

147/09.

## A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok<sup>1</sup> számára<sup>2</sup>

### 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.<sup>3</sup> Ugyanakkor a Helsinkai 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)

Polimorfizmusok biomarkerekre gyakorolt hatása Alzheimer-kórban

A kérelem iktatási száma:

A kérelmező neve, beosztása: Dr. Kálmán János, egyetemi docens

### 1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Az Alzheimer-kór (AK) neurokémiai diagnosztikája az utóbbi években egyre nagyobb szerepet kap a betegség diagnózisában. A tengerentúlon és a skandináv országokban már elfogadott tény, hogy az AK diagnózisának felállításában a képalkotó vizsgálatokat az agyfolyadék speciális kémiai vizsgálatával is ki kell egészíteni. Az AK új, nemzetközi vizsgálati protokollja jelenleg kidolgozás alatt álló verziója is magába foglalja ennek szükségességét.

Az AK két fő neuropatológiai elváltozásában, a szenilis plakkokban és a neurofibrilláris

<sup>1</sup> 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

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

<sup>3</sup> A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

fonadékokban az amyloid  $\beta$  peptid ( $A\beta$ ) és a hiperfoszforilált Tau protein a 2 meghatározó molekula, melynek alapján nem meglepő, hogy ez a 2 biomarker jelentős szerepet játszik az AK liquor-diagnosztikájában. Több vizsgálat bizonyította, hogy AK-ban az  $A\beta_{42}$  koncentrációja az agyvízben csökken, míg a Tau szint emelkedik.  $A\beta_{42}/A\beta_{38}$  hányados és a foszforilált tau szintek együttes meghatározása esetén a szenzitivitás 94%, a specificitás 85%. Az AK háttérében álló genetikai rizikótényezők között legismertebb apolipoprotein E (ApoE) polimorfizmusa és a biomarkerek közötti kapcsolat vonatkozásában rendelkezésünkre áll már néhány adat, míg a butirilkolinészteráz K (BuChE-K) polimorfizmusát nem vizsgálták.

Tervezett vizsgálatunk egyrészt a magyarországi viszonylatban ezidáig alkalmazott AK diagnózisának új, nemzetközi irányvonalához való felzárkózását jelentené, lehetővé téve a pontosabb diagnózist. Másrészt az AK genetikai rizikótényezői és liquor biomarkerei közötti kapcsolatok alaposabb megismerésén keresztül új információkat is biztosít.

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

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

Diamant S, Podoly E, Friedler A, Ligumsky H, Livnah O, Soreq H. Butyrylcholinesterase attenuates amyloid fibril formation in vitro. (2006) *Proc Natl Acad Sci USA.* 103, 8628-8633.

Glodzik-Sobanska L, Pirraglia E, Brys M, de Santi S, Mosconi L, Rich KE, Switalski R, Saint Louis L, Sadowski MJ, Martiniuk F, Mehta P, Pratico D, Zinkowski RP, Blennow K, de Leon MJ. The effects of normal aging and ApoE genotype on the levels of CSF biomarkers for Alzheimer's disease. (2009) *Neurobiol. Aging* 30, 672-681.

Kálmán, J., Juhász, A., Császár, A., Kanka, A., Rimanóczy, A., Janka, Z., Raskó, I. Increased apolipoprotein E4 allele frequency is associated with vascular dementia in the Hungarian population. (1998) *Acta Neurol. Scand.* 98, 166-168.

Kálmán, J., Juhász, A., Laird, G., Dickens, P., Járdánházy, T., Rimanóczy, A., Boncz, I., Parry-Jones, W.L., Janka, Z. Serum interleukin-6 levels correlate with the severity of dementia in Down syndrome and in Alzheimer's disease. (1997) *Acta Neurol. Scand.* 96, 236 - 240.

Lewczuk, P., Wiltfang, J. Neurochemical dementia diagnostics: State of the art and research perspectives. (2008) *Proteomics* 8, 1292-1301.

