojuje přes webový prohlížeč
- Zabezpečení SSL





ClinData schéma

- Základní schéma modulů v systému **ClinData**



CovIT

Souhrn

- Vytvořili jsme plnohodnotný LIMS pro diagnostiku viru SARS-CoV-2 pro zdravotnické, nezdravotnické i akademické laboratoře.
- CovIT může fungovat i jako middleware pro existující LIMS (především pro zdravotnické laboratoře).
- Je dostupný bezplatně na základě otevřeného přístupu k výzkumné infrastruktuře EATRIS-CZ.
- Je v něm zpracováno přes 22.000 vyšetření
- Bude dále vyvíjen jako plnohodnotný LIMS i pro další vyšetření.



Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost

Národní koordinační centrum programů časného zachytu onemocnění I CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0006904
Datová základna realizace screeningových programů CZ.03.2.63/0.0/0.0/15_039/0007216

Studie SARS-CoV-2-CZ-Preval

Pilotní výsledky studie:

Charakteristika geografické kohorty Olomouckého kraje

Marián Haidúch

v zastoupení kolektivu autorů

Institute of Molecular and Translational Medicine, Faculty of Medicine and
Dentistry, Palacky University,
University Hospital Olomouc, Czech Republic

<http://covid-imunita.uzis.cz>
www.imtm.cz, marian.haiduch@upol.cz



Ústav zdravotnických informací a statistiky České republiky
Institute of Health Information and Statistics of the Czech Republic



eatris-cz



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

Zapojené instituce

Zadavatel: MZ ČR

Realizátor: ÚZIS ČR

- 1. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy (1. LF UK)
- Lékařská fakulta Univerzity Palackého v Olomouci (LF UP)
- Lékařská fakulta Masarykovy univerzity (LF MU)
- Lékařská fakulta Univerzity Karlovy Hradec Králové (LF UK HK)
- Lékařská fakulta Ostravské univerzity (LF OU)
- Fakulta vojenského zdravotnictví Univerzity obrany (FVZ UO)
- Fakulta zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem (FZS UJEP)
- Institut klinické a experimentální medicíny (IKEM)
- Všeobecná fakultní nemocnice Praha (VFN)
- Fakultní nemocnice Olomouc (FNOL)
- Fakultní nemocnice Brno (FN Brno)
- Krajská zdravotní, a.s., nemocnice Ústeckého kraje (KZ)
- Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice Praha (ÚVN)
- Masarykův onkologický ústav, Brno (MOÚ)
- Akademie věd České republiky, Sociologický ústav (AV ČR)
- Český statistický úřad (ČSÚ)
- Armáda České republiky (AČR)
- Policie České republiky (PČR)
- Hygienická stanice Hlavního města Prahy
- Krajská hygienická stanice Olomouckého kraje se sídlem v Olomouci
- Krajská hygienická stanice Jihomoravského kraje se sídlem v Brně
- Krajská hygienická stanice Ústeckého kraje se sídlem v Ústí nad Labem



1. LÉKAŘSKÁ
FAKULTA
Univerzita Karlova



Lékařská
fakulta
Univerzita Palackého
v Olomouci

MUNI
MED



LÉKAŘSKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ
Univerzita Karlova



OSTRAVSKÁ UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Fakulta vojenského
zdravotnictví



UNIVERZITA J. E. PURKYNĚ V ÚSTÍ NAD LABEM
Fakulta zdravotnických studií

IKE
M



VŠEOBECNÁ FAKULTNÍ
NEMOCNICE V PRAZE



FAKULTNÍ NEMOCNICE
OLOMOUC



FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO



Krajská zdravotní, a.s.
nemocnice Ústeckého kraje



ÚVN
ÚSTŘEDNÍ VOJENSKÁ NEMOCNICE
Vojenská fakultní nemocnice Praha



MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ
ÚSTAV



Sociologický ústav
Akademie věd ČR



ČESKÝ
STATISTICKÝ
ÚŘAD



ARMÁDA
ČESKÉ REPUBLIKY



POLICIE
ČESKÉ REPUBLIKY



Evropská unie
Evropský sociální fond
Operační program Zaměstnanost



NÁRODNÍ
SCREENINGOVÉ
CENTRUM



ÚZIS



MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ
ČESKÉ REPUBLIKY

Cíle studie SARS-CoV-2-CZ-Preval

Hlavní cíl: zjistit jak velká část populace se již s infekcí COVID19 setkala a může mít vybudovanou imunitu

Nástroje studie

Relevantní testy na přítomnost protilátek

1.

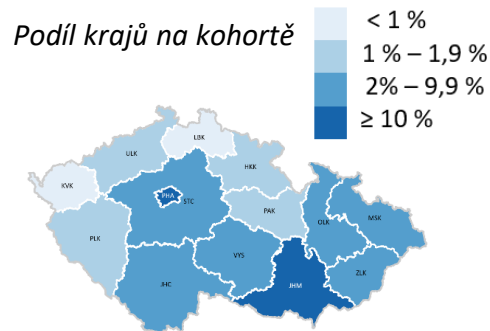
Epidemiologicky
reprezentativní vzorek
populace

2.

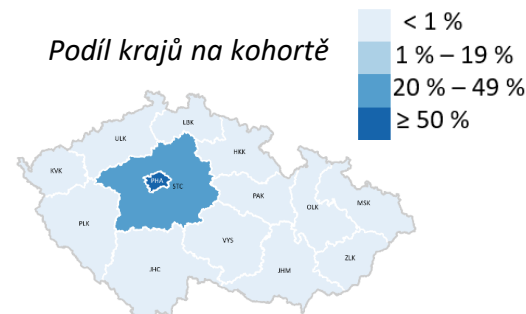
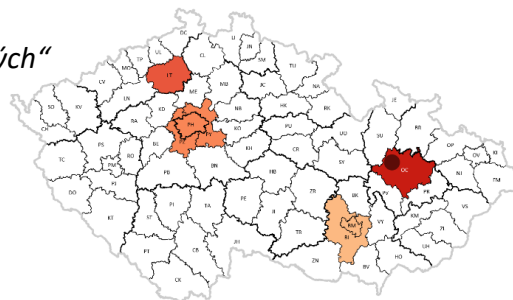
Dotazníkové šetření
(sociální, zdravotní
ukazatele

3.

Design studie: „multi-kohortový“



Lokalizace
„gradientových“
kohort



Kontrolní plošné
kohorty (ČSÚ, AV ČR)

N = 1 138 (AVR ČR)
N = 604 (ČSÚ)

Brno/JMK

Praha

Litoměřice

Olomouc

Litovel/Uničov/Červenka

Chronicky nemocní
(IKEM)

N = 2 240

N = 5 002

N = 4 825

N = 3 078

N = 6 876

N = 2 448

N = 9 324 (36%)

Σ 26 211 osob

Předběžné odhady výskytu positivity protilátek v náhodně nabíraných populačních kohortách

Zohlednění rozmezí potenciálních hodnot senzitivity (SENZ: 0,7-1,0) a specifity (SPEC: daná výsledným počtem pozitivních testů) WANTAI SARS-CoV-2 Ab Rapid testu; střední odhad kalkulován na senzitivitu 95 % a specifitu 100 %.

