

Levélcím: I. sz. Belgyógyászati Klinika, 6701 Szeged, Korányi fasor 8-10.

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata

beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatásetikai Bizottságnak korlátozás nélkül hozzáférhetővé kell tennie bárki számára.

A kutatás-fejlesztési tevékenység során létrejövő szellemi javakat Magyarországon több törvény is védi.³ Ugyanakkor a Helsinki Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideoi Egyezményt hatályba léptető 2002. évi VI. törvény, és az orvosi kutatások végzéséről szóló miniszteri rendelet az emberen végzett orvosi kutatások etikus folytatása érdekében megkövetelik az etikai bizottságoktól, hogy a közvéleményt tájékoztassák az általuk véleményezett kutatások fontosabb adatairól. A közvélemény tájékoztatásának célja: az etikai bizottság munkájának nyilvánossága, a kutatások alanyai alapvető emberi jogainak biztosítása.

A 2007. III. 10-től hatályos 1/2007. (I. 24.) EüM rendelettel módosított 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szerint az alább felsorolt, a kutatási tervben megtalálható adatok közérdekű adatok, amelyeket bárki korlátozás nélkül megismerhet. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét is szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján töltsék ki ezt a táblázatot. A közvélemény és az alanyok tisztességes, lényegre törő tájékoztatását tartsa elsődleges szempontnak. A kutatási terv szakmai-etikai jóváhagyása után, az etikai bizottság a saját honlapján minden érdeklődő számára közzé teheti az itt megadott közérdekű adatokat. **Szakmai vagy szolgálati titoknak minősülő, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot ne közöljön!**

A téma megnevezése (nem kell, hogy megegyezzen a kutatási protokoll címével)

A könny molekuláris biológiai összetételének biokémiai és optikai vizsgálata különböző neurológiai kórképekben és demenciákban.

A kérelem iktatási száma:

93/2018-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Prof. Dr. Kálmán János tanszékvezető egyetemi tanár
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Pszichiátriai Klinika

Prof. Dr. Vécsei László tanszékvezető egyetemi tanár
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Neurológiai Klinika

¹ A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/B. § g) és h) pontjai szerint:

g.) *beavatkozással járó vizsgálat (interventional trial)*: fizikai beavatkozással járó orvostudományi kutatás és minden olyan beavatkozással járó kutatás, amely a vizsgálati alany lelki egészségére nézve kockázattal jár

² Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 8. § (3) és (4) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

³ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXXVI. törvény.

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A Parkinson-kór (PK), a vaszkuláris neurokognitív zavar (VNZ), a Lewy-testes neurokognitív zavar (LTNZ), az Alzheimer-kór után a demenciák leggyakoribb formái. A Huntington-kór (HK) szintén társulhat neurokognitív zavarral. A motoneuron betegségek közül pedig egyik leggyakoribb az amiotrófikus lateral szklerózis (ALS). A fiatal felnőtt populációban jelentkező neurológiai kórképek közül pedig a szklerózis multiplex (SM) bír kiemelt jelentőséggel. Az említett betegségek nagy arányában a kialakulás pontos oka, mechanizmusa még nem ismert, számos környezeti és genetikai kockázati tényezőt azonosítottak.

Tekintve, hogy a WHO 2017-es előrejelzései alapján a demenciával élők száma meg háromszorozódik a következő harminc évben, e betegségek leggyakoribb formái közé tartozik a VNZ és az LTNZ az Alzheimer-kór mellett. A pontos diagnózis elengedhetetlen az életminőséget, és a várható életkilátásokat nagy mértékben javító gyógyszeres terápia megválasztásához, folyamatos szakmai törekvések vannak a diagnosztika fejlesztésére.

A könnyű komplex testfolyadék, melynek összetétele nemcsak szemészeti, de az egész testet érintő megbetegedésekben is változhat. A könnyűminta levétele minimális megterheléssel jár a beteg számára, elemzéséből olyan kórfolyamatokra is következtethetünk, mint a zöldhályog (glaucoma), cukorbetegség, egyes pajzsmirigy betegségek vagy a sclerosis multiplex.

Kutatásunk célja új, különböző neurológiai kórképek és demenciák diagnosztikájában alkalmazható jelző molekulák (markerek) azonosítása a könnyűből, valamint olyan új optikai imaging analízis módszer kidolgozása, mely a különböző neurológiai kórképek és demenciák korai és pontos differenciáldiagnosztikáját segíthetné.

