

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatás-Étikai 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)

Alzheimer-kór specifikus biomarkerek azonosítása gerincvelői folyadékából és vérből

A kérelem iktatási száma: 184/2012

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

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Az Alzheimer-kór neurokémiai változásának analízise az utóbbi években egyre nagyobb szerepet kap a betegség diagnosztikájában. A tengerentúlon és a skandináv országokban már elfogadott diagnosztikai protokoll az Alzheimer-kór esetében, a képalkotó vizsgálatok eredményeinek kiegészítése liquordiagnosztikai vizsgálatokkal. Az Alzheimer-kór diagnosztikájának új, Dubois és mtsai. által kidolgozott kritérium rendszerben szintén szerepelnek a liquor markerek változásai, mint diagnosztikus szempontok.

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 LXXVI. törvény.

A betegség pontos diagnózisa elengedhetetlen a megfelelő kezelés alkalmazásában, mely a betegség súlyos tüneteinek kialakulását késleltetheti, akár 10 évvel is. Ám eddig alkalmazott liquor markerek alacsony specificitással és érzékenységgel rendelkeznek. Kutatásunk célja új, potenciális, Alzheimer-kór specifikus és magas érzékenységgel rendelkező fehérje biomarkerek azonosítása a liquorból és vérből. Az új markerek pontosabbá tehetnék a diagnózist, a betegség korábbi felismerését tennék lehetővé.

Tervezett kísérletünk céljai az Alzheimer-kórral kapcsolatos nemzetközi tudományos törekvések céljaival megegyeznek, az általunk használt modern technikák lehetővé teszik ezek nemzetközi elismerését is. Az újonnan azonosított markerek nem csupán klinikai-diagnosztikai szempontból informatívak, hanem az Alzheimer-kór eddig ismeretlen patológiás háttér folyamatairól is adatokkal szolgálhat. Ez esetleg új irányt adhat az Alzheimer-kór kezelését célzó új szerek fejlesztésének is.

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. (2009) EFNS guidelines on disease-specific CSF investigations. *EUR. J. Neurol.*, 16, 760-770

Trenkwalder, C., Otto, M., Korhhuber, J., Wiltfang J., Bibl, M., Combined CSF tau, p-tau,181, nad amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease (2009) *J. Neural. TRansm.* 116, 203-212

Juhász G, Földi I, Penke B. (2011) Systems biology of Alzheimer's disease: How diverse molecular changes result in memory impairment in AD. *Neurochem Int.* 2011 Feb 17. [Epub ahead of print]

Földi I, Müller G, Penke B, Janáky T. (2011) Characterisation of the variation of mouse brain proteome by two-dimensional electrophoresis. *J Proteomics.* 2011 May 16;74(6):894-901.

Olah Z, Pakaski M, Janka Z, Kalman J. (2012) Marking the Markers of Alzheimer's: Too good to diagnose, too bad to use? *Neuropsychopharmacol Hung.* 2012 Sep;14(3):165-76.

Cummings J. (2012) Alzheimer's disease diagnostic criteria: practical applications. *Alzheimers Res Ther.* 2012 Sep 5;4(4):35.

Sarazin M, de Souza LC, Lehericy S, Dubois B. (2012) Clinical and research diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012 Feb;22(1):23-32,viii.

Blennow, K, Hampel, H, Weiner, M, Zetterberg, H. (2010) Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol.* 2010;6:131-44

de Leon, M., J., DeSanti, S., Zinkowski, R., Mehta, P., D., Pratico, D., Segal, S., Clark, C., Kerkman, D., DeBernardis, J., Li, J., Lair, L., Reisberg, B., Tsui, W., Rusinek, H. (2004) MRI and CSF studies in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *J Intern Med* 256: 205-223.

Fagan, A. M. and Holtzman D. M (2010) Cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease. *Biomark Med* 4: 51-63.

Kauwe, J., S., Cruchaga, C., Bertelsen, S., Mayo, K., Latu, W., Nowotny, P., Hinrichs, A., L., Fagan, A., M., Holtzman, D., M., Alzheimer's Disease Neuroimaging, Initiative, Goate, A., M. (2010) Validating predicted biological effects of Alzheimer's disease associated SNPs using CSF biomarker levels. *J Alzheimers Dis* 21: 833-842.

Mattsson, N., Blennow, K., Zetterberg, H. (2009) CSF Biomarkers Pinpointing Alzheimer Pathogenesis. *Ann Y Acad Sci* 1180: 28-35.