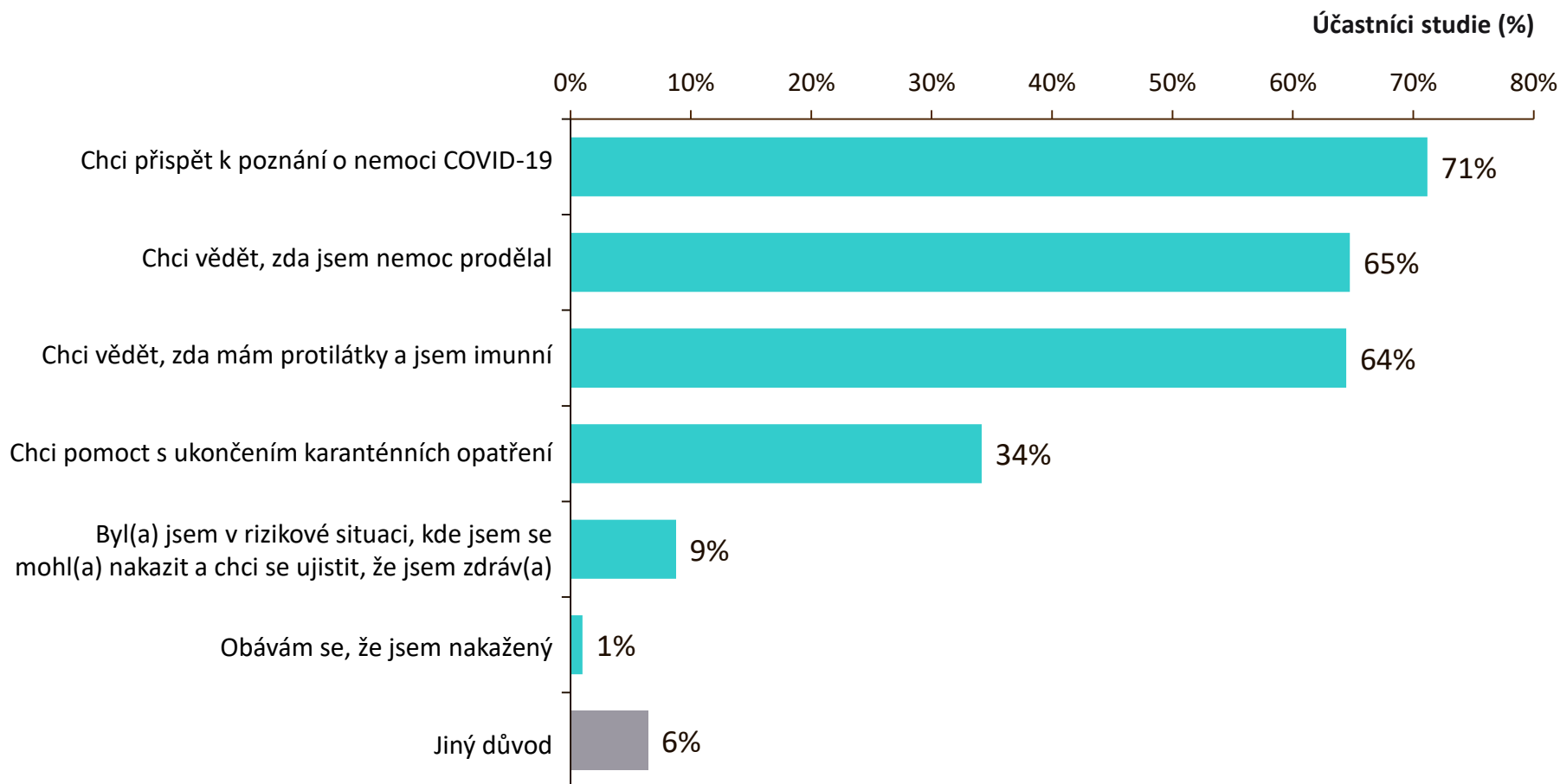
Kohorta / populace	Počet validních záznamů	95% interval spolehlivosti pro vážený odhad % pozitivních testů*	Rozmezí hodnot prevalence SARS-CoV-2 pozitivních se zohledněním parametrů testů
ČSÚ – populační výběry			
Hlavní město Praha	288	0 – 1,035 %	0 – 1,478 %
Brno / Jihomoravský kraj	227	0 – 1,311 %	0 – 1,873 %
Olomouc / Olomoucký kraj	104	0 – 2,840 %	0 – 4,056 %
AV ČR / IKEM			
ČR – populační výběr	1 178	0,096 – 0,904 %	0 – 1,291 %
IKEM			
Chroničtí pacienti	2 436	-	0 – 0,632 %

* Celkový odhad kalkulován jako vážený dle zastoupení věkových kategorií v cílové populaci (struktura populace ČR za rok 2018 pro danou geografickou jednotku a věkovou kohortu, na kterou byla studie cílena). U kohorty chronických pacientů není definována demografická cílová populace. Adjustace procenta pozitivních testů na uvažované hodnoty senzitivity a specifity nevedla k významnému nárůstu odhadu skutečné prevalence SARS-CoV-2 pozitivních jedinců v jednotlivých kohortách.

Studie SARS-CoV-2-CZ-Preval

Důvody zapojení do studie

Důvody zapojení do studie - celkem



Závěry studie SARS-CoV-2-CZ-Preval:

- Rozsáhlé plošné i regionální epidemiologické studie v řádu desítek tisíc osob jsou proveditelné v podmínkách ČR a to i díky projektům velkých infrastruktur.
- Zájem obyvatel je vysoký, hlavní motivací je pomoc s poznáním nemoci.
- Promořenost populace je nízká, ale odpovídá stavu epidemie v době náběru vzorků, časným plošným opatřením a také zkušenostem z okolních zemí.
- Až polovina jedinců prodělá onemocnění zcela asymptomaticky.
- Hlavní příznaky jsou shodné s jinými ARI, snad navíc ztráta chuti a čichu.
- Další upřesnění přinesou sérologické studie olomoucké kohorty a případně opakované odběry.
- Studie je velmi cenná pro pochopení imunitní odpovědi u a/minimálně symptomatických jedinců.
- Plánují se longitudinální anebo sentinelové kohorty pro sledování populační prevalence.
- Význam sérologických „surveillance“ studií.

Vývoj kitu pro izolaci virové RNA v 96 jamkovém formátu



Vyhodnocení existujících metod

Výběr magnetických kuliček vhodných pro izolaci nukleových kyselin, jejich vývoj a příprava ve spolupráci s RCPTM



Zaměření na kompatibilitu metody s automatickou izolací

Porovnání s existujícími metodami a izolačními kity na současném trhu

Vyřešení bezpečnosti a rizika zkřížené kontaminace vzorků při zpracování

Izolační metoda byla vyvíjena a validována na cca 5000 patientských vzorcích

Metoda je ověřená

pro manuální použití (jednotky vzorků)

pro automatické použití (stovky vzorků) platformy (TECAN EVO FREEDOM, KING- FISHER, BIOMAC, a další)

Při automatickém zpracování vzorků (platforma TecanEvo-Freedom) s vysokými virovými náložemi (CT = 19 - 21) jsme nezaznamenali přítomnost cross kontaminace. Byly aktivně provedeny testy bez detekce kontaminace.

Srovnání s existujícími platformami



srovnatelná a nebo lepší citlivost, vyšší výtěžek izolace RNA

	průměrná hodnota CT při pozitivní detekci
RNA-Viral-Prep-96	30,44
Komerční test XY	31,31

Validace metody ukázala vysokou reprodukovatelnost, robustnost a citlivost testu.

		komerční test XY		
		+	-	Sum
RNA-Viral-Prep-96	+	15	2	17
	-	0	167	167
	Sum	15	169	184

Mezinárodní kontrola kvality:

		QCMD 2020 Coronavirus Outbreak Preparedness EQA Pilot Study				
Catalogue Code: QAV204214	Ref Code: CVOP20	Challenge: S2	Analysis Type: Qualitative	Dataset: 346989	Report UID: 11304/346989/2735	Laboratory CZ070

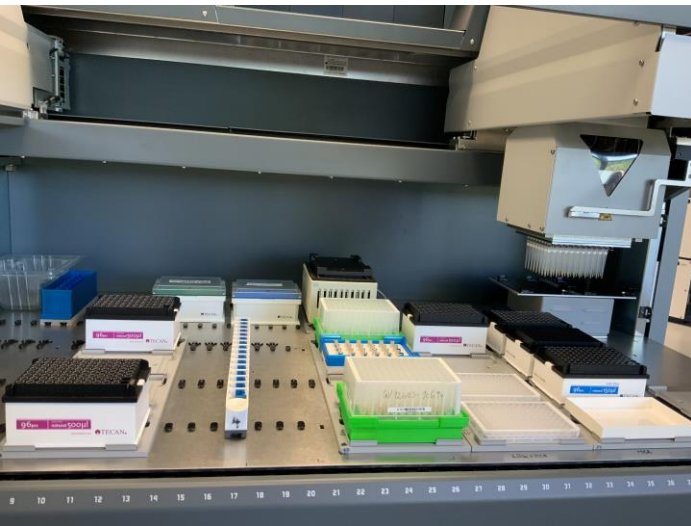
Core Panel Members Results

Sample Code	Qualitative Results			Your Quantitative Data (for information only) ^[3]		
	Percentage Correct (All) ^[4]	Your Result ^[5]	Detection Score ^[6]	Reported Value	Unitage	Cycle Threshold
CVOP20S2-01	99.0	Positive	0		N/A	29.13
CVOP20S2-03	96.3	Positive	0		N/A	31.9
CVOP20S2-05	99.2	Negative	0		N/A	-
CVOP20S2-06	98.8	Positive	0		N/A	28.89
CVOP20S2-07	99.2	Positive	0		N/A	26.24
CVOP20S2-08	84.8	Positive	0		N/A	32.69

