

De Videnskabsetiske Komiteer  
for Region Hovedstaden  
Regionsgården  
Kongens Vænge 2  
3400 Hillerød

København, den 30.4.2019

**Anmeldelse til de Videnskabsetiske Komiteer**

Alle oplysninger på denne blanket kan blive offentliggjort.

**Komité**

Primærkomité:	De Videnskabsetiske Komiteer for Region Hovedstaden
Sekundærkomitéer:	De Videnskabsetiske Komiteer for Region Hovedstaden
Anmeldelsesnr.:	65322

**A. Forsøgsansvarlig**

1. Titel:	Overlæge, Professor MSO
2. Navn:	Miriam Kolko
3. Hospital/institution:	Rigshospitalet-Glostrup/KBH Universitet
4. Afdeling/institut	Øjenafdelingen/Institut for lægemiddeldesign of Farmakologi
5. Vejnavn og nr.	Valdemar Hansens Vej 23/Universitetsparken 2
6. Postnummer/7. by:	2100 København
8. Telefonnr.:	4529807667
9. E-mail:	miriamk@sund.ku.dk

**B. Evt. anden kontaktperson**

1. Titel:	Skolarstipendium-studerende
2. Navn:	Sarkis Saruhanian
3. Hospital/institution:	KBH Universitet
4. Afdeling/institut	Institut for lægemiddeldesign of Farmakologi
5. Vejnavn og nr.	Universitetsparken 2
6. Postnummer/7. by:	2100 København
8. Telefonnr.:	29170854
9. E-mail:	svh416@alumni.ku.dk

**C. Projektinformation**

1. Projektitel:	På vej mod personlig medicin for glaukom: Vurdering af individuel modtagelighed overfor behandlinger, som øger mitokondriefunktionen
2. Projektets hovedformål:	Ved hjælp af fibroblastkulturer, serum og urinprøver fra klinisk velkarakteriserede patienter med glaukom, patienter med arvelige optikus neuropatier (ADOA og LHON) sammenlignet med aldersvarende kontrolpersoner vil vi undersøge, om der er en generelt nedsat

mitokondriefunktion hos patienter med glaukom. Herudover vil vi afprøve behandlinger, der styrker mitokondriefunktionen på fibroblastkulturerne. Udvalgte fibroblastkulturer fra patienter med glaukom, ADOA, LHON og aldersmatchede kontroller vil blive reprogrammeret til inducerbare pluripotente stamceller (iPSCer) og differentieret til retinale ganglieceller og deres naboliggende støtteceller (gliaceller). Med disse afprøvninger er vores forventning, at vi kan afgøre i hvor høj grad behandlingen har effekt hos de enkelte patienter. Studiet kan bane vejen for individualiserede behandlinger til forebyggelse af glaukomatøs neurodegeneration, samt synshandicap hos patienter med arvelige optikus neuropatier.

3. Sted(er) for projektets gennemførelse:

Hospitalsafdeling  
Sygehusklassifikationer:  
De Videnskabetiske Komiteer for Region Hovedstaden:  
Rigshospitalet-Glostrup  
, Universitetsinstitut

- Adresse(r) / forsøgsansvarlige

Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi  
Universitetsparken 2 2100 København Ø  
Forsøgansvarlig: Miriam Kolko

4. Forsøgsgrupper:

Myndige habile

5. Design:

Kontrolleret, Parallel gruppe

6. Forskning i biologisk materiale:

Ny biobank oprettes

7. Lægemiddelforsøg:

Nej

8. Medicinsk udstyr:

Nej

9. Projektøkonomi:

Fondsstøtte

10. Udbetales der vederlag til forsøgspersoner:

Nej

11. Projekt iværksættes den:

01-01-2019

12. Projekt afsluttes den:

01-01-2024

13. Forventet antal forsøgspersoner i DK:

175

14. Heraf raske:

35

15. Læge/sundhedsfagligt område:

Øjensygdomme

16. Sygdommens art/navn:

Glaukom

17. ICD10 kode:

DH401

18. Multistat projekt:

Nej

  
Underskrift

Overlæge, Professor MSO Miriam Kolko  
Rigshospitalet-Glostrup/KBH Universitet  
Øjenafdelingen/Institut for lægemiddeldesign og Farmakologi  
Valdemar Hansens Vej 23/Universitetsparken 2  
2100 København

