

## 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 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 könnyű molekuláris biológiai összetételének biokémiai és optikai vizsgálata Down-szindrómában.**

A kérelem iktatási száma: 152/2018-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

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

<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.

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

A 21-es kromoszóma rendellenessége miatt kialakuló Down-szindróma fejlődésbeni elmaradottsággal és enyhe-mérsékelt mentális retardációval járó gyógyíthatatlan betegség. A kromoszóma-rendellenességek között az egyik leggyakoribb, becslések szerint 1000 újszülöttből 1-et érint. A Down-kóros személyek várható élettartama az utóbbi évtizedekben elért sikerek ellenére továbbra is elmarad az egészséges populáció várható élettartamától, valamint korai halálozási rizikójuk is magasabb, elsősorban a szívet érintő és fertőzőes betegségek miatt. Intellektuális elmaradottságukból fakadóan túlnyomó többségük nem képes az iskolarendszer követelményeinek teljesítésére, önálló munkavégzésre és életvitelre. Figyelembe véve előfordulási gyakoriságát, a betegség érthetően nagy terhet ró az egyes országok szociális ellátórendszerére. A Down-kór és Alzheimer-típusú demencia patomechanizmusa közt egyes adatok összefüggéseket sejtetnek. A korai kezdetű, familiáris, autoszomális domináns módon öröklődő Alzheimer kór egyik formája az amyloid prekursor proteint meghatározó gén mutációjának következménye, mely gén ugyancsak a 21. kromoszómán lokalizált. Továbbá azt is kimutatták, hogy a Down-szindrómában szenvedő egyének körében az Alzheimer-kór előfordulása magasabb mint a normal populációban. Kórszövettani vizsgálatok igazolták, hogy 40 éves korra túlnyomó részükben kimutathatók az AK-ra jellemző neuropatológiai eltérések (béta-amiloid plakkok, neurofibrilláris kötegek). Ugyanakkor a betegség klinikai tünetei a Down-kóros esetek csak felében alakulnak ki. Ennek oka ma még ismeretlen.

Kutatásunk során arra keressük a választ, hogy azonosíthatóak-e a Down-szindrómában szenvedő egyénekből levett könnymintákban a betegségre specifikus biokémiai és optikai markerek, és amennyiben igen, azok hasonlóak-e az AK-ban azonosítható markerekhez. Evvel elsősorban korábbi vizsgálataink során, AK betegek könnymintáiban kimutatott eltérések diagnosztikai használhatóságát kívánjuk megítélni.

Az AK-s betegeknél használható, könnyen elvégezhető és hozzáférhető diagnosztikai markerek keresését több tényező is indokolja. Az AK a kognitív hanyatlás leggyakoribb oka, az összes demencia 60%-át teszi ki, előfordulási gyakorisága egyre nő: 2050-re az AK betegek száma várhatóan megtriplázódik. A pontos diagnózis elengedhetetlen a progressziót akár 10 évvel lassító gyógyszeres terápia megválasztásához, folyamatos szakmai törekvések irányulnak a rutinszerű diagnosztika fejlesztésére. A demenciák **diagnosztikájának** alapját jelenleg a képalkotó módszerek képezik, melyek azonban kevésbé szenzitívek az egyes demencia típusok elkülönítésében, illetve a differenciáldiagnózisra alkalmas, szenzitív technikák (PET) meglehetősen költségesek. A tengerentúlon és a skandináv országokban már elfogadott diagnosztikai protokoll magában foglalja a képalkotó vizsgálatok (CT, fMRI, PET) mellett a liquor-diagnosztikai vizsgálatokat is. A lumbál punkció invazív, kockázatokkal járó vizsgálat, mely 24 órás hospitalizációt tesz szükségessé.

Az AK pontos diagnózisához a markerek kombinált analízise, vagy új markerek bevezetése lehet szükséges (Spitzer és mtsai, 2010, Oláh és mtsai, 2012). A könny vizsgálatát különböző okuláris és szisztémás megbetegedésekkel kapcsolatban felvetették, mint potenciális biomarker forrást (von Thun Und Hohenstein-Blaul és mtsai, 2013),

többek között glaucoma (Wong és mtsai, 2011) , diabetes mellitus következtében kialakuló retinopathia (Herber és mtsai, 2002), thyreoid ophtalmopathia (Matheis és mtsai, 2012), sclerosis multiplex (Salvisberg és mtsai, 2014) és mellrák (Böhm és mtsai, 2012) diagnosztikájában. A könnyminta levétele minimál-invazív beavatkozás: a laterális szemzughoz illesztett 10 µl-es üvegkapilláris segítségével végzik, anélkül, hogy a szemfelszínt megérintenék.