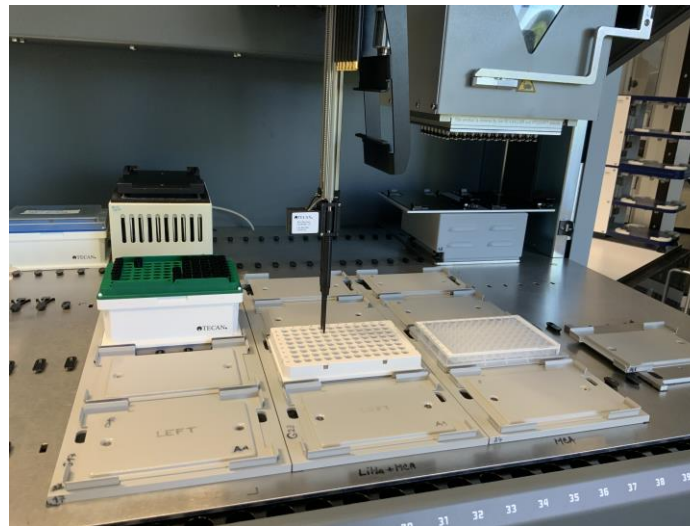
100% úspěšnost

Účast v národním testu kontroly kvality (výsledky zatím nejsou k dispozici)

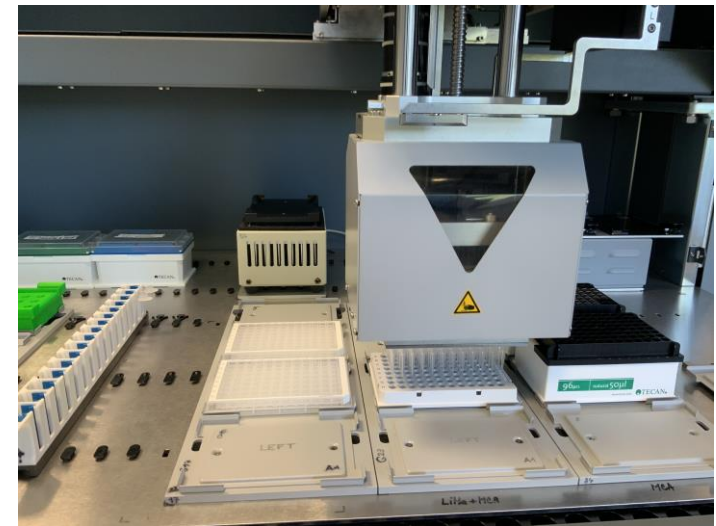
Izolace virové RNA



Rozpipetování Master Mixu



Rozpipetování vyizolované RNA



Univerzita Palackého poskytla výrobní licenci firmě IntellMed, s.r.o.



IntellMed, s.r.o.

IntellMed, s.r.o., Šlechtitelů 813/21, Holice, 77900 Olomouc
IČ: 27780317 DIČ: CZ27780317

RNA-VIRAL-Prep CE IVD

Souprava RNA-VIRAL-Prep představuje univerzální nástroj pro rychlou a vysoce účinnou izolaci virové RNA z různých klinických materiálů jako je faryngeální a nasofaryngeální stěr. Princip metody je založen na použití paramagnetických nanokuliček (nanobeads) s vhodně modifikovaným povrchem, které významně usnadňují purifikaci a separaci RNA. Izolace nukleových kyselin pomocí magnetizovaných nanokuliček je jedna z nejrozšířenějších metod v molekulární biologii. Purifikace RNA není založena na fenol-chloroformové extrakci, tudíž je manipulace se soupravou bezpečná a také, vzhledem k biokompatibilitě a biodegradabilitě magnetizovaných nanokuliček, šetrná k životnímu prostředí. Izolaci lze provádět jak manuálně, tak pomocí automatického pipetoru.



Univerzální purifikace virové RNA

- různé klinické materiály (faryngeální a nasofaryngeální stěr)
- manuální izolace/automatizovaná izolace (automatický pipetor)
- izolace na 96jamkové destičce nebo v mikrozkrumavkách
- jednoduchá a elegantní separace pomocí paramagnetických nanokuliček
- není třeba používat izolační kolonky, kit je optimalizován pro 96jamkovou destičku
- roztoky jsou připraveny přímo k použití
- doba trvání izolace: **35 minut**
- CE a IVD produkt
- **pouze pro in vitro použití**
- souprava RNA-VIRAL-Prep je k dispozici ve třech velikostech 96/480/960
- určeno pro virovou diagnostiku

Obsah balení:

	96	480	960
	IM_RNA_96	IM_RNA_480	IM_RNA_960
1. Lyzační roztok (LB)	10 ml	50 ml	100 ml
2. RNA Carrier (C)	75 µl	375 µl	750 µl
3. Redukční roztok (R)	65 µl	325 µl	650 µl
4. Paramagnetické kuličky (MB)	2,4 ml	12 ml	24 ml
5. Promývací roztok (WB)	70 ml	350 ml	700 ml
6. Precipitační roztok (PS)	30 ml	150 ml	300 ml
7. Eluční roztok (EB)	7,5 ml	35ks	75 ml
8. 96jamková destička Eppendorf (1 ml)	1 ks	5 ks	10 ks
9. zalepovací folie	1 ks	5 ks	10 ks



skladování: 2–8 °C
expirace: 12 měsíců
počet izolací (testů): 96
vyrobena v České republice

Distributor:
I.T.A-Intertact s.r.o.
Černokostelecká 616/143
Praha 10
www.ita-intertact.com
obchod@ita-intertact.com

Literatura:
(1) Hsing IM, Xu Y, Zhao WT: Micro- and nano-magnetic particles for applications in biosensing. *Electroanalysis* 2007, 19(7-8):755-768.
(2) Berry CC, Curtis ASG: Functionalisation of magnetic nanoparticles for applications in biomedicine. *J Phys D-Appl Phys* 2003, 36(13):R198-R206.

- Obecná informace o EATRIS-ERIC a EATRIS-CZ
 - Zapojení se do testování
 - Vývoj informačních nástrojů: ClinData a CovIT
 - Studie SARS-CoV-2 Preval
 - Vývoj diagnostických nástrojů
- Zapojení velkých výzkumných do boje s pandemií



MUNI
MED

FAKULTNÍ
NEMOCNICE
U SV. ANNY
V BRNĚ



FAKULTNÍ
NEMOCNICE
BRNO



Sledování imunitní odpovědi u pacientů s covid-19

prof. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., DABCC
extenze a update prezentace TK MZ ČR dne 6.5.2020

Ověření způsobilosti rapidtestů k provedení studie PREVAL

...viz také materiály adresované MZ ČR (Ing. M. Doležal, 15.4.2020, prof. Prymula, 19.4.2020)

...byl dále požadavek ÚZIS na proškolení pracovníků odběrových míst v horizontu dnů (cca dvou!!), proto jsme připravili v MOÚ instruktážní videa:

umístění videí: <https://covid-imunita.uzis.cz/index.php?pg=o-studii>

Přímé odkazy na jednotlivá videa na youtube:

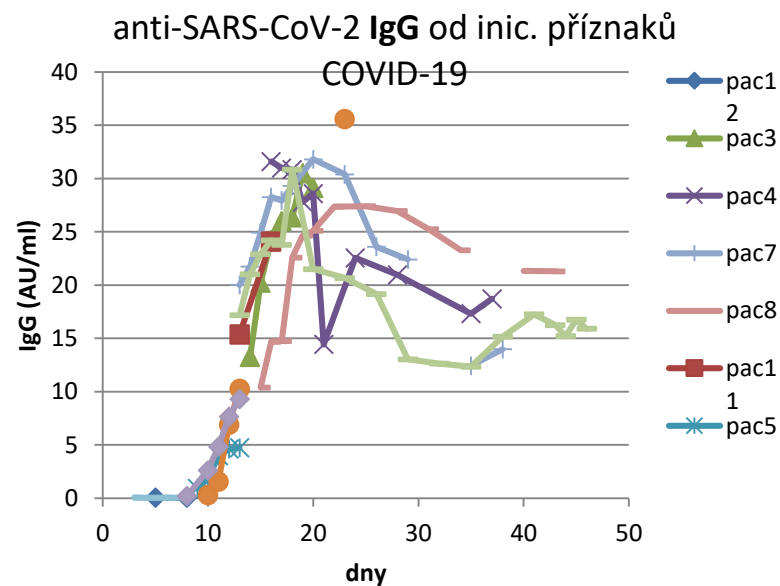
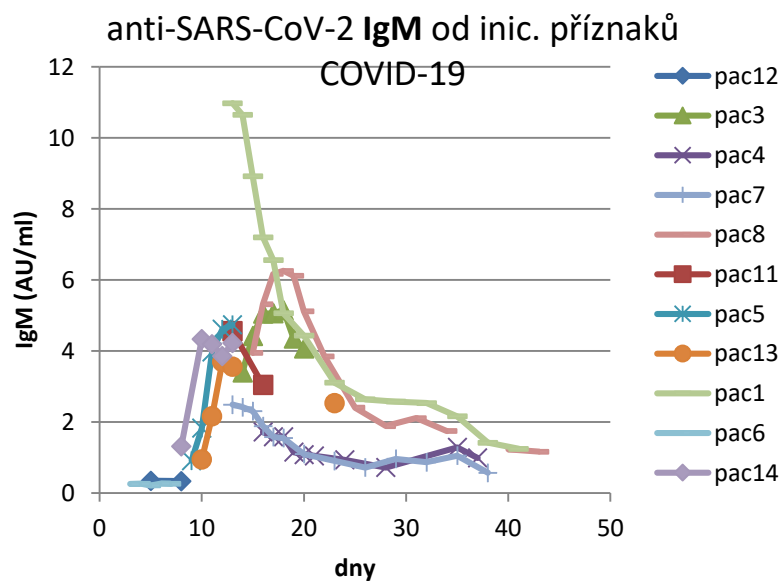
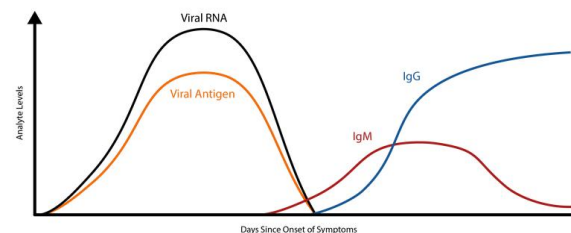
- Odběr vzorku: <https://www.youtube.com/watch?v=OcsZFBscD2s>
- Manipulace s mikropipetou: https://www.youtube.com/watch?time_continue=5&v=4xFPiroSuXk&feature=emb_title
- Příprava pracovního místa: https://www.youtube.com/watch?v=Q6aBtttqBC0&feature=emb_title