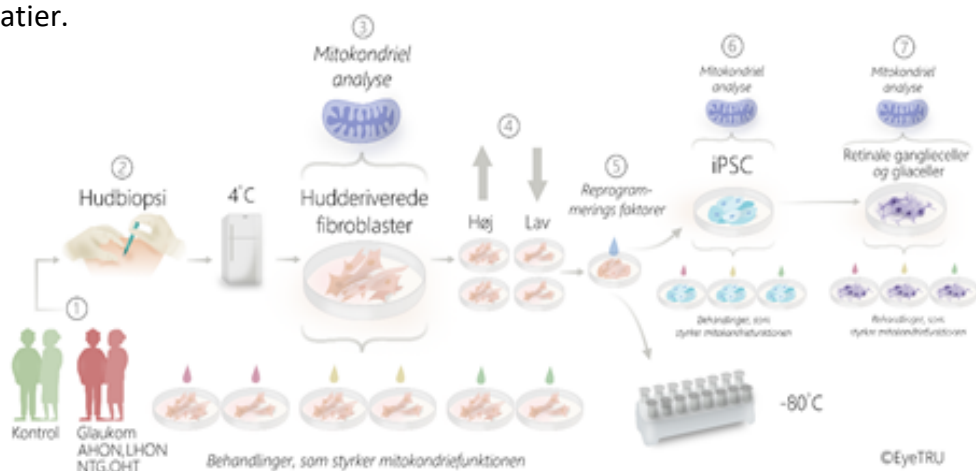
## Forsøgsprotokol – Bilag 2

### 1. Projekt titel

På vej mod personlig medicin for glaukom: Vurdering af individuel modtagelighed overfor behandlinger, som øger mitokondriefunktionen

### 2. Formål

Ved hjælp af hudbiopsier og dertilhørende cellekulturer (fibroblastkulturer), serum og urinprøver fra klinisk velkarakteriserede patienter med glaukom, patienter med Autosomal Dominant Opticus Atrofi (ADOA), samt patienter med en mitokondriemutation i det mitokondrielle DNA, patienter med Lebers Hereditære Optikus Neuropati (LHON) sammenlignet med alderssvarende kontrolpersoner vil vi undersøge, om der er en generelt nedsat mitokondriefunktion hos patienter med glaukom. Patienter med ADOA og LHON vil være positive kontroller for en veldefineret gruppe af individer med lokaliseret mitokondriedysfunktion. Herudover vil vi afprøve behandlinger, der styrker mitokondriefunktionen på fibroblastkulturerne. Udvalgte fibroblastkulturer fra patienter med glaukom, ADOA og LHON vil blive re-programmeret til inducerbare pluripotente stamceller (iPSCer) og differentieret til retinale ganglieceller og deres naboliggende støttceller (gliaceller). Der gøres opmærksom på at disse modelsystemer udelukkende benyttes som model for undersøgelse af forskelle mellem sygdomsgrupper og kontroller samt som cellemodelsystem til afprøvning af mulige behandlinger. Dermed bruges stamcellerne IKKE i terapeutisk øjemed. Med vores afprøvninger er vores forventning, at vi kan afgøre i hvor høj grad behandlingen har effekt hos de enkelte patienter ved at bruge deres cellekulturer som surrogatmål for hvad der finder sted inden i nethinden og synsnervecellerne på det enkelte individ. Studiet kan bane vejen for personlige behandlinger til forebyggelse af glaukomatøs neurodegeneration, samt synshandicap hos patienter med arvelige optikus neuropatier.



Oversigt over metode. 1. Klinisk velkarakteriserede glaukompatienter, ADOA, LHON, OHT og kontrol testpersoner vil gennemgå hudbiopsier (2). 3. Fibroblastkulturer vil blive dyrket fra hudbiopsierne og behandlet med mitokondriestyrkende stoffer. 4. Fibroblastkulturer fra responder og non-responder glaukompatienter vil blive omprogrammeret (5) til inducerbare pluripotente stamceller (iPSC) (6) og behandlet som i (3). 7. I sidste ende bliver iPSC differentieret til retinale ganglieceller (7) og behandlet som i (3).