Spitzer, P., Klafki, H., W., Blennow, K., Buee, L., Esselmann, H., Herruka, S., K., Jimenez, C., Klivenyi, P., Lewczuk, P., Maler, J., M., Markus, K., Meyer, H., E., Morris, C., Muller, T., Otto, M., Parnetti, L., Soininen, H., Schraen, S., Teunissen, C., Vecsei, L., Zetterberg, H., Wiltfang, J. (2010) cNEURO: Novel Biomarkers for Neurodegenerative Diseases. *Int J Alzheimers Dis* 2010. 2010:548145

Kálmán J, Juhász A, Laird G, Dickens P, Járdánházy T, Rimanóczy A, Boncz I, Parry-Jones WL, Janka Z. (1997) Serum interleukin-6 levels correlate with the severity of dementia in Down syndrome and in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand.* 1997 Oct;96(4):236-40.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A vizsgálat során a Pszichiátriai Klinika memória ambulanciáján megjelent, a Pszichiátriai Szakmai Kollégium ill. Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja alapján kivizsgált, és a BNO-10 és a DSM-IV kritériumainak megfelelő Alzheimer-kórban szenvedő betegeket választunk be vizsgálati csoportunkba.

Vizsgálatunk kontroll csoportjába olyan nem Alzheimer-kórban szenvedő betegek kerülnek beválasztásra, akik egyéb neurológiai és/vagy pszichiátriai betegség alapján jelentkeztek a Neurológiai Klinikán vagy a Pszichiátriai klinikán.

Azon betegeket, akiknél a liquorvételek egyéb ok miatt kontraindikáltak kizárjuk.

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

A vizsgálatba 100 Alzheimer-kórban szenvedő 50-90 év közötti, férfi- és nőbeteget vontunk be, akiktől egy alkalommal vért és liquort vettünk.

Kontrollként 100 nemből és korban illesztett, nem Alzheimer-kórban szenvedő beteget kérünk fel vizsgálatunkhoz, akiktől szintén egyszer liquort és vért veszünk.

5. A kutatás módszerei

A lumbal punctio az EFNS 2009-es ajánlása alapján történne (Deisenhammer és mtsai., 2009). A diagnosztikus markereket ELISA módszerrel a potenciális markereket fehérje mikrochip, két-dimenziós elektroforézis, tömegspektrometria, realtime-PCR és western blot módszerekkel azonosítjuk.

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

A lumbal punctiót neurológus szakorvos végzi, az esetleges nem kívánatos mellékhatások megelőzése érdekében a betegeket 24 órás megfigyelésre felvesszük osztályunkra. Ez idő alatt bőséges folyadék bevitelt biztosítunk és a beteget fektetjük. A vérvételt szakasszisztens végzi, ebben az esetben a nem kívánt mellékhatások és szövődmények kockázata elhanyagolható.

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

A résztvevők adatait anonim módon kezeljük, a felvett adatokhoz sorszámokat rendelünk, a minták azonosítása a sorszámok alapján történik.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

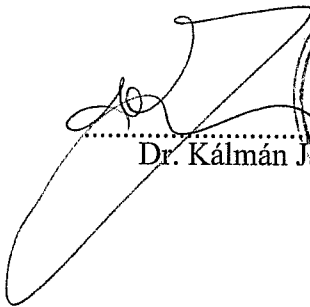

A western blot, fehérje mikrochip, tömegspektrometria és Real-time PCR kísérletek során nyert adatokat statisztikai elemzését SPSS programmal végezzük. A vizsgált paraméterek

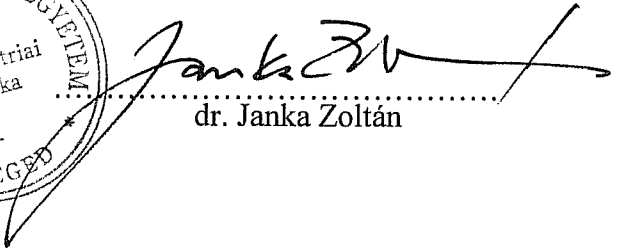
közötti különbségeket T-próba és/vagy egy-, vagy több-szemponos ANOVA analízissel vizsgáljuk.

A két-dimenziós elektroforézis kísérletes eredményeit MultiGorge softver segítségével, szintén T-próba és egy szemponos ANOVA módszerekkel 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, 200 hó nap


.....
Dr. Kálmán János 6



.....
dr. Janka Zoltán


.....
Intézményvezető neve és aláírása