

Magyar szkizofrénia-biobank a szkizofrénia kutatás és a személyre szabott orvoslás szolgálatában

INCZÉDY-FARKAS GABRIELLA DR.^{1,9} ■ BENKOVITS JUDIT DR.²
BALOGH NÓRA³ ■ ÁLMOS PÉTER DR.⁴ ■ SCHOLTZ BEÁTA DR.⁵
ZAHUCZKY GÁBOR DR.^{5,6} ■ TÖRÖK ZSOLT DR.⁷ ■ NAGY KRISZTIÁN DR.⁸
RÉTHELYI JÁNOS DR.² ■ MAKKOS ZOLTÁN DR.⁹ ■ KASSAI-FARKAS ÁKOS DR.⁹
ÉGERHÁZY ANIKÓ DR.³ ■ TŰZKŐ JUDIT DR.¹⁰ ■ JANKA ZOLTÁN DR.⁴
BITTER ISTVÁN DR.² ■ NÉMETH GYÖRGY DR.⁸ ■ NAGY LÁSZLÓ DR.^{5,6}
MOLNÁR MÁRIA JUDIT DR.^{1*}

¹Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar,

Molekuláris Neurológiai Klinikai és Kutatási Központ, Neurológiai Klinika, Budapest

²Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai és Pszichoterápiás Klinika, Budapest

³Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Pszichiátriai Tanszék, Debrecen

⁴Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pszichiátriai Klinika, Szeged

⁵Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Genomikai Központ, Debrecen

⁶UD-GenoMed Kft., Debrecen

⁷Astrid-Research Kft., Debrecen

⁸Richter Gedeon NyRt., Budapest

⁹Fővárosi Önkormányzat, Nyírő Gyula Kórház, I. Pszichiátriai és Pszichiátriai Rehabilitációs Osztály, Budapest

¹⁰Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház és Egyetemi Oktató Kórház, Pszichiátriai Osztály, Miskolc

A multifaktoriális betegségek patogenezisének vizsgálata a posztgenomiális éra nagy kihívása. Egyes pszichiátriai kórképek – mint például a szkizofrénia – háttérben erős genetikai determináció figyelhető meg. A pszichiátriai betegségek kezelésére használatos antipszichotikumok és antidepresszánsok gyakran nem kívánt mellékhatásokat eredményeznek, amelyek alapjai szintén genetikailag kódoltak. A krónikus multifaktoriális betegségek vizsgálatában fontos szerep jut a nagyszámú minta tárolására és azok klinikai adatokkal való összekötésére lehetőséget adó biobankoknak, amelyek építése világszerte folyik. Hazánkban is számos ilyen gyűjtemény kialakítása van folyamatban. Az első hazai neurológiai és pszichiátriai biobankhálózat a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság által működtetett NEPSYBANK volt. A hazai biobankok hálózattá formálása a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal NEKIFUT programjának szervezésében jelenleg zajlik. Közleményünkben egy olyan konzorciális biobankról (SCHIZOBANK) számolunk be, amelynek építését a hazai akadémiai szféra és gyógyszeripar kezdeményezésére a Schizo-08 Konzorcium vezetése mellett öt nagy hazai pszichiátriai centrum klinikusai végzik. A SCHIZOBANK felépítése, logisztikája, informatikai háttere ismertetése mellett áttekintjük a biobankok jelentőségét, és számba vesszük a nemzetközi szkizofrénia-biobank-kezdeményezéseket. A SCHIZOBANK erőssége a betegek rendkívül részletes fenotipizálása mellett, hogy egyes biológiai minták (RNS és plazma) levétele az akut pszichózis és a remisszió állapotában is megtörténik. Így nemcsak statikus genomikai jellegzetességek, hanem a betegség kórlefolása során dinamikusan változó génexpressziós, proteomikai és metabolomikai markerek vizsgálatára is lehetőség nyílik. A SCHIZOBANK nemcsak a konzorcium tagjai, hanem külső kutatók számára is elérhető. Célunk a más országok biobankjaival való harmonizálás is.