## End points

Primære end points: Hudbiopsier, serumprøver og urinprøver fra klinisk velkarakteriserede patienter med glaukom, ADOA eller LHON vil blive sammenlignet med alderssvarende kontrolpersoner. Sekundære end points vil være re-programmerede iPSCer og differentiering af disse til retinale ganglieceller og gliaceller.

## Introduktion og rationale

Glaukom er en af de hyppigste årsager til irreversibel blindhed på verdensplan (Kolko, 2017a; Tham et al., 2014). Sygdommen er aldersrelateret og udgør derfor en stigende udfordring på grund af den aldrende befolkning (Kolko, Horwitz, Thygesen, Jeppesen, & Torp-Pedersen, 2015). Sygdommen er defineret som en gradvis degeneration af de retinale ganglieceller (RGC) og deres aksoner. Svarende til graden af RGC-tab vil patienterne få en progressiv indskrænkning af det perifere synsfelt (Heijl et al., 2002; Kolko, 2017b). Det er anerkendt, at øjentrykket er den væsentligste risikofaktor, og de eneste nuværende behandlingsstrategier sænker øjentrykket. Til trods for, at man anbefaler tryksænkende øjendråber til alle former for glaukom, kan sygdommen ikke helbredes (Heijl et al., 2002; M, 2015). Sænkning af øjentrykket vil således bremse tabet af RGCer, men ikke stoppe processen (Heijl et al., 2002; Heijl, Bengtsson, & Oskarsdottir, 2013). Ydermere vil en stor gruppe af patienter med glaukom være behandlingsresistente overfor behandlingen. Der er derfor et stort behov for nye behandlingstiltag til forebyggelse af blindhed blandt patienter med glaukom (Heijl et al., 2013; M, 2015). Et stigende antal studier har vist nedsat mitokondriefunktion generelt i kroppen hos patienter med glaukom (Chrysostomou, Rezanian, Trounce, & Crowston, 2013; Ito & Di Polo, 2017; Van Bergen et al., 2015). Mitokondrierne er cellernes energiapparat, og en nedsat mitokondriefunktion vil særligt påvirke væv med et stort energiforbrug. Da nethinden er et af de mest energikrævende væv i kroppen (W. Country, 2017), er det derfor nærliggende, at en alders- og/eller genetisk betinget påvirkning af mitokondrierne kan føre til et gradvist tab af RGCer. I overensstemmelse med denne teori har vi og andre vist, at mitokondriefunktionen er særlig vigtig for opretholdelsen af RGCer, og at stoffer som styrker mitokondriefunktionen kan forebygge RGC-tab (Skytt, 2016; Vohra, 2019; Vohra, 2017). Omvendt mitokondriedysfunktion synes at være en væsentlig risikofaktor for udvikling af glaukom, vil den multifaktorielle patofysiologi betyde, at graden af mitokondriernes indflydelse på sygdommen vil være forskellig hos de enkelte patienter.

Med nærværende projekt vil vi således undersøge, om man ved hudbiopsier og/eller urinprøver samt serumprøver fra patienter med glaukom kan teste potentielle behandlinger, som kan gavne udvalgte patienter med glaukom.

For at sammenligne graden af mitokondriedysfunktion hos patienter med glaukom, vil vi inkludere positive kontrolgrupper, som består af patientgrupper med enten en kendt mitokondriemutation i det nukleære mitokondrie DNA, patienter med ADOA, samt patienter med en mitokondriemutation i det mitokondrielle DNA, patienter med LHON. ADOA og LHON er begge kendetegnet ved væsentlig påvirkning af synet og kategoriseres sammen med glaukom i øjenssygdomsgruppen optikus neuropatier. Mere specifikt er ADOA en arvelig øjenssygdom, som

medfører et irreversibelt synstab. Der er en stor variation hos ADOA-patienter i sværhedsgraden af synstab. LHON er en synsnedsættelse, som skyldes en mutation i de mitokondrielle gener: ND1, ND4 og ND6. Af denne grund er sygdommen kun arvelig fra mor til barn, da faderen ikke videregiver sit mitokondrielle DNA. Synsnedsættelsen begynder typisk i 20-30 års alderen, og starter, som regel, på det ene øje for efter nogle uger, at påvirke det andet øje (Yu-Wai-Man, 2011).

