

Levélcím: I. sz. Belgyógyászati Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata¹ beavatkozással járó vizsgálatok² számára³

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.⁴ 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 teszi 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)

Hallásszűrés és a fejfájással együtt kialakult izom fájdalmak során fellépő hallás károsodás kialakulásának intercelluláris alapjai

A kérelem iktatási száma:

38/2014.

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: **Prof. Dr. Rovó László**

tanszékvezető egyetemi tanár

¹ A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/S. § (1) bekezdése szerint az itt felsorolt, a kutatási tervben is megtalálható adatok közérdekű nyilvános adatok, amelyeket az etikai bizottság a honlapján köteles nyilvánosságra hozni. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján készítsék el ezt az adatlapot.

² 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

h.) *beavatkozással nem járó vizsgálat (non-interventional trial)*: emberen végzett, a g) pont alá nem tartozó orvostudományi kutatás: 1/2007. (I.24) Eü.M. rendelet

³ Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/S. § (1) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

⁴ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

1. A kutatás célja

A sükettség, halláskárosodás és a neuromusculáris esetek magas rizikófaktor születéskor és az idős korosztály körében. Emberek millióit érintik ezek a szenzoros működés hibáiból adódó betegségek, köztük az élve születettek 1 ezrelékét, az idős korosztály 70 %-át, és ezek 50 %-a genetikai okokra vezethető vissza. Feltételezzük, hogy megváltozott izomaktivitás lép fel és ez okozza a neuromusculáris betegségeket és szindrómás vagy nem-szindrómás halláskárosodást. Ebben a pályázatban több célkitűzést kívánunk megvalósítani: 1) a halláskárosodás állapotának fölmérése otoakusztikus emissziós technikákkal, a halláskárosodottak és íjászok vázizom elektromiográfiás aktivitásának összehasonlítása, 2) halláskárosodottak, tenziós fejfájásban és neuromusculáris sérülésben szenvedők kar- és hátizom elektromyográfiás aktivitásának összehasonlítása, valamint 3) alapkutatóként mutációs analízis és molekuláris biológiai vizsgálatok. A molekuláris biológiai vizsgálatok eredményeit a molekuláris szerkezetek modellezésével kívánjuk értelmezni. A projekt intenzív klinikai vizsgálatok és alapkutatói módszerek révén felderítené a halláskárosodás, neuromusculáris betegségek és a tenziós fejfájás mechanizmusát új diagnosztikai és terápiás módszer kidolgozásával. A projektben foglalt feladatokat a magyar és nemzetközi kutatólaboratóriumok és intézmények közötti szoros kooperációban kívánjuk megvalósítani.

2. A kutatás megszervezése és módszerei

Vizsgálataink célja ez egyes beteg-és nem beteg célcsoportok hallásszűrése, vázizom-aktivitás mérése, a fokozott izomterhelés alatti izomműködésben a már leírt célmolekulák és a (direkt és nem direkt módon) kapcsolt molekulák viszonyának szerkezet-funkciós tanulmányozása. Egyes moduláló molekulák ismeretlen szerepének feltérképezése. A tervezett kísérleteket molekuláris biológiai, invazív és nem-invazív fiziológiás mérések, biokémiai, in vitro módszerek egymásra épülő, egymást kiegészítő, de függetlenül is kivitelezhető vizsgálatok. A kutatás során a már kezelt és újonnan jelentkező járóbetegek hallásszűrését tervezzük először. Ennek keretében a vizsgálatok a járóbeteg rendeléshez kapcsolódóan, intézetünkben, a Szegedi Tudományegyetem Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikán fognak történni. A hallássérült, fejfájós és íjászok csoportjaiban a beteg és nem beteg csoportokat fogjuk megvizsgálni. Vizsgálat során a hallgatók és nem beteg kontroll csoportot is járóbeteg ellátásból választunk. Íjászokat a PhD hallgatónk (Kovács András) íjász tanulóik közül választunk.

- 1) A halláskárosodás súlyosságának felmérése szubjektív (tisztahang küszöb audiometria, küszöb feletti vizsgálatok) és objektív (impedancia audiometria, otoakusztikus emissziós vizsgálat (DPOAE)) audiometriai módszerekkel történik, melyek változatlan formában a rutin klinikai gondozás mérési eszközeiként szerepelnek. Minden készülékkel rendelkezik intézetünk.
- 2) A vázizomzat izom-aktivitásának mérése elektromyográfiásan (EMG) intézetünkben történik (EMG/EP Measuring System MEB-2300, NIHON KOHDEN Inc.). Vizsgálati módszerek: megmérjük a musculus flexor digitorum superficialis (MFDS), és musculus extensor digitorum (MED) izomaktivitását, valamint a hallócsont láncolat mobilitását befolyásoló kengyelizom, a musculus stapedius (M. stapedius) izomaktivitás adatokat.
- 3) A betegek vérmintáiban (alvadásgátolt vérvétel ambulánsan) a connexin 26 fehérje expressziós vizsgálatát tervezzük, melynek kimutatását intézetünkben dolgozták ki és közölték először hallásvizsgálati vonatkozásban. A vérvétel intézetünkben fog történni,

és a vérvizsgálat molekuláris biológiai analízisét kivitelezését a szakirodalomban leírtak alapján kollaborációs partnereinkkel végezzük majd.