Kulcsszavak: szkizofrénia, biobank, adatbázis, személyre szabott orvoslás

SCHIZOBANK – The Hungarian national schizophrenia biobank and its role in schizophrenia research

Delineating the pathogenesis of multifactorial diseases is a major challenge of the postgenomic era. Genetic factors are known to play an important role in the pathogenesis of certain psychiatric disorders as well as in the development of adverse reactions to

*A dolgozat a SCHIZO-08 Konzorcium (DEOEC, Debrecen; Richter Gedeon Nyrt., Budapest; Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság, Debrecen; UD-Genomed Kft., Debrecen; Astrid-Research Kft., Debrecen) nevében készült.

psychoactive drugs. Containing large numbers of samples and linking them clinical data, biobanks are gaining importance in the studies of chronic multifactorial diseases. Several biobanks are under establishment in Hungary. The first initiative to collect samples in neurological and psychiatric disorders was the NEPSYBANK coordinated by the Hungarian Society of Clinical Neurogenetics. The national biobank network is currently established by the NEKIFUT project of the National Office of Research and Technology. In this article we describe the structure, logistics and informatical background of the national schizophrenia biobank (SCHIZOBANK). The initiative of the SCHIZOBANK originates from a consortium in which academy and health industry partners are collecting biological materials and data in five major psychiatric center under the coordination of the Medical and Health Science Center of the University of Debrecen. We review other international schizophrenia biobanks as well. Major strength of the SCHIZOBANK is the collection of very detailed phenotypic data and of RNA and plasma both in psychotic and non-psychotic state of the patient which permits longitudinal follow-up and the study of both static and dynamically changing transcriptomic, proteomic and metabolomic markers. The collection of the SCHIZOBANK is available not only to consortial partners but to other national and international research groups as well.

Keywords: schizophrenia, biobanking, database, personalized medicine

(Beérkezett: 2010. június 11., 2010. július 5.)

Az élettudományok általános trendje a megközelítés rendszerszemléletűvé válása. A posztgenomiális éraban az orvosi kutatások egyik nagy feladata a multifaktoriális betegségek etiológiájának vizsgálata. A teljes genomaszociációs vizsgálatoknak köszönhetően egyre bővülnek ismereteink arról, hogy egyes génpolimorfizmusok hogyan hajlamosítanak betegségekre, illetve hogyan befolyásolják a terápiás választ [1]. A genomika mellett az élő rendszerek komplex vizsgálatát célzó új tudományterületek, mint a metabolomika és a proteomika is, egyre nagyobb jelentőséget kapnak. A metabolomika a sejtek anyagcseretermékeinek vizsgálatával a genotípus-fenotípus korreláció, illetve a környezeti tényezők hatásának kimutatásában játszik fontos szerepet. A proteomika a fehérjék szerkezetének, biológiai funkciójának, ezek térbeli és időbeli változásának megismerésére törekszik. Az egyes kórállapotokhoz tartozó fehérjemintázat-változásokból következtethetünk az állapot kialakulásának a mechanizmusára, az állapotot indexáló biomarkerekre és egyes fehérjék szerepére a patogenezis során [2]. A klinikailag validált genomikai, proteomikai és metabolomikai biomarkerek felhasználhatók a szűrésben, a diagnózis megalkotásában, a rizikó, a kezelésre adott válasz és a prognózis becslésében [3]. Számos neuropszichiátriai betegségben sikerült a diagnózist és a betegség prognózisát elősegítő biomarkereket azonosítani (például Huntington-kór, Alzheimer-betegség) [4, 5]. A szkizofrénia etiológiájának kutatása során eddig több fehérje – köztük a neuregulin-1 (NRG1) és disrupted-in-schizophrenia-1 (DISC1) [6], a VGF [7], a BDNF, az EFG [8], a dihydropyrimidinase-like 2 (DPYSL2), alpha-crystallin [9] – lehetséges patogenitása felvetődött, de a betegség korai diagnosztikáját segítő, az egyes antipszichotikumok hatásosságát, biztonságosságát megjósoló biomarkerek még nem állnak rendelkezésünkre.

Biobankok

A betegségek nagyfokú diverzitása miatt ahhoz, hogy ezekben a vizsgálatokban statisztikailag szignifikáns,

hosszú távú következtetések levonására alkalmas eredményeket kapjunk, nagyszámú mintát kell vizsgálni [10]. Ilyen nagyszámú minta gyűjtésére, azok klinikai adatokkal való összekötésére és mindezek hosszú távú tárolására adnak lehetőséget a biobankok, amelyek megkerülhetetlenek a gének, a géntermékek jelentőségének, illetve az ezeket körülvevő biológiai hálózatok működésének megértésében [11]. A biobankok betegellátásban betöltött szerepe a diagnosztikai folyamat megkönnyítése, a leghatékonyabb, személyre szabott terápia kiválasztásának lehetővé tétele ugyanazon beteg különböző mintáinak, illetve több hasonló klinikai profilú beteg mintáinak összehasonlítása által [12]. A biobankok tehát kulcsszereplői a személyre szabott orvoslás fejlődésének [13]. Lehetőséget adnak továbbá a gyógyszerbiztonság és -hatásosság preklinikai fázisban való szövet-specifikus vizsgálatára, a farmakogenomikai kutatások végzésére. Ezáltal a biobankok fontos szerepet játszanak a gyógyszerfejlesztés hatékonyságának növelésében, illetve költségének csökkentésében is [11].