tj. náš interim souhrn byl, že odběr periferní krve je sice suboptimální oproti krvi venosní, je ale proveditelný (**provádí se BĚŽNĚ takto POCT CRP a další testy**) za předpokladu, že vzorek je

1. nanesen objemovou pipetou 10 ul,
2. striktně dodržen čas reakce 15 min.
3. výsledek je fotodokumentován, že test vůbec proběhl a jak (kvalita nanášecí zóny, kontaminace, apod.)

...vývoj koncentrace protilátek v čase – co učíme studenty

...příklad z praxe COVID-19



Hodnocení kvality provedení návštěvou v místech testování – Studie kolektivní imunity SARS-CoV-2-CZ-Preval

Vyhodnocení

Externí hodnocení kvality stanovení anti-SARS-Cov-2 protilátek rapid testem v odběrových stanech bylo provedeno pomocí 2 slepých vzorků tepelně inaktivované séra, označené jako COV-IM 1 a COV-IM 2.

Kontrolní materiál: Testovaným materiálem bylo inaktivované sérum, u kterého byla provedena detekce protilátek pomocí 1/ rapid testu WANTAI, a 2/ kvantitativní imunoanalýzy CLIA (SNIBE diagnostics).

Průběh kontrolního testování:

Testování kontrolních vzorků prováděl personál odběrových míst, provedl interpretaci testu, fotodokumentaci výsledků. Report a fotodokumentace byly elektronicky zaslány k vyhodnocení na Oddělení laboratorní medicíny MOÚ. Kontrolní testy v odběrových stanech proběhly 24. a 28. 4. 2020. Vyhodnocení na základě dodaných reportů a fotodokumentace výsledků proběhlo 28.4. 2020.

	Rapid test WANTAI	CLIA	Očekávaný výsledek v odběrových místech
COV-IM 1	pozitivní	IgM 3,419 AU/ml - reaktivní IgG 18,81 AU/ml - reaktivní	pozitivní
COV-IM 2	negativní	IgM 0,378 AU/ml - nereaktivní IgG 0,352 AU/ml - nereaktivní	negativní

Souhrn: Kontrolního testování detekce anti-SARS Cov2 protilátek rapid testem formou externí hodnocení kvality se zúčastnilo 8 odběrových míst (Brno 1 a 2, Litoměřice, IKEM, Praha – Kateřinská, Litovel, Uničov, Olomouc 2). **Celková úspěšnost byla 100 % při reportování positivity a negativity rapid testu a 100 % při hodnocení zasláné fotodokumentace.**

Czech Clinical Research Infrastructure Network



- 30.3.2020 ustaven CZECRIN Task Force COVID-19 (zastoupení všech fakultních nemocnic v rámci VI CZECRIN) + spuštěna webová aplikace (<https://www.czecrin.cz/covid-19>)
 - Nastavení komunikace se SÚKL a EK – zahájen „rapid access“ pro klinické studie k léčbě COVID-19
 - Koordinační **podpora pro realizaci** klinických studií s COVID-19 v nemocnicích zapojených do VI CZECRIN (FTN, Bulovka, VFN, FN KV, FN Brno, FNUSA, FN Ostrava)
 - V návaznosti na aktivity ECRIN-ERIC **systematická analýza publikovaných studií** k léčbě COVID-19 – weekly update
 - Clinical Trial Unit (CTU) na LF MU v Brně zapojena do systému „Lead CTU“ pro národní koordinaci a management studií COVID-19
 - Data management COVID-19 pacientů v mezinárodní **COMBACTE** databázi – zapojeno cca 85 lékařů
- Duben – květen 2020
 - CZECRIN pověřen koordinací **WHO klinické studie SOLIDARITY v ČR** (FN KV, FTN) – 5 ramen léčby: *remdesivir vs lopinavir/ritonavir vs lopinavir/ritonavir plus interferon (IFN)-β-1a vs hydroxychloroquin vs standard of care*
 - SÚKL schválil **akademickou studii HTAC**, připraveno ve spolupráci se SLOVACRIN – *hydroxychloroquine + azithromycin* u pacientů s COVID-19, i bez nutnosti plicní ventilace nebo ECMO (moderate risk), detailní imunomonitoring pacientů

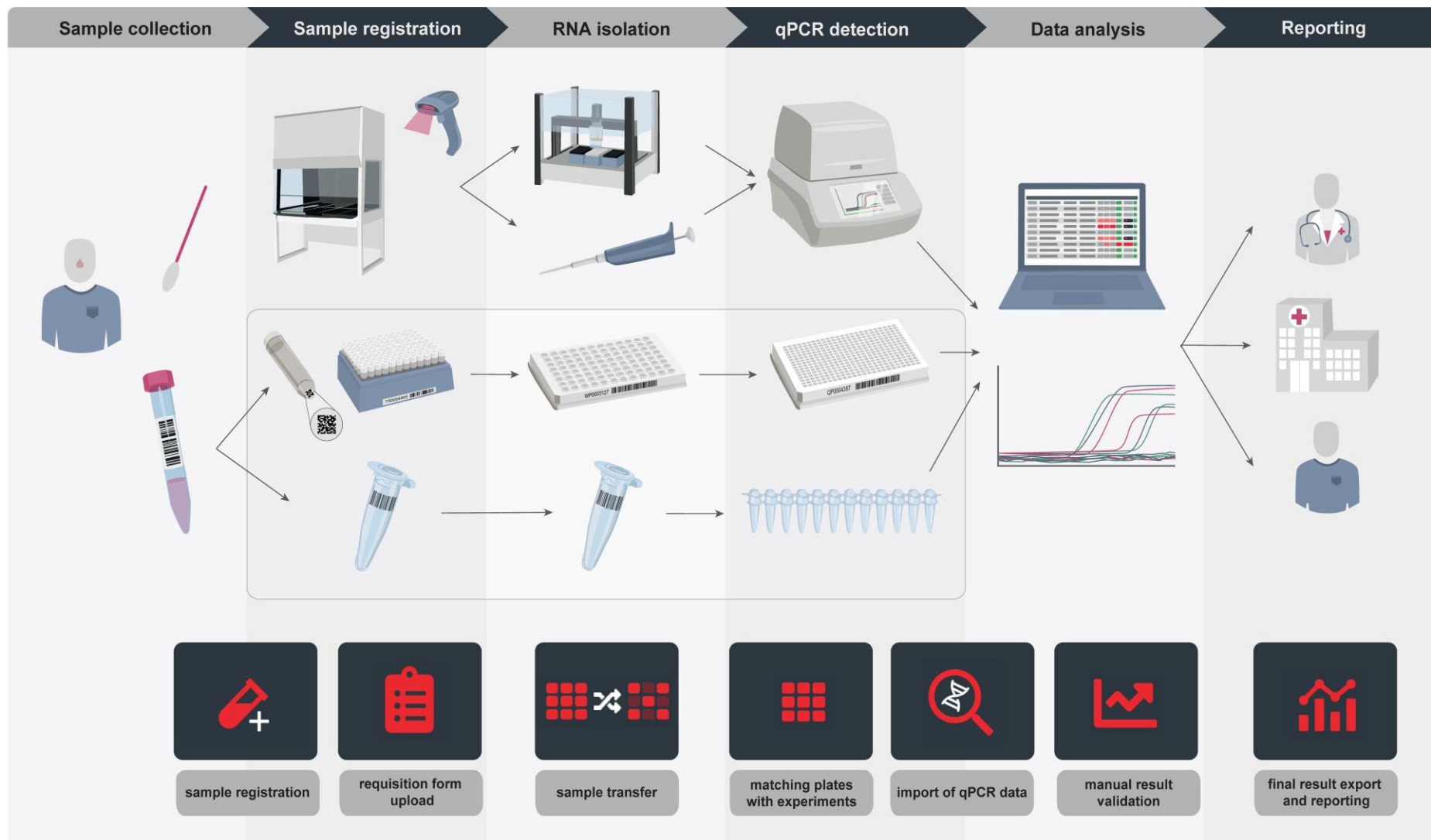
Czech Clinical Research Infrastructure Network