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

Böhm D, Keller K, Pieter J, Boehm N, Wolters D, Siggelkow W, Lebrecht A, Schmidt M, Kölbl H, Pfeiffer N, Grus FH. Comparison of tear protein levels in breast cancer patients and healthy controls using a de novo proteomic approach. *Oncol Rep.* 2012; 28:429-438.

Herber S, Grus FH, Sabuncuo P, Augustin AJ. Changes in the tear protein patterns of diabetic patients using two-dimensional electrophoresis. *Adv Exp Med Biol.* 2002;506(Pt A): 623-626.

Matheis N, Okrojek R, Grus FH, Kahaly GJ. Proteomics of tear fluid in thyroid-associated orbitopathy. *Thyroid.* 2012; 22: 1039-1045.

Olah Z, Pakaski M, Janka Z, Kalman J. Marking the markers of Alzheimer's: too good to diagnose, too bad to use? *Neuropsychopharmacol Hung* 2012; 14: 165-176,.

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; 8: 185-194.

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

von Thun Und Hohenstein-Blaul N, Funke S, Grus FH. Tears as a source of biomarkers for ocular and systemic diseases. *Exp Eye Res.* 2013; 117:126-137.

Wong TT, Zhou L, Li J, Thong L, Zhao SZ, Li XR, Yu SJ, Koh SK, Beuerman RW. Proteomic profiling of inflammatory signaling molecules in the tears of patients on chronic glaucoma medication. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:7385–7391.

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

Az SZKTT-ESZI Fogyatékosok Nappali Intézményében gondozott, pszichiáter szakorvos által a szakmai konszenzus által elfogadott kritériumrendszer alapján Down-szindrómával (BNO-kódrendszer: Q90903) diagnosztizált páciensek kerülnek bevonásra a vizsgálatba.

Vizsgálatunk kontroll csoportjába nemben és életkorban illesztett, Down-kórral, illetve különböző szemfelszíni betegségekkel nem diagnosztizált személyek kerülnek beválasztásra akik egyéb pszichiátriai betegség alapján jelentkeztek vagy kísérőként érkeztek a Pszichiátriai Klinikára.

A vizsgálatban nem vehetnek részt azok a személyek, akik a vizsgálatot megelőző 10 évben szemészeti műtéten estek át, illetve diagnosztizált szemészeti, szemfelszínt érintő kórképben érintettek.

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

A kutatásunk kezdeti fázisában célunk 100 Down-szindrómával diagnosztizált nő és férfi bevonása, akiktől egy alkalommal könnymintát veszünk.

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

#### **5. A kutatás módszerei**

A könnyminta levétele nem invazív beavatkozás: a szemzughoz illesztett 10 µl-es üvegapilláris segítségével végezzük. A könnyminta 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 könnymintákra optimalizált protokoll alapján.

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

A könnymintavétel gyakorlatilag kockázatmentes.

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

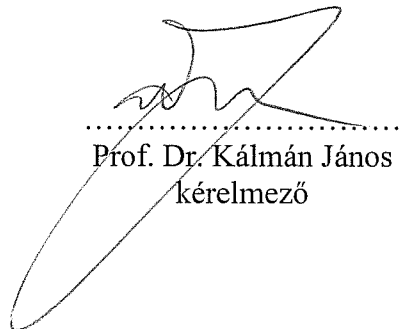
A vizsgálatban való részvétel önkéntes. A résztvevők adatait anonim módon kódolva kezeljük, a tesztekhez, könnymintákhoz kódszámot rendelünk, az adatok feldolgozása a kódszámok alapján történik. Az adatokba kizárólag a kutatásvezető és a kezelőorvos jogosult betekinteni. A vizsgálat eredményeinek tudományos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


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

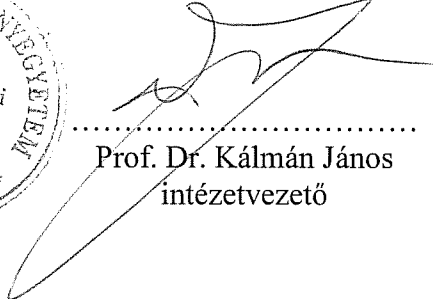
A statisztikai elemzést az SPSS és Prism 7.0b program eljárásaival végezzük.

Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmazznak 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.

  
.....  
Prof. Dr. Kálmán János  
kérelmező



  
.....  
Prof. Dr. Kálmán János  
intézetvezető

Szeged, 201 . . . . . hó . . . . . nap