A biobankok létrehozásában Európa országai a legaktívabbak, amelyeket Észak-Amerika, majd Ázsia követ. A lehetőségek minél jobb kiaknázása, a negatív hatások minél hatékonyabb kivédése csak alapos, hosszú távú stratégiák kidolgozásával érhető el. Az utóbbi években ezért számos szervezet jött létre különböző országok biobankjainak összehangolása céljából. Az európai országok ilyen jellegű tevékenységét koordináló BBMRI (Biobanking and Biomolecular Resources Research Infrastructure) 183 betegségalapú és 70 populációalapú biobankot tart nyilván. Ötvenféle biobankjával Hollandia vezet, a legnagyobb mintaszámmal pedig az Egyesült Királyság büszkélkedhet. Magyarország a BBMRI által számon tartott 20 gyűjteményével a középmezőnyben helyezkedik el. A BBMRI adatai szerint az európai biobankok pénzügyi hátterét 40 százalékban intézmények, 30 százalékban kutatási támogatások, 30 százalékban egyéb (ipari, alapítványi) források biztosítják [14]. A biobankok exponenciális fejlődésére utal, hogy a világszerte 40 ország 167 bankját 2003 óta harmonizáló, azok együttműködését elősegítő Public Population

Project in Genomics (P3G) program mára több mint 11 millió mintát tartalmaz [15].

Magyarországon számos diagnosztikai és kutatóközpont több évtizedes múltra visszamenőleg végzett biobanki tevékenységet, noha akkor még ezt nevezéktanilag nem így jelölték. A 2008. július 1-jétől hatályos XXI/2008. évi törvény talaján alakultak át korábbi biomolekuláris gyűjtemények, illetve készletek biobankká. A hazai biológiai mintagyűjteményeket fenntartó intézmények számára az együttműködés és az információáramlás elősegítésére 2002-ben alakult meg a Nemzeti Biobank Hálózat, amely a magyarországi biobankok internetalapú regiszterét hozta létre a www.biobank.hu weboldal összeállításával. A biobankregiszter legújabb változatát 2009 júniusától a www.biobanks.hu oldalon találja meg az érdeklődő. A virtuális hálózatban jelenleg 90 intézet és 71 mintaállomány adatai szerepelnek [16].

2009-ben alakult meg a Genomikai Nemzeti Technológiai Platform (GNTP) is, amely arra vállalkozott, hogy a genomikai kutatások területén koordinálja a hosszú távú stratégia kialakítását és ahhoz megvalósíthatósági tervet dolgoz ki. A biobankok rövid és hosszú távú stratégiájának kidolgozására önálló munkacsoportot hozott létre „Genomikai Kincs, Biobanking” néven [16]. A GNTP tevékenységével egyidejűleg és ahhoz kapcsolódva indította el a Nemzeti Kutatási és Technológiai Hivatal (NKTH) Nemzeti Kutatási Infrastruktúra Felmérés és Útiterv (NEKIFUT) projektjét, amelynek célja átfogó nemzeti kutatási infrastruktúra-fejlesztési stratégia megalkotása. Ennek keretén belül 2010 májusában 19 hazai orvosi génbank szerveződik hálózatba [17]. Az új Orvosi Génbank Hálózatnak a neurológiai és pszichiátriai mintagyűjtemények is tagjai.

A biobankok típusai

A biobankokat több szempont szerint csoportosíthatjuk. Forrásukat tekintve vannak klinikai, terápiás, kutatási és igazságügyi biobankok. A klinikai biobankok a klinikai diagnosztika és terápiás követés során összegyűlt mintagyűjteményeket foglalják magukba. A terápiás biobankok terapeutikumokat, például vért tartalmaznak. A kutatást szolgáló biobankok a klinikai gyógyszervizsgálatok, gyógyszerfejlesztések, célzott projektek mintáit foglalják magukba. Az igazságügyi biobankok pedig az igazságügyi orvostan területén keletkező mintákat tárolják.