- Červen 2020 - ve spolupráci ECRIN-ERIC příprava **H2020 výzvy COVID-19 – RESPONSE - 3 WPs:**
 - pokračování klinické studie DisCoVeRy II – komplementární ke studii Solidarity (NCT04315948://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315948Trial of Treatments for COVID-19 in Hospitalized Adults (DisCoVeRy)
 - Expertní skupina pro inovativní designování „platform trials“ i pro budoucí klinické studie – různá léčiva s možností vstupu nových léčiv/ukončování ramen neúčinné terapie
 - Vytvoření „vaccine trial network“ – připravenost pro budoucí klinické studie pro vývoj vakcín (nejen COVID-19)

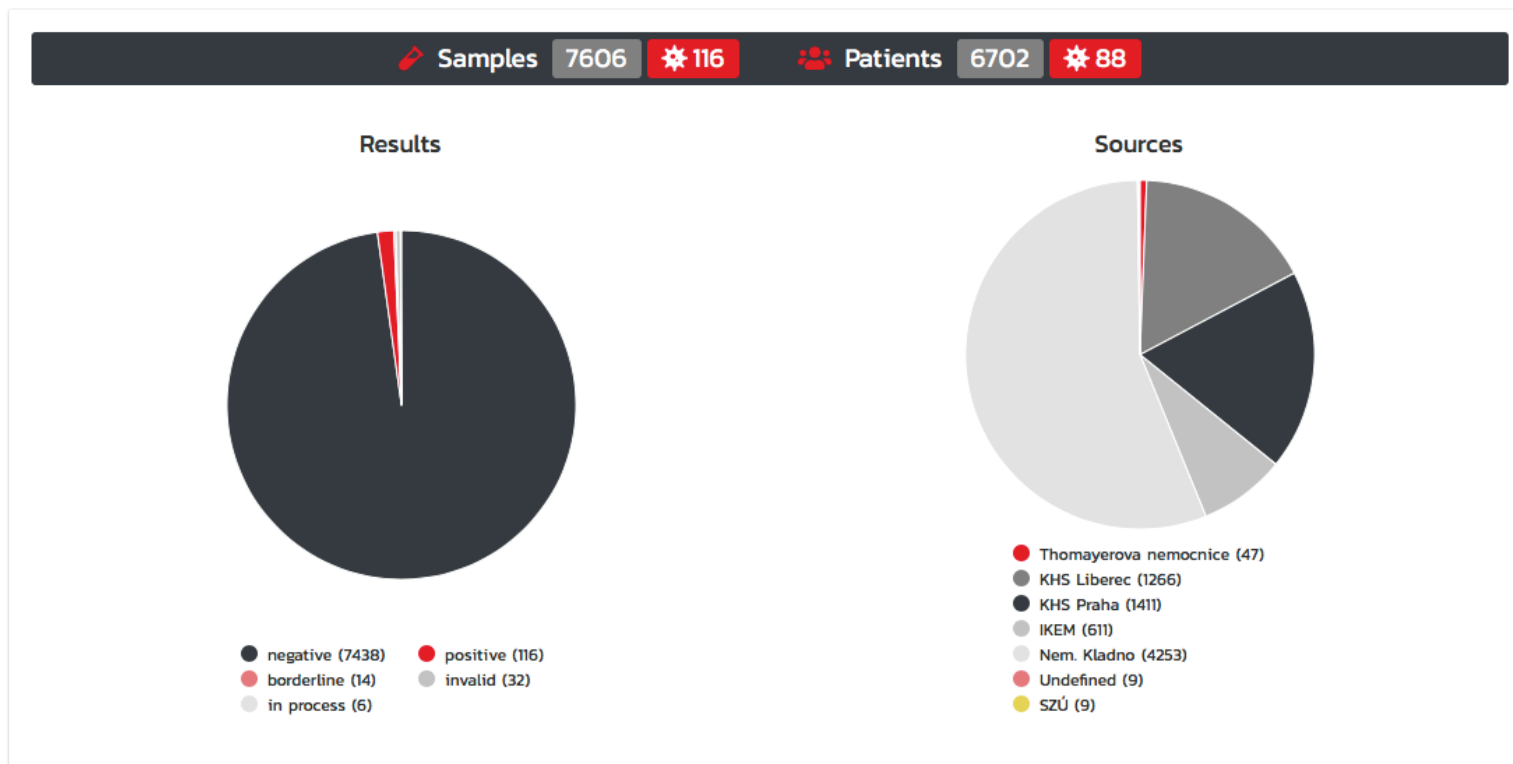
Stávající a další plánované aktivity CZECRIN 2020

- **H2020 RESPONSE** – úspěšně podpořena, starting day July 1st, 2020
- Expertní skupina pro inovativní designování „**platform trials**“ – v ČR koordinuje **LF MU, Brno**
- **Vaccine trial network** – v ČR koordinuje **LF UK, Praha** (PI dr. Trojáněk, Bulovka)
- **WHO SOLIDARITY Study** – povolena SÚKLem 26.5.2020
 - 23.5.2020 meeting Executive Group Solidarity Trial k větvi HCQ/CQ v návaznosti na publikovaná data - pozastavení randomizace do větve HCQ/CQ s probíhající analýzou stávajících dat



Statistics

Filters

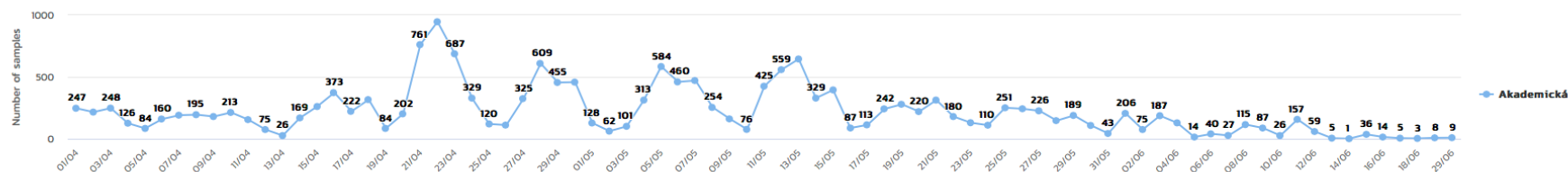
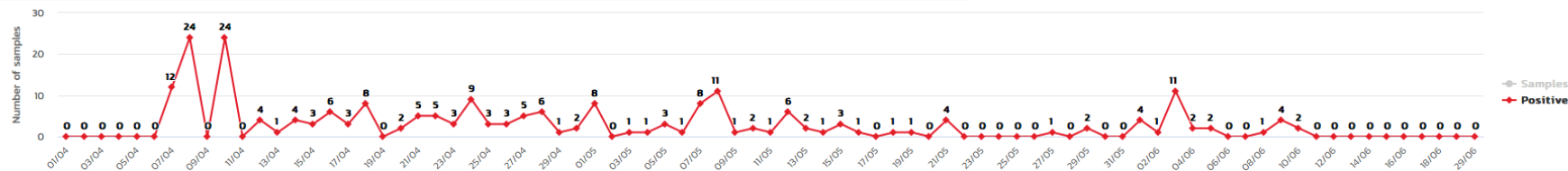


Kapacita: **> 75 000**
Počet testů: **7 606**

28.3.2020 -14.6.2020
Počet pracovníků: **> 50**

Labs [Samples: 17592](#) [Positive: 219](#) [Capacity: 2101](#) | Yesterday: [0](#) [0](#) | [Registration points](#) [Samples: 0](#) [Capacity: 0](#)

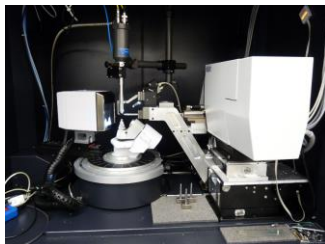
1/1 [9](#) [Filters](#)



