

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: A könny molekuláris biológiai összetételének vizsgálata Alzheimer-kórban.

A kérelem iktatási száma:

29/2015

A kérelmező: Dr. Petrovski Goran egyetemi docens

Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Szemészeti Klinika

Dr. Pákáski Magdolna tudományos főmunkatárs
Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ,
Pszichiátriai Klinika

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Az Alzheimer-kór (AK) az időskori szellemi hanyatlás (demencia) leggyakoribb oka. A betegség kialakulásának pontos oka, mechanizmusa még nem ismert, számos környezeti és genetikai kockázati tényezőt azonosítottak.

A demenciák diagnosztikájának alapját a gondolkodási funkciókat felmérő tesztek képezik. A tengerentúlon és a skandináv országokban már elfogadott diagnosztikai protokoll magában foglalja az AK esetében a képalkotó vizsgálatok (CT, fMRI, PET) mellett a gerincfolyadék-diagnosztikai vizsgálatokat. Tekintve, hogy 2050-re az AK betegek száma megtriplázódhat és a pontos diagnózis elengedhetetlen a progressziót akár 10 évvel lassító gyógyszeres terápia megválasztásához, folyamatos szakmai törekvések vannak a diagnosztika fejlesztésére.

A könny komplex testfolyadék, melynek összetétele nemcsak szemészeti, de az egész testet érintő megbetegedésekben is változhat. A könnyminta 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, az AK diagnosztikájában alkalmazható jelző molekulák (markerek) azonosítása a könnyből, a gerincfolyadékból és a vérből és ezen molekulák szintjének összevetése enyhe kognitív zavarban, enyhe, mérsékelt és súlyos Alzheimer-kórban.

A betegség pontos diagnózisa elengedhetetlen a megfelelő kezelés alkalmazásában, mely a betegség súlyos tüneteinek kialakulását késleltetheti, akár 10 évvel is. Ám az eddig alkalmazott gerincfolyadék markerek alacsony érzékenységgel rendelkeznek, a gerincfolyadék mintavétel speciális eszközöket és 24 órás kórházi bennfekvést igénylő vizsgálat. Kutatásunk célja új, potenciális, AK specifikus és magas szenzitivitással rendelkező fehérje markerek azonosítása agyfolyadékból, könnyből és vérből. Az új markerek pontosabbá tehetnék a diagnózist, a betegség korábbi felismerését tennék lehetővé és segíthetnék az AK hátterében álló, eddig ismeretlen kórfolyamatok megismerését, esetleg új irányt adva az AK kezelését célzó szerek fejlesztésének is.

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése

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, and amyloid-beta 38/40/42 for diagnosing Alzheimer's disease (2009) *J. Neural. TRansm.* 116, 203-212

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.

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.

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.

Fodor M*, **Petrovski G***, Pasztor D, Gogolak P, Rajnavolgyi E, Berta A. Effects of awakening and the use of topical dexamethasone and levofloxacin on the cytokine levels in tears following corneal transplantation. *J Immunol Research.* 2014; p. 570685. (* contributed equally)

Kolozsvari BL, **Petrovski G**, Gogolak P, Rajnavolgyi E, Toth F, Berta A, Fodor M. Association between Mediators in the Tear Fluid and the Severity of Keratoconus. *Ophthalmic Res.* 2013; pp. 46-51.

Fodor M, Kolozsvari BL, **Petrovski G**, Kettesy BA, Gogolak P, Rajnavolgyi E, Ujhelyi B, Modis L, Petrovski BE, Szima GZ, Berta A, Facsko A. Effect of Contact Lens Wear on the Release of Tear Mediators in Keratoconus. *Eye & Contact Lens – Sci & Clin Practice.* 2013; 39:(2) pp. 147-152. (2013), IF: 1.679

Kolozsvari BL, Berta A, **Petrovski G**, Mihaltz K, Gogolak P, Rajnavolgyi E, Hassan Z, Szeles P, Fodor M. Alterations of tear mediators in patients with keratoconus after corneal crosslinking associate with corneal changes. *PLoS One.* 2013; 8:(10) p. e76333.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A vizsgálat során a Pszichiátriai Klinika Memória ambulanciáján megjelent, a Szakmai Kollégium Pszichiátriai Tagozat, illetve EMMI (GYEMSZI) szakmai protokollja alapján kivizsgált, és a DSM-V kritériumainak megfelelő Alzheimer-kórral vagy enyhe neurokognitív zavarral (a demenciát megelőző állapot) diagnosztizált betegeket választunk be vizsgálati csoportunkba.

Vizsgálatunk kontroll csoportjába olyan demenciával nem diagnosztizált személyek kerülnek beválasztásra, akik egyéb neurológiai és/vagy pszichiátriai betegség alapján jelentkeztek a Neurológiai Klinikán vagy a Pszichiátriai Klinikán, és akiknél a gerincfolyadék-vétel betegségük diagnózisának felállításához szükséges.

Azon betegeket, akiknél a gerincfolyadék-vétel egyéb ok miatt kontraindikált, kizárjuk.

A vizsgálatban nem vehetnek részt azok a személyek, akiknél a demencia egyéb formája áll fenn vagy valószínűsíthető.