Metodikájukat tekintve a biobankok lehetnek populáció-, illetve betegségalapú biobankok. A populációalapú biobankok az átlagnépességből random módon kiválasztott egyének biológiai mintáinak és klinikai adatainak gyűjtőhelyei, amelyek lehetőséget adnak a gyakori betegségek prevalenciájának és lefolyásának prospektív vizsgálatára, a betegségek kialakulására prediktív biomarkerek azonosítására [11]. Jelentőségük az epidemiológiai kutatásokban, illetve a preventív mediciná-

ban van. Európában a legnagyobb populációalapú biobank az 500 000 főt 30 éven át követő, 60 millió fontból megvalósuló UK Biobank [18]. Hasonlóan nagyszabású a több ország részvételével felállított, a táplálkozás és a rákos megbetegedések kapcsolatát vizsgáló European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition [19]. Kiemelendő még a 2001-ben elindított, 100 000 résztvevőre szabott észt Estonian Genome Center biobankprojektje [20]. A populációalapú biobankok különleges alcsoportját jelentik az ikerregiszterek, amelyeket az 1,6 millió mintát számláló GenomEUtwin (GEUT) projekt harmonizál [21].

A másik nagy kategóriába tartozó betegségalapú biobankok egy adott betegség egyes stádiumainak és a különböző kezelési formák hatásainak molekuláris szinten történő meghatározásával teszik lehetővé a biomarkerek azonosítását [11]. A nemzetközileg legismertebb betegségalapú biobankok a deCODE Genetics (Izland) és a Wellcome Trust Case Control Consortium (Egyesült Királyság). A hazai biobankok közül a neurológiai és pszichiátriai mintagyűjteményt, a NEPSYBANK-ot említjük meg [12]. Az alábbiakban a szkizofréniával kapcsolatos nemzetközi biobank-kezdeményezéseket mutatjuk be röviden.

A Hollandiában futó *GROUP (Genetic Risk and Outcome of Psychosis)* projekt több szkizofréniakutató központ összefogásából jött létre. Pszichotikus betegséggel diagnosztizált pácienseket, testvéreiket (mint rizikószemélyek), szüleiket (generációk közötti genetikai transzmisszió), valamint egészséges kontrollokat vonnak be. A molekuláris genetikai elemzésekhez szükséges vérvétel mellett részletes pszichiátriai interjú, neuropszichológiai tesztek felvétele, valamint a szociális háttér pontos felmérése történik. Három és 6 év múlva megismétlik a vizsgálatokat, így lehetőség nyílik a betegség lefolyásának, a kezelés alakulásának, a tünetek változásának, illetve a rizikó- és védőfaktorok hatásának követésére [22]. 2005-ben alakult a *WTCCC (Wellcome Trust Case Control Consortium)* 50 kutatócsoport összefogásából az Egyesült Királyságban. Tizenhárom betegcsoportban (köztük szkizofréniát és egyéb pszichotikus zavarokat) mintegy 120 ezer mintából végeznek teljes genomasszociációs vizsgálatokat [23]. A nemzetközi Psychiatric GWAS Consortium a teljes genomasszociációs vizsgálatok adatainak metaanalízisét végzi nagy pszichiátriai kórképekben [24]. Az amerikai *GAIN (Genetic Association Information Network)* program keretében több ezer szkizofrén betegtől származó genotípusadatokat helyeztek el a National Library of Medicine adatbázisában [25]. Szintén az Amerikai Egyesült Államokban található a *Precision Med* biobank, ahol szkizofrén betegektől származó vért, DNS-t, RNS-t, szérumot, plazmát, vizeletet és liquort, valamint hozzájuk kapcsolódó klinikai adatokat tárolnak [26].

A SCHIZOBANK bemutatása

Kezdeményezés

A SCHIZOBANK létrehozása céljából a Debreceni Egyetem és a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság, a Richter Gedeon Nyrt., az UD-GenoMed Kft. és a Kripto Kft. részvételével alapította meg a Schizo-08 Konzorciumot. A projektet a Kutatási és Technológiai Innovációs Alap által finanszírozott Nemzeti Technológiai Program Élettudományok alprogramja révén az NKTH támogatja. A SCHIZOBANK a Magyar Klinikai Neurogenetikai Társaság által működtetett, a neurológiai és pszichiátriai betegek biológiai mintáit gyűjtő NEPSYBANK tapasztalataira építve jött létre [12].