Name	Registration	Type	Region	Samples	Positive	Capacity
Ústav molekulární genetiky AV ČR, v. v. i., IMG Praha	False	Akademická	Hlavní město Praha	7600	130	1000
Biotechnologické a biomedicínské centrum AV a UK ve Vestci	False	Akademická	Středočeský	3955	38	320
Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, PF	False	Akademická	Jihočeský	2645	25	100
Mikrobiologický ústav AV ČR, v. v. i., Centrum ALGATECH	False	Akademická	Jihočeský	1448	12	130
Masarykova univerzita, CEITEC, Brno	False	Akademická	Jihomoravský	970	1	145
Biologické centrum AV ČR České Budějovice	False	Akademická	Jihočeský	720	13	100
Biologické centrum AV ČR České Budějovice, Ústav mol. biologie rostlin	False	Akademická	Jihočeský	166	0	46
Ústav imunologie a mikrobiologie 1. LF UK	False	Akademická	Hlavní město Praha	88	0	100
Biofyzikální ústav AV ČR, v.v.i.	False	Akademická	Jihomoravský	0	0	160
Laboratoře experimentální medicíny Ústavu molekulární a translační medicíny LF UP a Fakultní nemocnice Olomouc	False	Zdravotnická	Olomoucký	11401	464	1000

Česká infrastruktura pro integrativní strukturní biologii

Rentgenová
strukturní
analýza



Kryo-
elektronová
mikroskopie a
tomografie

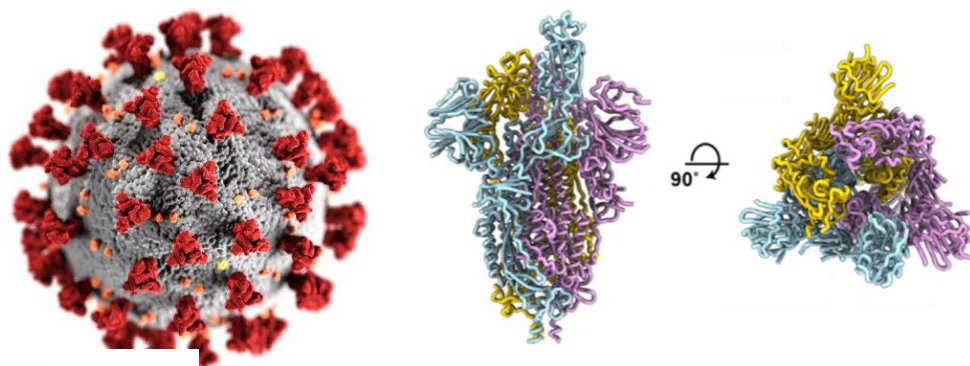


Nukleární
magnetická
rezonance



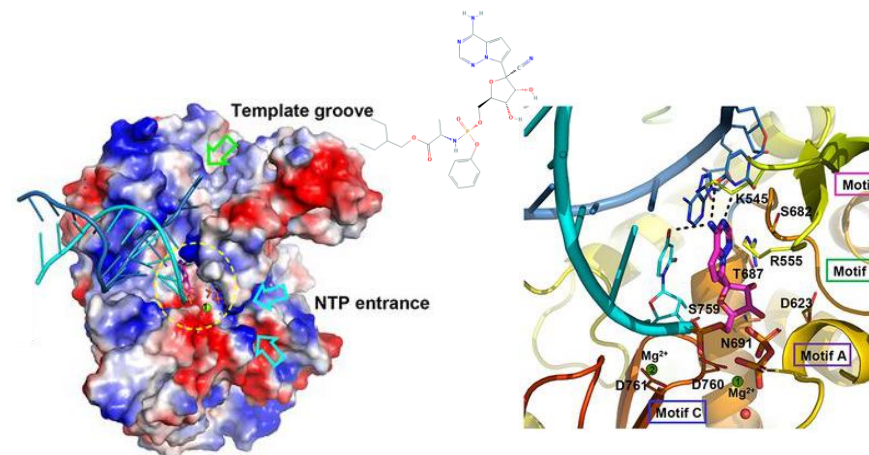
Klíčové technologie pro studium molekulární podstaty infekce SAR-CoV-2 a její terapie

Struktura vazebného spike proteinu SARS-CoV-2 určená
pomocí kryo-elektronové mikroskopie



Walls et al. Cell 2020

Mechanismus interakce Remdesiviru se SARS-CoV-2 objasněný
pomocí kryo-elektronové mikroskopie



Wanchao Yin et al. Science 2020 **CEITEC**

Česká infrastruktura pro integrativní strukturní biologii

CIISB – Současné projekty s tématikou COVID

Od března 2020 nabízí **CIISB prioritní přístup** skupinám, které využívají **CIISB** pro projekty přímo související se studiem viru SARS-CoV-2 a projekty zaměřené na vývoj účinné vakcíny nebo léčby onemocnění COVID-19 s využitím metod strukturní biologie. Tyto projekty mohou využívat služby **CIISB bezplatně, bez obvyklého finančního příspěvku za poskytnutá měření/služby.**

Struktura proteinů SARS-CoV-2

Strukturní analýza proteinů nezbytných pro vývoj kvantitativního testu pro stanovení protilátek SARS-CoV-2 v lidském séru

COVID-19: komplex nukleokapsidového fosfoproteinu s jedno-řetězcovou RNA

Stanovení struktury N-terminální RNA vazebné nukleokapsidové fosfoproteinové domény s jedno-řetězcovou RNA pomocí kryo-elektronové mikroskopie

Morfologie interakcí spike proteinu viru SARS-Cov-2

Analýza morfologie spike proteinu SARS-COV-2 při jeho inkorporaci do modifikovaných částic viru vezikulární stomatitidy a viru vztekliny

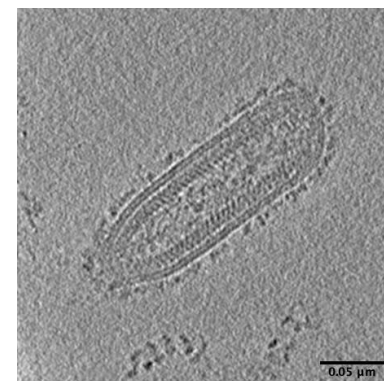
Stanovení 3D struktury proteinů SARS-CoV-2 relevantních v životním cyklu viru

Rentgenová difrakční analýza a stanovení 3D struktury proteinů SARS-Cov-2 s atomovým rozlišením

Studie SARS-CoV-2 methyltransferázy

Rentgenová difrakční analýza komplexů katalytických enzymů SAR-CoV-2 s aktivačními proteiny a potenciálními inhibitory

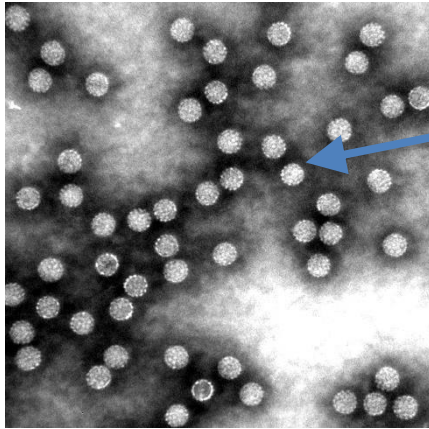
Krafcikova, P, Silhan, J., Nencka, R*. and Boura, E*: Structural analysis of the SARS-CoV-2 methyltransferase complex involved in coronaviral RNA cap creation bound to the pan-methyltransferase inhibitor sinefungin, **Nature Communications**, 2020, *in press*.



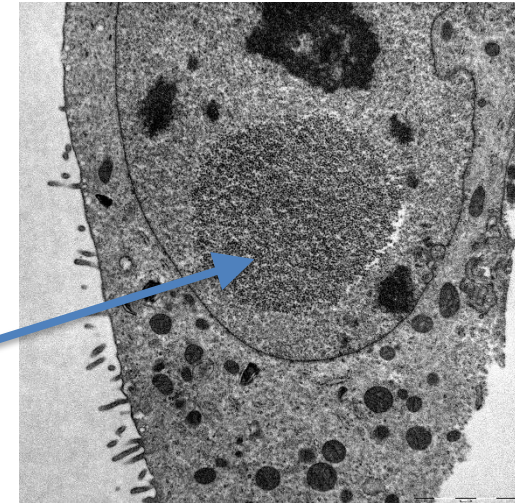
Kryo-elektronový tomogram
modifikovaného viru VSV s
glykoproteinem