Otto, M., Lewczuk, P., Wiltfang, J. Neurochemical approaches of cerebrospinal fluid diagnostics in neurodegenerative diseases. (2008) *Methods* 44, 289-298.

Prinze, J.A., Zetterberg, H., Andreasen, N., Marcusson, J., Blennow, K. APOE epsilon4 allele is associated with reduced cerebrospinal fluid levels of A $\beta_{42}$ . (2004) *Neurology* 62, 2116-2118.

Rakonczay, Z., Horváth, Z., Juhász, A., Kálmán, J. Peripheral cholinergic disturbances in Alzheimer's disease. (2005) *Chem. Biol. Interact.* 157-158, 233-238.

Welge, V., Fiege, O., Lewczuk, P., Mollenhauer, B., Esselmann, H., Klafki, H.W., Wolf, S., Trenkwalder, C., Otto, M., Kornhuber, J., Wiltfang, J., Bibl, M. Combined CSF tau, p-tau181 and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease. (2009) *J. Neural. Transm.* 116, 203-212.

## **3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere**

A vizsgálatba a Pszichiátriai Klinika memória ambulanciáján megjelent, és a

Pszichiátriai Szakmai Kollégium ill. Egészségügyi minisztérium szakmai protokollja alapján kivizsgált Alzheimer-kórban szenvedő betegek kerülnek beválasztásra. A vizsgálatból kizárjuk azon betegeket, akiknél a liquorvételek egyéb ok miatt kontraindikáltak.

#### **4. A kutatásba bevinni kívánt résztvevők száma (összesen és kutatóhelyenként), neme, életkora**

A vizsgálatba 100 Alzheimer-kórban szenvedő, 65-80 év közötti, férfi-ill. nőbeteget vonunk be, akikről 1 alkalommal vért és agyfolyadékot veszünk.

#### **5. A kutatás módszerei**

Az agyvíz nyérése az EFNS 2009-es ajánlása alapján történne (Deisenhammer és mtsai, 2009). Az agyvíz biomarkereinek mennyiségét ELISA módszerrel, míg az ApoE és BuChE polimorfizmusokat PCR technikával határozzuk meg (Kálmán és mtsai, 1997, 1998, Rakonczai és mtsai, 2005).

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

Az agyvíz vételt neurológus szakorvos (PM) végzi, az esetleges nem kívánatos események megelőzése érdekében a betegeket 24 órára megfigyelés céljából felvesszük, ez idő alatt a beteget fektetjük, bőséges folyadékbevitel biztosítása mellett. A vérvételt szakasszisztens végzi, ebben az esetben nem kívánt esemény, szövődmény előfordulása minimális.

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

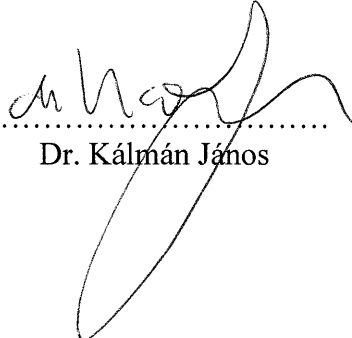
A résztvevők adatait anoním módon kezeljük, a felvett adatokat sorszámokkal jelölve.


#### **8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere**

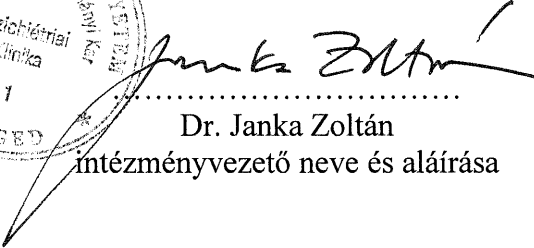
A statisztikai elemzéseket SPSS programmal végezzük. A vizsgált paraméterek közötti korrelációt Pearson-féle korrelációs koefficiens meghatározásával, illetve lineáris regressziós modell segítségével vizsgáljuk.

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, 2009. október 28.

  
.....  
Dr. Kálmán János



  
.....  
Dr. Janka Zoltán  
intézményvezető neve és aláírása