Célkitűzés

Olyan biomarkerek és eljárások kidolgozása, amelyek segítségével támogatható, racionalizálható és hatékonyabbá tehető a pszichotikus betegségek kezelésére szolgáló új gyógyszerek kifejlesztésének folyamata. A projekt feladatul tűzte ki a biobank létrehozása után a szkizofrénia tünetei és kezelése közti molekuláris szintű kapcsolatok feltárását, valamint az antipszichotikumok mellékhatásaként jelentkező metabolikus szindróma markereinek és kialakulási útvonalainak meghatározását.

Résztevők

A mintagyűjtésben részt vevő intézmények a Debreceni Egyetem, Szegedi Egyetem és a Semmelweis Egyetem Pszichiátriai Klinikája, a budapesti Nyíró Gyula Kórház I. Pszichiátriai Osztálya és a miskolci Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház Pszichiátriai Osztálya. A betegbevonást, a vérminták levételét, laborba szállíttatását, a betegek vizsgálatát és az adatbevitelt négy gyűjtőhelyen a konzorcium által foglalkoztatott PhD-hallgató orvosok és pszichológusok, egy intézményben az osztály szakorvosai végzik.

A biobank felépítése

A SCHIZOBANK a tervek szerint mintegy 500 szkizofrén és 300 kontrollszemély adatait fogja tartalmazni. A mintagyűjtés időtartama 2008. július 1–2012. június 30. 2010 májusára a bevont betegek száma 250, a kontrolloké 80. A szkizofrénia bármely formájában szenvedő, 18 és 60 év közötti egyén beválasztható a projektbe, függetlenül attól, hány éve tart a betegsége, illetve milyen kezeléseket kapott arra. Depresszió együttes előfordulása megengedhető, amennyiben nem szkizoaffektív kórképről van szó. Kizárási kritériumok az aktív droghasználat és az alkoholizmus. A kontrollszemélyek egészséges, gyógyszeres kezelés alatt nem álló személyek, illetve a biobankban szereplő betegek vér szerinti rokonai.

A résztvevők a vizsgálatba történő bevonás előtt részletes tájékoztatást kapnak a minták tárolásának céljáról. A betegtájékoztató tartalmazza a kutatás célját, a minta vizsgálatának leírását, és hangsúlyozza a részvétel önkéntességét és visszavonhatóságát. Megjelöli továbbá azokat a személyeket, akiket a résztvevő kérdéseivel megkereshet. A résztvevőknek lehetősége van írásos beleegyezésüket bármikor, akár indoklás nélkül, szóban is visszavonni. Gondnokság alatt álló betegek nyilatkozatát a gondnok írja alá.

Klinikai adatgyűjtés

Minden betegnél rögzítésre kerülnek az alábbi adatok:

- Általános adatok: kor, nem, etnikum, iskolai végzettség, családi állapot, szocioökonómiai státus, testtömegindex és életmódbeli tényezők (dohányzás, alkoholfogyasztás, szerhasználat, sportolási szokások).
- Familiáris és egyéni pszichiátriai és szomatikus anamnézis, ismert betegségek, vérnyomás, pulzus, EKG, részletes belgyógyászati, neurológiai és pszichiátriai státus.
- A beteg szubjektív viszonyulása testsúlyához, egészségi állapotához, anyagi helyzetéhez.
- Laborok (vérkép, májfunkció, glükóz, koleszterin).
- Képzelt vizsgálatok (koponya-CT, -MRI) eredményei, amennyiben rendelkezésre állnak.
- Részletes jelenlegi és korábbi gyógyszerelés, az alkalmazott szer dózisa, időtartama, a beteg által tapasztalt mellékhatások.
- Egyéb kezelések: pszichoterápia, szocioterápia.
- A szkizofrénia diagnózisa a DSM-IV és az ICD-10-nek megfelelően.
- SCID-I. (strukturált klinikai diagnosztikus interjú az I. tengely zavarai felmérésére).
- PANSS (a szkizofrénia pozitív és negatív tüneteinek aktuális súlyosságát felmérő interjú) eredményei, illetve az interjúfüzetek beszkenelt formátumban.
- Extrapiramidális tünetek skálái.

A kontrollszemélyek egy, a szociodemográfiai helyzetre, illetve az életmódra vonatkozó kérdőívet töltenek ki. A SCHIZOBANK adatbázisba felvitt klinikai adatok helyességét a konzorcium folyamatosan monitorozza.