Zobrazování virů a buněk

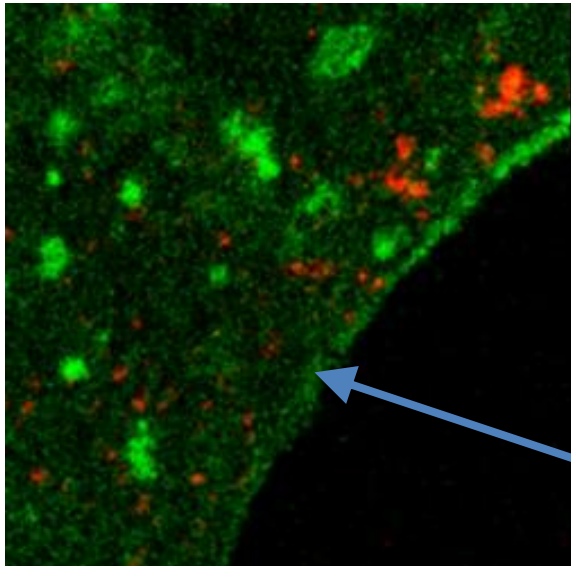
Vidět detaily pomáhá pochopit principy virových infekcí
na buněčné úrovni a identifikovat cíle léčby



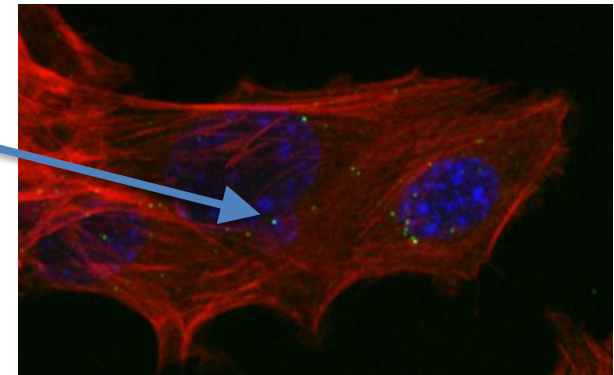
Virové částice myšího
polyomaviru o velikosti 45 nm
zobrazené pomocí elektronové
mikroskopie



Akumulace BK viru v jádře
infikovaných RPTEC buněk
zobrazená elektronovou
mikroskopií



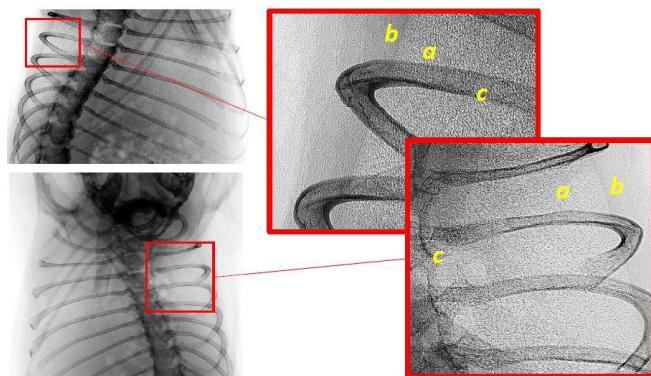
Specifická lokalizace virových
částic (zelená) v buňce zachycená
fluorescenční mikroskopií



Pohyb virových částic (červená)
při vstupu do buňky zachycený
fluorescenční mikroskopií

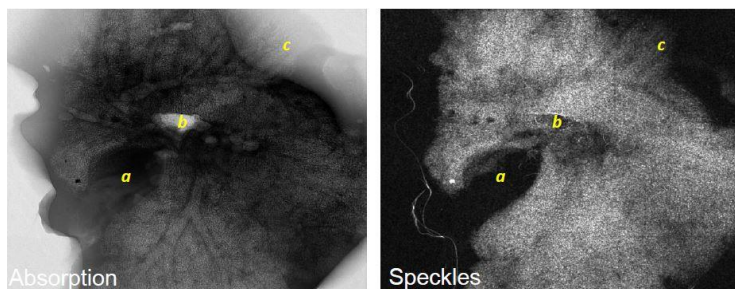
Zobrazování tkání a organismů

Vidět i drobné fyziologické změny uvnitř živých organismů umožní včasnou diagnostiku nemocí



In-vivo rentgenové multimodální obrázky myši

Radiografie hrudi myši v režimu speckles zvýrazňujícím mikrostrukturu plicních sklípků



Extrahované myši plíce zobrazeny pomocí absorpční radiografie s vysokým rozlišením a pomocí metody X-SPEI je zachyceno zastoupení plicních sklípků

CAPI (1. LF UK) je součástí konsorcia, které připravuje inovované metody neinvazivního rentgenologického zobrazování změn v mikrostruktuře plic, které jsou nejčastějšími příznaky infekce virem SARS-CoV-2

Uvedené přístupy budou využitelné při diagnóze dalších plicních onemocnění, ať již infekčních či chronických (rozledna, CHOPN ...) a perspektivně i při zobrazování patologických změn na jiných tkáních (játra, mozek a další).

Models for SARS-Cov-2

- Animal models are critical for us to understand the viral infection and pathogenesis
- animal models are essential for development and preclinical evaluation of a vaccine or an antiviral agent

An ideal animal model: should reflect the clinical signs, viral replication and pathology seen in humans

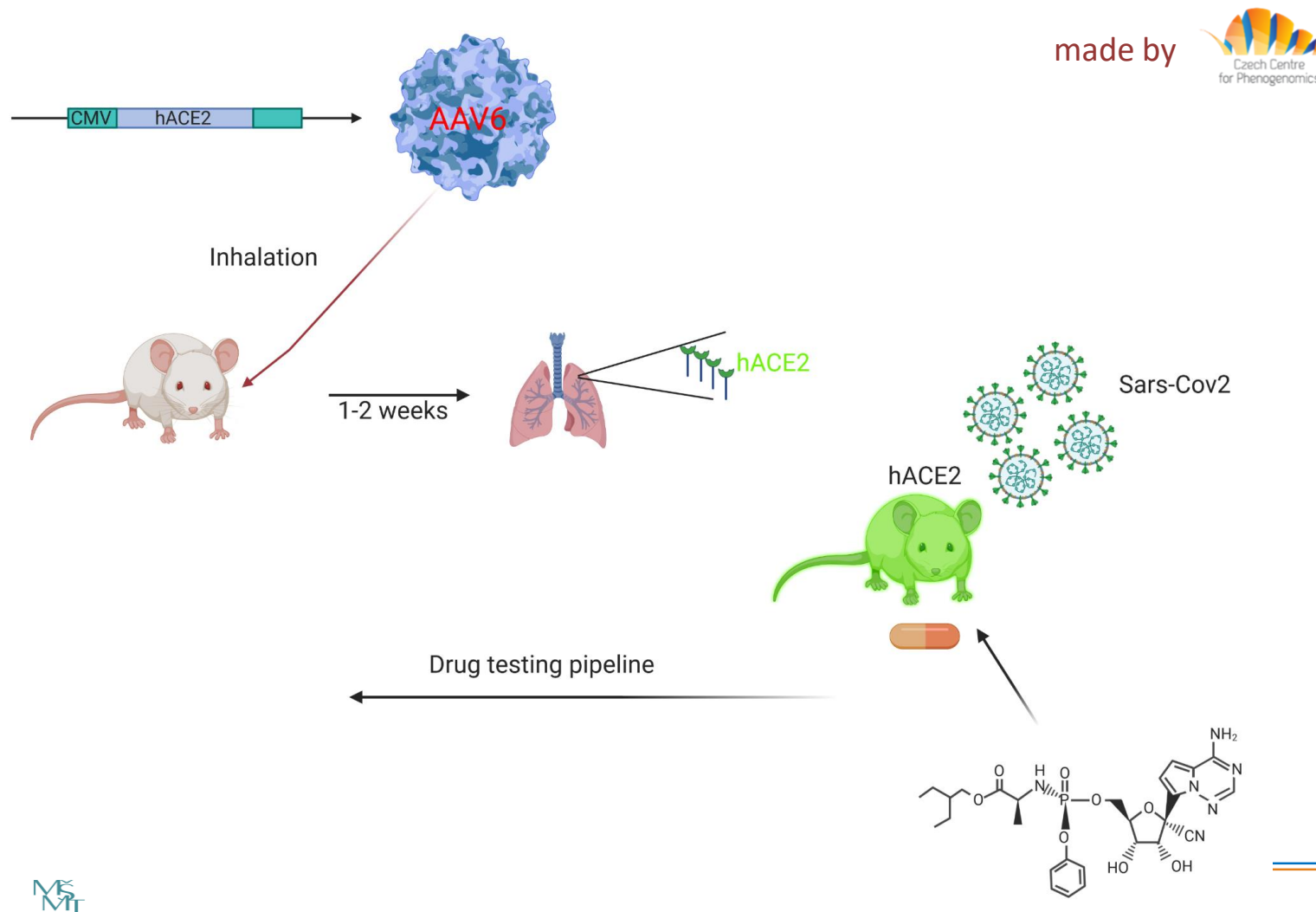
Non-animal models

Animal models

➤ expressing **human-like** ACE2 : non-human primates

- Models that do not have **human** ACE2:
- **mouse as a preferred model:**
 - **Genetically modified -> humanized**
 - **Not-modified/wild-type - using viruses (AAS)**