Molekuláris biológiai alapkutatásként mutációs analízis és mRNS, és fehérjemolekuláris biológiai vizsgálatokat tervezünk. A molekuláris biológiai vizsgálatok eredményeit a connexin 26-hoz illetve a Kir2.1 hez kapcsolódó járulékos fehérjék molekulaszervezetek modellezésével kívánjuk értelmezni.

Intézetünk rendelkezik a hallásszűréshez és elektromyográf méréshez szükséges technikai háttérrel. A project kivitelezésében EMG mérések intézetünkben levő készülékekkel történnek majd, a mérésekben segítségünkre vannak a kiváló szakmai felkészültségű munkatársaink, résztvevők a Szegedi Tudományegyetem, a Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikán, Dr. Rovó László, Dr. Kiss József Géza laboratóriumában. A neurológiai munkához szükséges tudással rendelkezik Dr. Tajti István és Dr. Demeter Ildikó segítik a betegek kiválasztását, az analízist a Szegedi Tudományegyetemen végezzük. A molekuláris biológiai kutatásokhoz szükséges vizsgálatokat vezeti Dr. Szűts Viktória (sejtkultúrákkal, RNS és DNS analízishez tervezett anyagokkal, és fehérje kifejeződési szintek tanulmányozásához Western blot, immunprecipitáció, immunfluoreszcencia kivitelezése, siRNS) az SZTE, TTIK Mikrobiológiai Tanszék laboratóriumában. A molekula modellezés kivitelezését Dr. Ötvös Ferenc végzi az MTA Szegedi Biológiai Intézetben. Munkánkat több PhD hallgató és egyetemi hallgató segíti.

3. A tervezett kutatás szakirodalmi alapjai

A sükettségnek két formája ismert, a szindrómás sükettség, ami látható fenotípusos elváltozásokkal jár, és a nem-szindrómás sükettség, ami latens. Az eddig leírt mutációk közül több mint 100 ismert autoszomális recesszív, és nem-szindrómás süketséget okoz. A *GJB2* és *GJB6* gének bizonyítottan a sükettségért felelős connexin 26-ot és connexin 30-ot kódolják. Közülük a leggyakrabban előforduló deléciós mutánsa a connexin 26 génjében (35delG) egy guanin deléció gyakran előfordul Európában, a hordozói gyakoriság kb.1 : 50 arány.

Pendred szindrómában a süketséget több génmutáció okozhatja. Legismertebb formájában az autosomal recesszív betegség (Bizhanova and Kopp 2010) oka nagy valószínűséggel három génmutáció asszociációja, nevezetesen a *KCNJ10* (Kv4.1 ioncsatornát kódol) és a *FOX11* és *SLC26A4* gének együttes mutációi (Fox11 és pendrin fehérjét kódol). Fiziológiás együttes megjelenése okoz süketséget és epilepsziát, az un. „syndrome with co-existing epilepsy”-t (Landa et al. 2013).

A neuromuszkuláris sérülésekkor, pl. myogén fájdalmakban, legtöbbször megváltozik a vázizomzat aktivációs és relaxációs mintázat a fejen, karokon és a törzs izomzatában. A myogén fájdalmak pszichofiziológiai feltételezése a diszfunkcionális izomaktivitáson alapul. Számos jól ismert neuromuszkuláris szindróma bizonyos fehérjék mutációjának következménye, vagy matrix molekulák, ioncsatornák és egyéb fehérjék meghibásodása. Ilyen pl. a dystrophin, syntrophin, vagy az un. gap junction molekulák pl. a connexin 26, illetve az ioncsatornák közül a Kir csatorna okozta mutációs elváltozások betegségei (Duschenne-szindróma, Becker-szindróma, Jervel-Nilsen szindróma). Ismert a Kir4.1 ioncsatorna süketséget okozó mutációja (Bockenbauer és mts, 2009). A myogén fájdalmakban és ezek közül is a tenziós jellegű fejfájásban szenvedő betegek a jelen egészségügyi rendszerünkben gyakran nem kapnak egyénre szabott kezelést, habár a funkcionális fájdalom-szindrómák tudományos analízisére és diagnosztikájára a bio-pszicho-szociális szemlélet alapján fokozódik az igény, ez a gyakorlatban mégis alig valósul meg. Ennek oka lehet, hogy az évtizedek óta ismert mozgásváltozással járó