Biológiai mintavétel

A standard protokollhoz történő szigorú alkalmazkodás kulcsfontosságú az eredmények és azok interpretálása szempontjából [3]. A vérvétel a biobank minden gyűjtőhelyén egységes eszközkészlettel, előírt protokoll szerint zajlik, csakúgy, mint a vérminták levélt követő kezelése, illetve a feldolgozás helyére való elszállíttatása. A kontrollszemélyektől egyszer, a betegektől kétszer történik vérvétel, először akut, pszichotikus állapotban, majd remisszióban a kórházból való távozáskor. A minták feldolgozását és gyűjtését a Debreceni Klinikai

Genomikai Központ, a budapesti Molekuláris Neurológiai Klinikai és Kutatási Központ és a Szegedi Pszichiátriai Klinika laboratóriuma végzi, ahol teljes vér, plazma, illetve izolált DNS kerülnek tárolásra reverzibilis anonimizálás után. Az RNS izolálását és tárolását minden mintából a molekuláris analízisek általános koordinátora, a Debreceni Klinikai Genomikai Központ végzi. A tárolt biológiai minták adatai (a minta vételének, illetve feldolgozásának ideje, a minta kódja, tisztasága és koncentrációja) bekerülnek az adatbázisba. A feldolgozott mintákat 3 havonta szállítják át a laboratóriumokból a Richter Gedeon Nyrt. területén levő végleges biobanktárhelyre. A gyűjtött minták minőség-ellenőrzése rutinszerűen zajlik: egy független külső intézmény fél évente szűrőpróbaszerűen vizsgálja a DNS- és RNS-minták koncentrációját, tisztaságát, integritását.

Mintagyűjtés és -tárolás

A biobankban minden résztvevő kóddal szerepel. A kódrendszert úgy alkották meg, hogy a négyjegyű kód első jegye a mintagyűjtő helyre utal. A gyűjtött biológiai minták reverzibilisen anonimizáltak, a betegek nevének és személyes adatainak megismerésére csak a mintát a SCHIZOBANK részére regisztráló intézet dolgozóinak van lehetősége, azt a mintagyűjtő helyen maradó és 10 évig megőrzésre kerülő dokumentáció őrzi.

Szoftver

A SCHIZOBANK projekt honlapja a www.schizobank.hu címen érhető el. A felület a közvélemény és a betegek tájékoztatásán kívül az adatok bevitelének és a projektben résztvevők kapcsolattartásának helyszíne is. Az Astrid Research Kft. által fejlesztett és fenntartott biobank-szoftver biztosítja a vizsgálatba bevont személyek adatainak és biológiai mintáinak nyomon követését a projekt teljes életciklusa alatt az adatgyűjtéstől, a minták feldolgozásától és tárolásától, a projekt során zajló kísérletek támogatásán keresztül az adatok analíziséig. A klinikai adatokat a mintagyűjtő helyek, a biokémiai vizsgálatokhoz (genomikai, transzkriptomikai, proteomikai) kapcsolódó adatokat pedig a minták molekuláris vizsgálatát végző kutatóhelyek töltik fel. A papíralapú, illetve a webes felületen bevitt adatok egyezését a program koordinátora a mintagyűjtő helyeken rendszeresen ellenőrzi. A biobankrendszer az adatok védelmében nagy megbízhatóságú és magas áteresztőképességű szerverszámítógépeket használ, amelyeket védett szerverfarmon helyeztek el. A szerverszámítógépek a teljesítmény és a biztonság növelése érdekében a komponenseiket és a kezelt adatokat is duplikálva tartalmazzák. Az adatokról rendszeres biztonsági mentések készülnek, amelyek egy másik szerverfarmon található számítógépen kerülnek tárolásra – a módszer segítségével az adatbázis integritása akár természeti katasztrófák bekövetkezése esetén sem sérül. A szoftver fejlett jogosultságkezelési mecha-

nának köszönhetően megszabható, hogy az egyes felhasználók a biobankrendszer mely funkcióit érhetik el, ezzel lehetőséget biztosítva arra is, hogy az adatbázist a projekttől független kutatók is használhassák.