A betegségek pontos diagnózisa elengedhetetlen a megfelelő kezelés alkalmazásában, mely a betegség súlyos tüneteinek kialakulását késleltetheti, akár 10 évvel is. Ám az eddig alkalmazott gerincfolyadék markerek az SM kivételével többnyire alacsony érzékenységgel rendelkeznek, a gerincfolyadék mintavétel speciális eszközöket és 24 órás kórházi megfigyelést igénylő vizsgálat. Kutatásunk célja új, potenciális, különböző neurológiai kórképekre és demenciákra specifikus és magas szenzitivitással és specificitással rendelkező fehérje markerek azonosítása könnyűből. Az új markerek pontosabbá tehetnék a diagnózist, a betegség korábbi felismerését tennék lehetővé és segíthetnék a különböző neurológiai kórképek és demenciák háttérében álló, eddig ismeretlen kórfolyamatok megismerését, esetleg új irányt adva a kórképek kezelését célzó szerek fejlesztésének is. A kifejlesztendő optikai imaging analízis pedig bővíthetné a gyors és nem-invazív diagnosztikai módszertan eszköztárát.

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése (elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás)

Deisenhamner, F., Egg, R., Giovannoni, G., Hemmer, B., Petzold A., Sellebjerg, F., Teunissen, C., Tumani, H. (2009) EFNS guidelines on disease-specific CSF investigations. *EUR. J. Neurol.*, 16, 760-770

Postuma, R.B., Berg, D., Stern, M., Poewe, W., Olanow, C.W., Oertel, W., Obeso, J., Marek, K., Litvan, I., Lang, A.E., Halliday, G., Goetz, C.G., Gasser, T., Dubois, B.,

- Chan, P., Bloem, B.R., Adler, C.H., Deuschl, G. (2015) MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov. Disord.*, 30, 1591-1601
- Sachdev, P., Kalaria, R., O'Brien, J., Skoog, I., Alladi, S., Black, S.E., Blacker, D., Blazer, D., Chen, C., Chui, H., Ganguli, M., Jellinger, K., Jeste, D.V., Pasquier, F., Paulsen, J., Prins, N., Rockwood, K., Roman, G., Scheltens, P. (2014) Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 28, 206-218.
- McKeith, I.G., Boeve, B.F., Dickson, D.W., Halliday, G., Taylor, J.P., Weintraub, D., Aarsland, D., Galvin, J., Attens, J., Ballard, C.G., Bayston, A., Beach, T.G., Blanc, F., Bohnen, N., Bonanni, L., Bras, J., Brundin, P., Burn, D., Chen-Plotkin, A., Duda, J.E., El-Agnaf, O., Feldman, H., Ferman, T.J., Ffytche, D., Fujishiro, H., Galasko, D., Goldman, J.G., Gomperts, S.N., Graff-Radford, N.R., Honig, L.S., Iranzo, A., Kantarci, K., Kaufer, D., Kukull, W., Lee, V.M.Y., Leverenz, J.B., Lewis, S., Lippa, C., Lunde, A., Masellis, M., Masliah, E., McLean, P., Mollenhauer, B., Montine, T.J., Moreno, E., Mori, E., Murray, M., O'Brien, J.T., Orimo, S., Postuma, R.B., Ramaswamy, S., Ross, O.A., Salmon, D.P., Singleton, A., Taylor, A., Thomas, A., Tiraboschi, P., Toledo, J.B., Trojanowski, J.Q., Tsuang, D., Walker, Z., Yamada, M., Kosaka, K. (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology.* 89, 88-100.
- Reilmann, R., Leavitt, B.R., Ross, C.A. (2014) Diagnostic criteria for Huntington's disease based on natural history. *Mov. Disord.* 29, 1335-1341.
- Geevasinga, N., Menon, P., Scherman, D.B., Simon, N., Yiannikas, C., Henderson, R.D., Kierman, M.C., Vucic, S. (2016) Diagnostic criteria in amyotrophic lateral sclerosis: A multicenter prospective study. *Neurology.* 87, 684-690.
- Thompson, A.J., Banwell, B.L., Barkhof, F., Carroll, W.M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M.S., Fujihara, K., Galetta, S.L., Hartung, H.P., Kappos, L., Lublin, F.D., Marrie, R.A., Miller, A.E., Miller, D.H., Montalban, X., Mowry, E.M., Sorensen, P.S., Tintoré, M., Traboulsee, A.L., Trojano, M., Uitdehaag, B.M.J., Vukusic, S., Waubant, E., Weinshenker, B.G., Reingold, S.C., Cohen, J.A. (2018) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 17, 162-173.
- Murube J. (2004) Tear crystallization test: two centuries of history. *Ocul Surf.* 2004 Jan;2(1):7-9.
- Masmali AM, Al-Qhtani S, Al-Gasham TM, El-Hiti GA, Purslow C, Murphy PJ. (2015) Application of a new grading scale for tear ferning in non-dry eye and dry eye subjects. *Cont Lens Anterior Eye.* 2015 Feb;38(1):39-43. doi: 10.1016/j.clae.2014.09.007. Epub 2014 Oct 8.
- Masmali AM1, Purslow C, Murphy PJ. (2014) The tear ferning test: a simple clinical technique to evaluate the ocular tear film. *Clin Exp Optom.* 2014 Sep;97(5):399-406. doi: 10.1111/cxo.12160.
- Nadine von Thun und Hohenstein-Blaul, Sebastian Funke, Franz H. Grus, Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases, *Experimental Eye Research*, Volume 117, December 2013, Pages 126-137.
- Huang D, Luo Q, Yang H, Mao Y. Changes of lacrimal gland and tear inflammatory cytokines in thyroid-associated ophthalmopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jul 3;55(8):4935-43.
- Hamm-Alvarez SF, Janga SR, Edman MC, Madrigal S, Shah M, Frousiakis SE, Renduchintala K, Zhu J, Brice S, Silka K, Bach D, Heur M, Christianakis S, Arkfeld DG, Irvine J, Mack WJ, Stohl W. Tear cathepsin S as a candidate biomarker for Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Jul;66(7):1872-81.