Szemészeti vizsgálatunkba a Szemészeti Klinikán megjelenő vagy átirányított Alzheimer-kórral vagy enyhe kognitív zavarral (a demenciát megelőző állapot) diagnosztizált betegeket tervezünk bevonni. Vizsgálatunk kontroll csoportjába nemben és életkorban illesztett, demenciával nem diagnosztizált személyek kerülnek beválasztásra, illetve egyéb szemfelszíni betegségekkel nem diagnosztizált személyek. A betegek komplex szemészeti vizsgálaton esnek át (törési hiba, korrigált legjobb látásélesség, réslámpás vizsgálat, szemfenéki vizsgálat és fényképezés, optikai koherens tomográfia (OCT), látótér vizsgálat).

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

A kutatásunk kezdeti fázisában célunk kb. 200 Alzheimer-kórral vagy enyhe kognitív zavarral diagnosztizált nő és férfi bevonása, akiktől egy alkalommal vér-, könny- és gerincfolyadék-mintát veszünk és a 3-as pontban lévő szemészeti vizsgálatokat végezzük.

Kontrollként kb. 100, nemben és életkorban illesztett, demenciával nem diagnosztizált személyt kérünk fel vizsgálatunkhoz, akiktől egy alkalommal vér-, könny- és gerincfolyadék-mintát veszünk és a 3-as pontban lévő szemészeti vizsgálatokat végzünk.

4. A kutatás módszerei

A Pszichiátriai Klinika Memória Ambulanciáján a vizsgálati személyekkel szellemi képességeiket felmérő, az Alzheimer-kór diagnosztikájához is használatos tesztekkel töltünk ki

(Mini Mentál Teszt és órarajzoló-teszt), majd a releváns szemészeti és pszichiátriai kórtörténetre kérdezzük rá. A beválasztási kritériumoknak megfelelő személyek kitöltik a geriátriai depresszió skálát és a Rahe-féle életeseemény skálát, majd vért veszünk tőlük.

A Szemészeti Klinikán a vizsgálati személyek komplex szemészeti vizsgálaton esnek át (törési hiba, korrigált legjobb látásélesség, réslámpás vizsgálat, szemfenéki vizsgálat és fényképezés, optikai koherens tomográfia (OCT), látótér vizsgálat). A könny minta levétele minimál-invazív beavatkozás: a szemzughoz illesztett 10 µl-es üvegapilláris segítségével végezzük.

Az agyfolyadék nyérése az EFNS 2009-es ajánlása alapján történne (Deisenhammaer és mtsai., 2009).

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

A vérvételt szakasszisztens végzi, a vérvétel során a nemkívánatos események lehetősége minimális eséllyel bír. Ugyanakkor minden vizsgálat alkalmával folyadékpótlási lehetőséget és fekvőhelyet biztosítunk. Az gerincfolyadék nyérést neurológus szakorvos (PM) végzi, A gerincfolyadék mintavételt (lumbal punctio-t) követően felléphet fejfájás, ennek megelőzésére a 24 órás osztályos bennfekvés során fekvés és bő folyadékfogyasztás biztosított. A könny mintavétel gyakorlatilag kockázat mentes.

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

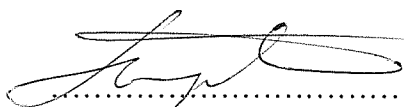
A vizsgálatban való részvétel önkéntes. A résztvevők adatait anonim módon kódolva kezeljük, a tesztekhez, vér-, könny- és gerincfolyadék-mintákhoz kódszámot rendelünk, az adatok feldolgozása a kódszámok alapján történik. Az adatokba kizárólag a kutatásvezető és a kezelőorvos jogosult betekinteni. A vizsgálat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

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

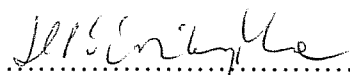
A statisztikai elemzést az SPSS program eljárásaival végezzük.

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.

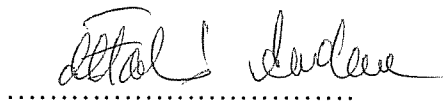
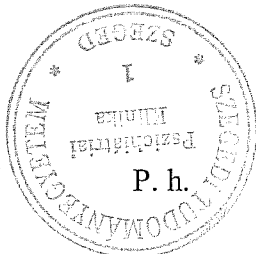
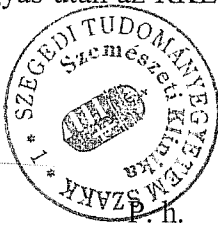
Szeged, 2015 január hó 30. nap



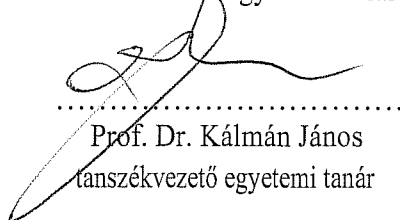
Dr. Petrovski Goran
egyetemi docens



Dr. Pákáski Magdolna
tudományos főmunkatárs

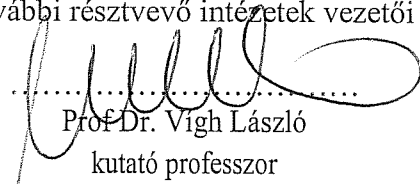


Prof. Dr. Facskó Andrea
tanszékvezető egyetemi tanár

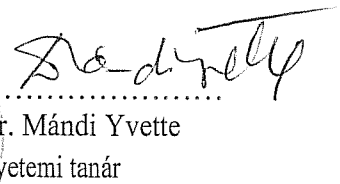


Prof. Dr. Kálmán János
tanszékvezető egyetemi tanár

További résztvevő intézetek vezetői


.....
Prof. Dr. Vigh László
kutató professzor




.....
Prof. Dr. Mándi Yvette
egyetemi tanár