patomechanizmusok lefolyása, a betegségben kialakuló izom-aktivitás változás molekuláris háttere, annak terápiája kevésbé ismert még (Rudisch és mts. 1997, 1998; Schlote B, 1989). Ezirányú kutatások azért jelentősek, mert a halláskárosodás leggyakrabban súlyos betegségekkel társulhatnak pl. diabetésszel (Várkonyi és mts. 2006, 2002; Nagy és mts. 2010) illetve kardiomiopátiával (Csanády és mts. 2007), vagy fokozatosan odavezetnek. Feltehetően neurológiai esetek és a halláskárosodás gyakran együtt léphetnek fel, azonban az ezekre vonatkozó adatok csak részlegesen ismertek az irodalomban mint pl. a sükettség és az epilepszia ún. átlapolódó előfordulása lehetséges (Landa et al. 2013).

Ebben a tanulmányunkban célul tűztük ki az izmok feszülési állapotának mérését és molekuláris analízisét a halláskárosodás és pszichofiziológiai vizsgálatok vonatkozásában. Vizsgálatainkban az eddig kevésbé alkalmazott felszíni izomaktivitás méréseket, az ún. EMG-Scanning eljárást kívánjuk tovább fejleszteni, betegcsoportokat és íjászok vázizom munkáját összehasonlítani. Célunk többszörös: 1.) Először elektromyográf aktivitás (EMG) mérést tervezünk halláskárosodott és neuromuszkuláris betegekben, valamint íjászok vázizom aktivitását nyilazás közben vizsgáljuk, majd összehasonlítjuk csoportokat az egyes beteg ill. a nem-betegek és nem sportolókéval. Ezzel lehetséges lenne olyan funkcionálisan gátolt izomcsoportokat keresni, ami szignifikánsan eltérően működik betegekben az egészségesekétől. 2) Második lépésben egy izomsejtes és egy idegi sejtes modellt építünk fel, ahol az említett mutációkat overexpresszáljuk és egyes szabályozó molekulákat (pl. kinázok, citokinek), mint potenciális betegség markereket keresünk. Ezek feltehetően egy nagy fehérjekomplex, a dystrophin komplex kapcsolt tagjai, és fokozott izommunka jelenlétében a komplex tagjainak szerkezete, egymáshoz való kapcsolódásuk, expressziós mintázatuk megváltozik. Ezek a megváltozott szerkezeti struktúrák fziológias manifesztációja pl. a krónikus fájdalmak kialakulásakor az említett connexin 26 és Kir molekulák a membrán környezetbe ágyazott matrix molekulákkal együtt változik. Előzetes munkákra alapozva feltételezzük, hogy a syntrophinnak jelértékű expressziós és molekula komplex szerkezeti változásai következhetnek be. Ennek demonstrálására 3D molekuláris modell vizsgálatokat is tervezünk, sejtes modell vizsgálatokkal. További fontos célunk az EMG széleskörű vizsgálatai alapján a hallássérülés és fejfájással járó betegségek kiszűrése és patomechanizmusának felderítése. Ezek a szűrések és alapkutatósi eredményeink lehetővé tennék egy kombinált kezelés feltárását, újszerű egyénre szabott terápia bevezetését.

4. A kutatásba bevonni kívánt vizsgálati alanyok száma, illetve köre, neme, életkora

Tervezett vizsgálataink a program során

A hallás tesztelés: A betegek hallását 4 beteg csoportban mérjük: halláskárosodottak, tenziós fejfájósok, nem betegek és íjászok csoportjaiban a 3hónap-70 éves életkorúaknál.

1. Elvégezzük a középfül impedancia illesztő funkciójának tesztelését, melynek része a középfülben lévő izom (Musculus stapedius) aktivitásának mérése. Emellett disztorziós szorzat otoakusztikus emissziós mérőkészülékkel (DPOAE), vizsgáljuk a belsőfülben lévő külső-szőrsejtek aktivitását.
2. Elektromyográf aktivitás (EMG) mérés myogén fájdalmakban (ezek közül is a tenziós jellegű fejfájásban) szenvedő betegek, halláskárosodott betegek és íjászok (kezdők és élsportolók) izomaktivitás regisztrációja a fej-, kar-, ill. hátizmok és a hallójárat izomzata nyilazás közben. A mért adatokat