I nærværende forsøgsprotokol vil vi undersøge, om der er en sammenhæng mellem tab af synsfunktionen og nedsat mitokondriefunktion hos glaukompatienter. Patienter med ADOA og LHON vil indgå som positive kontroller kendetegnet ved veldefineret mitokondriedysfunktion. Herudover vil der indgå en alders- og køns-svarende kontrolgruppe uden erkendt øjensygdom. Da en nedsat mitokondriefunktion vil være repræsenteret systemisk er vores hypotese, at vi ved hjælp af fibroblastkulturer fra simple hudbiopsier kan kortlægge mitokondriefunktionen hos de enkelte forsøgspersoner. Ved sammenligning af udvalgte patient fibroblastkulturer, som videreudvikles til inducerbare pluripotente stamceller (iPSCer) og efterfølgende retinale ganglieceller og gliaceller, vil man kunne afgøre om fibroblasterne fra simple patient hudbiopsier kan bruges som surrogatmål for patientens retinale ganglieceller. Heraf, vil vi undersøge, om man ved behandling af fibroblastkulturerne med mitokondriestimulerende farmaka kan afgøre, om den enkelte forsøgsperson vil have gavn af behandlingen.

## Litteraturliste

- Chrysostomou, V., Rezania, F., Trounce, I. A., & Crowston, J. G. (2013). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Current Opinion in Pharmacology*, 13(1), 12–15. <http://doi.org/10.1016/j.coph.2012.09.008>
- Heijl, A., Bengtsson, B., & Oskarsdottir, S. E. (2013). Prevalence and severity of undetected manifest glaucoma: results from the early manifest glaucoma trial screening. *Ophthalmology*, 120(8), 1541–1545. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.043>
- Heijl, A., Leske, M. C., Bengtsson, B., Hyman, L., Bengtsson, B., Hussein, M., Early Manifest Glaucoma Trial Group. (2002). Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Archives of Ophthalmology (Chicago, Ill. : 1960)*, 120(10), 1268–1279.
- Ito, Y. A., & Di Polo, A. (2017). Mitochondrial dynamics, transport, and quality control: A bottleneck for retinal ganglion cell viability in optic neuropathies. *Mitochondrion*, 36, 186–192. <http://doi.org/10.1016/j.mito.2017.08.014>
- Kolko, M. (2017a). [Detection and prevention of blindness in patients with glaucoma is a socio-economical challenge]. *Ugeskrift for Læger*, 179(5).
- Kolko, M. (2017b). [Detection and prevention of blindness in patients with glaucoma is a socio-economical challenge]. *Ugeskrift for Læger*, 179(5).
- Kolko, M., Horwitz, A., Thygesen, J., Jeppesen, J., & Torp-Pedersen, C. (2015). The Prevalence and Incidence of Glaucoma in Denmark in a Fifteen Year Period: A Nationwide Study. *PloS One*, 10(7), e0132048. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0132048>



- M, K. (2015). Present and New Treatment Strategies in the Management of Glaucoma. *The Open Ophthalmology Journal*, 9(Suppl 1: M5), 89–100.  
<http://doi.org/10.2174/1874364101509010089>
- Tham, Y.-C., Li, X., Wong, T. Y., Quigley, H. A., Aung, T., & Cheng, C.-Y. (2014). Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 121(11), 2081–2090. <http://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
- Van Bergen, N. J., Crowston, J. G., Craig, J. E., Burdon, K. P., Kearns, L. S., Sharma, S., et al. (2015). Measurement of Systemic Mitochondrial Function in Advanced Primary Open-Angle Glaucoma and Leber Hereditary Optic Neuropathy. *PloS One*, 10(10), e0140919.  
<http://doi.org/10.1371/journal.pone.0140919>
- Williams, P. A., Harder, J. M., & John, S. W. M. (2017a). Glaucoma as a Metabolic Optic Neuropathy: Making the Case for Nicotinamide Treatment in Glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 26(12), 1161–1168. <http://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000767>
- Williams, P. A., Harder, J. M., Foxworth, N. E., Cochran, K. E., Philip, V. M., Porciatti, V., et al. (2017b). Vitamin B3 modulates mitochondrial vulnerability and prevents glaucoma in aged mice. *Science*, 355(6326), 756–760. <http://doi.org/10.1126/science.aal0092>
- Yu-Wai-Man, P. (2011). "Mitochondrial optic neuropathies - disease mechanisms and therapeutic strategies." *Progress in Retinal and Eye Research* 30(2): 81-11
- Country et al. Retinal metabolism: A comparative look at energetics in the retina. *Brain Res* 2017
- Skytt et al. Glia-Neuron Interactions in the Retina Can Be Studied in Cocultures of Müller Cells and Retinal Ganglion Cells. *Biomed. Res. Int.* 2016 1–10
- Vohra et al. Disturbed mitochondrial function restricts glutamate uptake in the human Müller glia cell line, MIO-M1. *Mitochondrion* 2017 (36) pp.52-59
- Vohra et al. Lactate-Mediated Protection of Retinal Ganglion Cells. *J. Mol. Biol.*, 431 (9) 2019, pp. 1878-1888