Salvisberg C, Tajouri N, Hainard A, Burkhard PR, Lalive PH, Turck N. Exploring the human tear fluid: discovery of new biomarkers in multiple sclerosis. *Proteomics Clin Appl.* 2014 Apr;8(3-4):185-94.

Li B, Sheng M, Xie L, Liu F, Yan G, Wang W, Lin A, Zhao F, Chen Y. Tear proteomic analysis of patients with type 2 diabetes and dry eye syndrome by two-dimensional nano-liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Jan 9;55(1):177-86.

Costagliola C, Romano V, De Tollis M, Aceto F, dell'Omo R, Romano MR, Pedicino C, Semeraro F. TNF-alpha levels in tears: a novel biomarker to assess the degree of diabetic retinopathy. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:629529.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A vizsgálat során a Neurológiai Klinika Parkinson-kór és Mozcászavarok Szakrendelésén megjelent, a Movement Disorder Society által 2014-ben, illetve 2015-ben publikált irányelvek szerint Huntington-kórral, valamint Parkinson-kórral diagnosztizált betegeket választunk be vizsgálati csoportunkba. Továbbá a vizsgálatba a Neurológiai Klinika Kognitív Szakrendelésén a 2014-ben, illetve 2017-ben megjelent diagnosztikus kritériumok alapján vascularis, illetve Lewy testes neurokognitív zavarnak diagnosztizált esetek is bevonásra kerülnek. Emellett a Neurológiai Klinika ALS, valamint SM Szakrendelésén megjelent betegek is beválasztásra kerülhetnek, amennyiben teljesítik a 2016-ban, illetve 2018-ban publikált diagnosztikus kritériumokat.

Vizsgálatunk kontroll csoportjába nemben és életkorban illesztett, demenciával, illetve egyéb szemfelszíni betegségekkel nem diagnosztizált személyek kerülnek beválasztásra akik egyéb neurológiai és/vagy pszichiátriai betegség alapján jelentkeztek vagy kísérőként érkeztek a Neurológiai Klinikára.

A vizsgálatban nem vehetnek részt azok a személyek, akiknél nem egyértelműen Parkinson-kórhoz asszociált demencia áll fenn vagy valószínűsíthető a fent részletezett többi betegség kizárási kritériuma valamint a vizsgálatot megelőző 10 évben szemészeti műtéten estek át, illetve diagnosztizált szemészeti, szemfelszínt érintő kórképből érintettek.