A minták további sorsa

Vizsgálatainkban először szkizofrén betegek különböző csoportjai kerülnek majd megalkotásra olyan felvett adatok alapján, mint a szkizofrénia típusa (paranoid, katatón, hebefrén, residualis, nem differenciált), a terápiára adott válasz (reszponder, illetve nonreszponder), a gyógyszerek által okozott mellékhatásprofil (metabolikus szindróma, extrapyramidalis tünetek stb.). A stratifikálást követően a konzorcium tervei a teljes genom-asszociációs vizsgálatok során a szkizofréniával eddig összefüggésbe hozott legfontosabb gének egy pontos nukleotidpolimorfizmusainak (SNP) vizsgálatai és a szkizofrénia, illetve a metabolikus szindróma biomarkereinek kutatása génexpressziós, metabolomikai és proteomikai vizsgálatok segítségével. A metabolikus szindrómát célzó transzkriptomikus és proteomikus vizsgálatok állatkísérletes részei már zajlanak (antipszichotikummal kezelt patkányvér és -máj). A munkafolyamat során meghatározásra kerülő biomarkerek a Richter Gedeon Nyrt. originális hatásmechanizmusú antipszichotikus hatású molekuláinak klinikumba való bevezetését segítik elő. A tárolt minták a későbbiekben számos további kutatás alapjait teremthetik meg.

Hozzáférés

Más klinikai vizsgálatokkal ellentétben a biobank adatai és mintái elérhetőek megfelelő kérelmet benyújtó külsős kutatók számára [27]. A SCHIZOBANK adataihoz való hozzáférési kérelemnek tartalmaznia kell majd a kutatás etikai engedélyét, illetve egy rövid kutatási tervet a kutatás céljának megjelölésével. A SCHIZOBANK felett a konzorcium szakmai és irányító testülete rendelkezik, működését a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól szóló 2008. évi XXI. törvény szabályozza.

Diskusszió

A SCHIZOBANK betegségalapú, esetkontroll biobank, amelyet hozzátétőlegesen egyenlő számú beteg és egészséges kontrollszemély mintája épít fel. Az ilyen gyűjtemény a betegség kialakulásában szerepet játszó genetikai mutációk és a természetes génvariációk differenciálásában fontos [28]. A SCHIZOBANK erőssége a betegek igen részletgazdag fenotipizálása, valamint, hogy a klinikai adatokon kívül az iskolázottságra, a szocioökonómiai státusra, illetve az életmódra vonatkozó adatokat is tartalmaz, ezáltal epigenetikai kutatásokra is

alkalmas. A tervezett metabolomikai és proteomikai vizsgálatok segítségével nemcsak a betegségek kialakulásának útjai ismerhetők meg, de molekuláris alapokon homogén betegségcsoportok is képezhetők [29]. A felvett interjúk teljes anyagának adatbázisban való tárolása a jövőben lehetővé teszi a szkizofrénia diagnózisának revízióját, reklassifikációját, amennyiben azt a diagnosztikus rendszerek változásai megkövetelnék [30].

Az adat- és mintagyűjtés a projekt logisztikai összetettsége miatt több évig tart. Csak néhány éve jelennek meg az irodalomban olyan közlemények, amelyek a biobankok hasznosíthatóságáról számolnak be [31]. Az általunk ismertett részletességű adatbázissal rendelkező biobankok száma világvizonylatban is kevés. A hazai biobankok elemszáma azonban, országunk adottságai (relatív kis populáció) miatt, a legjobban szervezett mintagyűjtés mellett is elmarad a nagy népességű országok biobankjaitól. Számunkra az elemszám növelésének legcélszerűbb módja a nemzetközi biobankokkal való harmonizálás. A SCHIZOBANK-szoftver lehetővé teszi a más országok biobankjaival való együttműködést. Konzorciumunk a genomikai kutatások új érájában az interdiszciplináris kutatások lehetővé tétele céljából az akadémiai szféra, a gyógyszeripar kutatói és a gyakorló orvos kutatók közti kapcsolattartás és kommunikáció új mentalitását kívánja megalapozni [12].

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönettel tartoznak a SCHIZOBANK projektben részt vevő betegeknek és hozzátartozóiknak, a DEOEC, a Richter Gedeon NyRt., az Astrid Research Group Kft., az UD-Genomed Kft. és az MKNT Schizobank fejlesztésén dolgozó valamennyi munkatársának és a mintagyűjtésben részt vevő klinikusoknak, szakápolóknak. A SCHIZOBANK építését és üzemeltetését az NKTH támogatása teszi lehetővé (SCHIZO-08).