Use of AAVs for rapid humanized ACE2 mouse model



hACE2 genetically engineered mouse models:

humanized, variants, and tissues specific models



Generation of mouse models to study biology of SARS-Cov-2

What we have prepared:

☐ AAV – hACE2 to infect mouse lung

GM – mouse models

☐ Ace2 – knockout

☐ transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) knockout

In preparation:

hACE2 – knockin – first mice born

hACE2 – 3-4 human variants (based on hACE2)

Planned:

Tissue specific expression: lung, intestine & endothelial cells

What we do not have - what is missing:

State-of-the-art animal facility

To study infection at Biosafety Level 2-3 laboratory (BSL2-3)

... cooperation with German and USA colleagues

e-INFRA CZ a ELIXÍR nabízí své ICT služby pro výzkum onemocnění Covid-19

Nabízené služby zahrnují [kapacity superpočítačů](#) Národního superpočítačového centra IT4Innovations a dále i distribuované výpočetní zdroje [MetaCentra](#). [Úložné kapacity](#) zahrnují řešení synchronizace na základě vlastního cloudu, služeb FileSender, přístupu k systému souborů a ukládání. [Úložné kapacity](#) jsou plně integrovány do výpočetního prostředí a nabízejí kapacity v řadách PB. Distribuované týmy mají k dispozici zdroje pro spolupráci v reálném čase s jednoduchým webovým přístupem. Služby e-INFRA CZ jsou dostupné vědcům působícím v ČR, jakož i skupinám ze zahraničí, jež přímo spolupracují s týmy z ČR.

e-INFRA propojuje všechny 3 národní e-infrastruktury ČR – [CESNET](#) (*e-Infrastruktura CESNET*), [CERIT-SC](#) (*CERIT Scientific Cloud*) a [IT4Innovations](#) (*IT4Innovations Národní superpočítačové centrum*).

[ELIXÍR](#) se zabývá zpracováním a využitelností biomedicínských dat.

e-INFRA CZ a ELIXÍR nabízí své ICT služby pro výzkum onemocnění Covid-19

Atlas mobility – vytěžování informací o pohybu obyvatel z provozních anonymizovaných dat mobilní sítě pro potřeby státu

webový portál poskytující řadu demografických ukazatelů v území (nevyjíždějící, vyjížděky, dojížděky) s granularitou až na základní sídelní jednotku (ZSJ)

vztahy mezi územními prvky, např. dojížděky z konkrétní ZSJ do určité obce

Atlas mobility intenzivně využívá IPR, nad ukazateli z portálu vytvořil aplikaci, ve které ukazuje pohyby populace ve Středočeském kraji a v Praze v období nouzového stavu

AM je provozován nad daty operátora TM CZ s využitím výpočetních prostředků Národního superpočítačového centra

AM je dostupný na <https://atlas-mobility.danse.tech>

Podpora VI EATRIS-CZ při laboratorním testování COVID-19

společná aktivita e-INFRA CZ (CESNET, CERIT-SC) a VI ELIXIR

výpočetní a úložné zdroje pro zpracování dat z probíhajícího měření kolektivní imunity

příprava řešení pro dlouhodobé uložení naměřených dat

<https://www.cesnet.cz/sdruzeni/zpravy/tiskove-zpravy/vyzkumne-infrastruktury-pomahaji-urychlit-zmapovani-kolektivni-imunity-vuci-koronaviru/>

Nabídka rychlého přístupu k výpočetním zdrojům

Superpočítačové technologie IT4I: Jako součást celoevropské infrastruktury PRACE byl

výpočetními kapacitami IT4I podpořen hackathon EUvsCOV <https://www.euvsvirus.org>

e-INFRA CZ a ELIXÍR nabízí své ICT služby pro výzkum onemocnění Covid-19

Nabídka rychlého přístupu k výpočetním zdrojům

Superpočítačové technologie IT4I: Jako součást celoevropské infrastruktury PRACE byl výpočetními kapacitami IT4I podpořen hackathon EUvsCOV <https://www.euvsvirus.org> organizovaný EK

Cloudové prostředí MetaCentrum cloud: Součást cloudové infrastruktury pro v prostředí EGI FedCloud, výpočty řízeny projektem EOSC Synergy, kde jsou partnery českými CESNET a CERIT-SC.

<https://www.egi.eu/egi-covid-19-support-initiatives/>

Zdroje VI ELIXIR a e-INFRA CZ byly využity i v Biohackathon aktivitách řízených projektem ELIXIR

<https://github.com/virtual-biohackathons/covid-19-bh20/wiki/Resources>

Partnerství v EXSCALATE4CoV aktivitě

<https://www.exscalate4cov.eu>

Akcelerační hledání léku na COVID-19 pomocí superpočítačů

Celoevropská iniciativa vedená farmaceutickou firmou Dompé podpořená EK prostřednictvím stejnojmenného projektu H2020

IT4I zajišťuje vývoj technologie pro přístup k superpočítačovým technologiím prostřednictvím tzv. LEXIS platformy

Spolupráce v reálném čase

Podpora a konzultace v oblasti spolupráce na dálku, vzdálené výuky, distančního zkoušení, zasedání akademických orgánů vč. krizového řízení nebo zajištění virtuálních konferencí

Stonásobný nárůst provozu

Navýšení kapacit vč. posílení HW infrastruktury na pokrytí zvýšených požadavky uživatelů

Doplnění vlastní infrastruktury cloudovým řešením (Zoom)

Sociální vědy a výzkumná infrastruktura v čase korony



ČSDA



Data o společnosti – analýzy – znalosti

-> strategie, řešení, rozhodování

-> efektivita, cílená vs. plošná opatření, management vedlejších důsledků, snížení nákladů



Příkladem bezprostředního příspěvku k boji s pandemií je **využití Českého panelového šetření domácností (CHPS), které je známé též pod označením „Proměny české společnosti“, při testování na onemocnění COVID-19:**

Dlouhodobé reprezentativní šetření je opakovaně prováděno na stejném vzorku, tzv. panelu českých domácností, aby zachytilo dynamiku vývoje české společnosti. Probíhající projekt TAČR byl operativně rozšířen a stal se součástí plošného testování populace v rámci epidemiologického plánu.

Proměny české společnosti/CHPS: <https://www.promenyceskespolecnosti.cz/>

Sociální vědy a výzkumná infrastruktura v čase korony



Jedná se o panelový sběr dat na reprezentativní populaci ve věku 50 a více let, které je součástí mezinárodního projektu SHARE (Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe). Šetření je zaměřeno na socio-ekonomickou situaci, zdraví, demografii, sociální sítě, aktivity a další témata. Speciální dotazník na epidemii je součástí sběru dat na jaře a na podzim 2020 a opět na jaře 2021. Harmonizovaná data pro mezinárodní srovnání jsou pořizována v zemích EU, USA, Brazílii, Číně a Japonsku. Open access data SHARE jsou základem pro efektivní řízení a výzkum v sociálních vědách.

Co obsahují SHARE Data:

Vstupní parametry pro modelování epidemie

Geografické členění kontaktů a pohybu osob

Četnost a druhy kontaktů napříč generacemi a činnostmi

Analýzy z dat SHARE jsou k dispozici na webových stránkách SHARE-ERIC www.share-project.org a <http://share.cerge-ei.cz/> a na stránkách projektu AntiCOVID-19 řešeném IDEA CERGE-EI <https://idea.cerge-ei.cz/anti-covid-19/>

Závěry :

- Výzkumné infrastruktury v ČR, ale i další výzkumné organizace a to napříč obory flexibilně reagovaly na poptávku po řešení pandemické krize
- Prokázaly jednoznačně svoji připravenost a adaptovatelnost na nové výzvy ve velmi krátkém čase
- Výstupy budou dlouhodobé s velkými přesahy do komerčních aplikací
- Rychlá reakce ze strany státních orgánů a grantových agentury, státu obecně
- Nejen české zdravotnictví, ale i česká věda slouží (nejen) zdraví lidu
- Výzkumné infrastruktury se staly součástí kritické infrastruktury státu

TĚŠÍM SE NA NÁVRAT DO STAVU NORMÁLNOSTI

PODĚKOVÁNÍ STOVKÁM PRACOVNÍKŮ A VÁM ZA POZORNOST



eatris - cz


MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

 Technologická agentura
České republiky

 Centra
kompetence

 GAČR
GRANTOVÁ AGENTURA ČESKÉ REPUBLIKY


MINISTERSTVO
PRŮMYSLU A OBCHODU

 AZV ČR
AGENTURA PRO ZDRAVOTNICKÝ VÝZKUM ČESKÉ REPUBLIKY