4. A kutatásba bevonni kívánt résztvevők száma (összesen és kutatóhelyenként), neme, életkora

A kutatásunk kezdeti fázisában célunk kb. 50 Parkinson-kórral, 50 vasculáris demenciával, 10 Lewy-testes demenciával, 10 Huntington-kórral, 10 amiotrófikus lateral szklerózissal és 50 szklerózis multiplex-szel diagnosztizált nő és férfi bevonása, akiktől egy alkalommal könnymintát veszünk.

Kontrollként kb. 100, nemben és életkorban illesztett, demenciával nem diagnosztizált személyt kérünk fel vizsgálatunkhoz, akiktől egy alkalommal könnymintát veszünk.

5. A kutatás módszerei

A Neurológiai Klinika Parkinson-kór és Mozcászavarok Szakrendelésén, Kognitív Szakrendelésén, ALS, valamint SM Szakrendelésén a megfelelő diagnosztikus kritériumok alkalmazása mellett a hosszú távú nyomon követés során Parkinson-kórral,

Huntington-kórral, vascularis neurokognitív zavarral, Lewy testes neurokognitív zavarral, amyotrohiás lateral sclerosissal, valamint sclerosis multiplexszel diagnosztizált betegeknél a releváns szemészeti és pszichiátriai kórtörténetre kérdezzük rá.

A könnyeminta levétele nem invazív beavatkozás: a szemzughoz illesztett 10 µl-es üvegkapilláris segítségével végezzük. A könnyeminta a Pszichiátriai Klinika Kutatólaboratóriumában kerül feldolgozásra. A Kutatólaboratórium Biobankjában hivatalos regisztrációt követően kerül tárolásra -75 °C-on. A mintákat molekuláris vizsgálatok során tömegspektrometriai, valamint optikai imaging analízisnek vetjük alá. A minták preparálása a kutatólaboratórium területén történik előre kidolgozott és a könnyemintákra optimalizált protokoll alapján.

6. A kedvezőtlen események és a súlyos nemkívánatos események lehetősége, a bekövetkezésük esetén a követendő eljárások

A könnyemintavétel gyakorlatilag kockázat mentes

7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1992. évi LXIII. törvény alapján)

A vizsgálatban való részvétel önkéntes. A résztvevők adatait anonim módon kódolva kezeljük, a tesztekhez, könnyemintákhoz kódszámot rendelünk, az adatok feldolgozása a kódszámok alapján történik. Az adatokba kizárólag a kutatásvezető és a kezelőorvos jogosult betekinteni. A vizsgálat eredményeinek tudományos folyóiratban való publikációja kizárólag név és egyéb azonosító nélkül történik.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

A statisztikai elemzést az SPSS és Prism 7.0b program eljárásaival végezzük.

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmaznak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti. Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teheti.

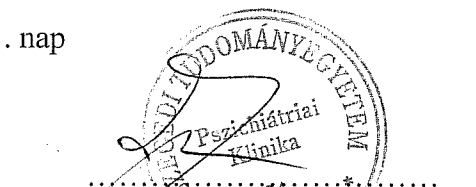
Szeged, 201 hó nap

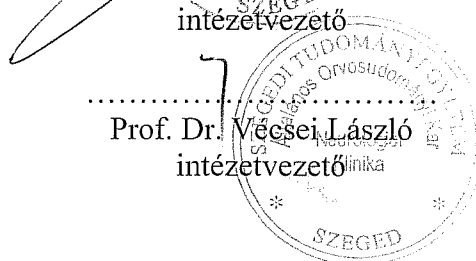

Prof. Dr. Kálmán János
kérlelmező

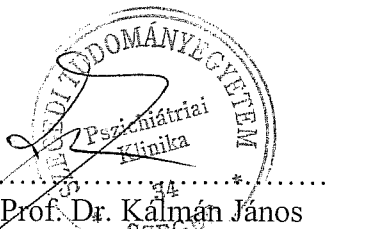

Prof. Dr. Vecsei László
kérlelmező



SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Pszichiátriai
Klinika


SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Neurológiai
Klinika
SZEGED


Prof. Dr. Kálmán János
intézetvezető


Prof. Dr. Vecsei László
intézetvezető


SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Pszichiátriai
Klinika


SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM
Neurológiai
Klinika
SZEGED