Irodalom

- [1] Roden, D. M., Pulley, J. M., Basford, M. A. és mtsai: Development of a large-scale de-identified DNA biobank to enable personalized medicine. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2008, 84, 362–369.
- [2] Bayés, A., Grant, S. G.: Neuroproteomics: understanding the molecular organization and complexity of the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2009, 10, 635–646.
- [3] Schrohl, A. S., Würtz, S., Kohn, E. és mtsai: Banking of biological fluids for studies of disease-associated protein biomarkers. *Mol. Cell. Proteomics*, 2008, 7, 2061–2066.
- [4] Dalrymple, A., Wild, E. J., Joubert, R. és mtsai: Proteomic profiling of plasma in Huntington's disease reveals neuroinflammatory activation and biomarker candidates. *J. Proteome Res.*, 2007, 6, 2833–2840.
- [5] Hye, A., Lynbam, S., Thambisetty, M. és mtsai: Proteome-based plasma biomarkers for Alzheimer's disease. *Brain*, 2006, 129, 3042–3050.
- [6] Seshadri, S., Kamiya, A., Yokota, Y. és mtsai: Disrupted-in-Schizophrenia-1 expression is regulated by beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme-1-neuregulin cascade. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, 107, 5622–5627.
- [7] Huang, J. T., Lewke, F. M., Oxley, D. és mtsai: Disease biomarkers in cerebrospinal fluid of patients with first-onset psychosis. *PLoS. Med.*, 2006, 3, e428.
- [8] Domenici, E., Willé, D. R., Tozzi, F. és mtsai: Plasma protein biomarkers for depression and schizophrenia by multi analyte profiling of case-control collections. *PLoS. One*, 2010, 5, e9166.
- [9] Martins-de-Souza, D., Schmitt, A., Röder, R. és mtsai: Sex-specific proteome differences in the anterior cingulate cortex of schizophrenia. *J. Psychiatr. Res.* 2010 Apr 6. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20381070.
- [10] Vásárhelyi B., Bencsik P., Szmolenszky A. és mtsai: Világháló-alapú biobankregiszterek Magyarországon. *Orv. Hetil.*, 2007, 148, 939–943.
- [11] Asslauer, M., Zatloukal, K.: Biobanks: transnational, European and global networks. *Brief. Funct. Genomic. Proteomic.*, 2007, 6, 193–201.
- [12] Molnar, M. J., Bencsik, P.: Establishing a neurological-psychiatric biobank: banking, informatics, ethics. *Cell. Immunol.*, 2006, 244, 101–104.
- [13] Ennis, D. P., Pidgeon, G. P., Millar, N. és mtsai: Building a bioresource for esophageal research: lessons from the early experience of an academic medical center. *Dis. Esophagus.*, 2010, 23, 1–7.
- [14] <http://www.bbmri.eu>
- [15] <http://www.p3g.org>
- [16] Genomikai Nemzeti Technológiai Platform, Stratégiai Kutatási Terv, <http://www.humangenom.hu/index.php?page=genomikai-NTP&chl=hu>
- [17] <http://www.nkth.gov.hu/innovaciopolitika/nekifut/elindult-nemzeti-kutatasi>
- [18] <http://www.ukbiobank.ac.uk>
- [19] <http://epic.iarc.fr>
- [20] <http://www.geenivaramu.ce/index.php?lang=eng>
- [21] <http://www.genomeutwin.org/>
- [22] <https://www.group-project.nl/index.asp?id=410050>
- [23] <http://www.wtccc.org.uk/index.shtml>
- [24] <https://pgc.unc.edu/index.php>
- [25] http://fnih.org/index.php?option=com_content&task=view&id=338&Itemid=454
- [26] Frazier, L., Sparks, E., Sanmer, J. E. és mtsai: Biobanks and biomarker research in cardiovascular disease. *J. Cardiovasc. Nurs.*, 2008, 23, 153–158.
- [27] Van't Veer, P. V., Kok, F. J.: Human studies to substantiate health effects of antioxidants. What is needed? *Free Radic. Res.*, 2000, 33, 109–115.
- [28] Tanaka, F., Niya, J., Ishigaki, S. és mtsai: Gene expression profiling toward understanding of ALS pathogenesis. *Ann. NY Acad. Sci.*, 2006, 1086, 1–10.
- [29] Burke, R. E., Walsh, J., Matzilevich, D. és mtsai: Mapping of hippocampal gene clusters regulated by the amygdala to nonlinkage sites for schizophrenia. *Mol. Psychiatry*, 2006, 11, 158–171.
- [30] Swede, H., Stone, C. L., Norwood, A. R.: National population-based biobanks for genetic research. *Genet. Med.*, 2007, 9, 141–149.

(Molnár Mária Judit dr.,
Budapest, Tömő u. 25–29., 1083
e-mail: molnarmj@neur.sote.hu)