- összehasonlítjuk az egyes fent említett betegcsoportok, íjászok és a nem-beteg és nem-sportolók csoportjai között.
3. EMG méréseink során fókuszálunk a karizmok közül a musculus flexor digitorum superficialis (MFDS), és musculus extensor digitorum (MED) adataira, hallásnál sérülékeny izom közül a kengyelizom, a musculus stapedius (M. stapedius) izomaktivitás adatokra, mivel ezek fontosak a nyíl megtartásában, egyensúlyozásban és pontos kilövésében. Sokirányú méréseinkben a széles hátizom is szóba jöhet vagy más izomcsoport, amit esetleg a beteggyógyításban és íjászok hatékonyabb kilövésében fontos lehet.
 4. Az EMG széleskörű izom aktivitás mérésekből új paraméterek jelentősek lehetnek, eddig nem használt szignifikánsan változó izom-idex mutatók keresésében beteg és sportolói csoportokban.
 5. Idegi- és vázizom sejtmodell kialakítása, mutációs overexpresszáló és ezek lecsendesítés hatásának (siRNS) vizsgálatok. Tervezzük a connexin 26 és Kir2.1 overexpressziót, siRNA csendesítést.
 6. 3D molekuláris modell vizsgálatok a syntrophin és Kir2.1 kapcsolódásra, a dystrophin complexxel kapcsolatosan. Feltehetően ezek a fehérjék jelentős szerepet játszanak a fejfájás fájdalom kialakulásában és fenntartásában.

5. Retrospektív, beavatkozással nem járó vizsgálatok esetében, amikor a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/Q. §-ának alkalmazására kerül sor, a nyilvános adatvédelmi tájékoztatás⁵ (A tájékoztatás – különösen statisztikai vagy tudományos célú adatkezelés esetén – megtörténhet az adatgyűjtés tényének, az érintettek körének, az adatgyűjtés céljának, az adatkezelés időtartamának és az adatok megismerhetőségének mindenki számára hozzáférhető módon történő nyilvánosságra hozatalával, ha az egyénre szóló tájékoztatás lehetetlen vagy aránytalan költséggel járna.)

Az eredményeinket a nyilvános adatvédelemben leírt módon a hazai médián keresztül nyilvánossá tesszük. Továbbá impakt faktorral rendelkező külföldi és hazai szaklapokban, illetve a hazai médiában közöljük. Továbbá szakmai előadásokon, orvosi továbbképzéseken publikáljuk.

⁵ A beavatkozással nem járó, retrospektív, statisztikai vizsgálatok esetén – ahol az egyénre szóló tájékoztatás lehetetlen vagy aránytalanul nagy költséggel járna a 23/2002. (V. 9.) számú EüM. rendelet 20/Q. §-a alapján el lehet tekinteni a vizsgálati alany, illetve kiskorú, cselekvőképtelen vagy korlátozottan cselekvőképes személy esetén a törvényes képviselő tájékoztatásától és a beleegyező nyilatkozat beszerzésétől.

Az alább idézett adatvédelmi törvény 6. § (4) bekezdése szerint, ilyen esetben a tájékoztatás az adatgyűjtés tényének, az érintettek körének, az adatgyűjtés céljának, az adatkezelés időtartamának és az adatok megismerhetőségének mindenki számára hozzáférhető módon történő nyilvánosságra hozásával történik. Ezeket az adatokat kérjük közölni.


A Személyes adatok védelméről és a közérdekű adatok nyilvánosságáról szóló 1992. évi LXIII. törvény 6. § (1) *Az érintettel az adat felvétele előtt közölni kell, hogy az adatszolgáltatás önkéntes vagy kötelező. Kötelező adatszolgáltatás esetén meg kell jelölni az adatkezelést elrendelő jogszabályt is.*

(2) *Az érintettet – egyértelműen és részletesen – tájékoztatni kell az adatai kezelésével kapcsolatos minden tényről, így különösen az adatkezelés céljáról és jogalapjáról, az adatkezelésre és az adatfeldolgozásra jogosult személyéről, az adatkezelés időtartamáról, illetve arról, hogy kik ismerhetik meg az adatokat. A tájékoztatásnak ki kell terjednie az érintett adatkezeléssel kapcsolatos jogaira és jogorvoslati lehetőségeire is.*


(4) *A tájékoztatás – különösen statisztikai vagy tudományos (ideértve a történelmi kutatásokat is) célú adatkezelés esetén – megtörténhet az adatgyűjtés tényének, az érintettek körének, az adatgyűjtés céljának, az adatkezelés időtartamának és az adatok megismerhetőségének mindenki számára hozzáférhető módon történő nyilvánosságra hozatalával, ha az egyénre szóló tájékoztatás lehetetlen vagy aránytalan költséggel járna.*

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 teszi.

Szeged, 2014március..... hó ...10.... nap



.....
Dr. habil. Kiss József Géza
kutatásvezető



.....
Prof. Dr. Rovó László
tanszékvezető egyetemi tanár

.....
intézményvezető neve és aláírása