### 3. Metode

#### Studiedesign

Forsøgstype: Case-control studie

Deltagere og antal:

- 35 patienter med højtryksglaukom
- 35 patienter med normaltryksglaukom
- 35 patienter med okulær hypertension
- 35 patienter med ADOA
- 35 patienter med LHON
- 35 kontrolpersoner

## Tidsplan

Forsøget forventes påbegyndt d. 1. januar 2020 og forventes afsluttet 31. december 2025. *Sted for forsøgets udførelse:*

Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, Københavns Universitet, Øjenafdelingen, Rigshospitalet-Glostrup samt Institut for Veterinær- og Husdyrsvidenskab.

## Forsøgsdesign, analysemetode, inklusiv den praktiske gennemførelse, undersøgelser og omfang

- Undersøgelserne gennemføres over to dage og vil samlet tage ca. 2 timer.
- Der vil blive spurgt om tidligere sygdomme og medicinsk behandling og kvinder vil blive udspurgt om graviditet og amning.
- Forsøgspersonen vil få foretaget en spaltelampeundersøgelse og øjentryksmåling.
- Der vil blive lavet en funktionsundersøgelse med refraktion, visus, perimetri og kontrastsyn.
- Forsøgspersonen vil blive dryppet med pupiludvidende dråber, Mydriacyl 1%
- Der ventes i 10 min., hvorefter der tages billeder af nethinden med et funduskamera samt en OCT (Optical Coherence Tomography) skanning af nethinden og synsnerven.
- Fra en perifer vene udtages 4 x 10 mL blod til isafkølede EDTA-glas, 1 x 6 mL blod **til** heparin-glas samt 1 x 6 mL til tørglas. Patienten skal være fastende fra dagen inden.
- Der vil blive udleveret en kolbe som forsøgspersonen kan afgive en urinprøve i (100 ml midtstrømsurin).
- Der vil blive taget en hudbiopsi. Huden vil blive sprittet af mindst to gange, hvorefter der vil blive anlagt lokalanæstesi med lidocain.
- En 0,5 mm stanse på hver arm vil blive placeret vinkelret på huden og en hudbiopsi vil blive udtaget gennem dermis med roterende bevægelser og et let tryk. Stansen vil forsigtigt blive trukket op i en vinkel på 45 grader. Biopsien vil endeligt blive frigivet fra stansen ned i et 5 ml sterilt vævsmedium (stuetemperatur), påført patientidentifikation.
- Sårene vil blive komprimeret med gaze og lukket med Steri-Strips anbragt parallelt. Endeligt vil et plaster blive påsat.
- Hudbiopsierne vil blive dyrket i primære fibroblastmedier snarest efter prøvetagning. Indtil dyrkning vil biopsierne blive opbevaret i køleskab.

Der foretages ikke randomisering eller afvigelser fra standardbehandling.

## 4. Statistiske overvejelser

### Powerberegning

En studiepopulation på 175 personer (32 + 3 i hver gruppe da vi regner med at nogle af deltagerne vil falde fra) vil give studiet 80% styrke til at detektere en forskel i mitokondriefunktionen på ca.

25 % mellem kontroller og de forskellige grupper baseret på en 2-sidet alfa-test med 0,05 signifikansniveau.

## 5. Forsøgspersonerne

### *Inklusionskriterier*

- Diagnosticeret med primær åbenvinklet glaukom, ADOA eller LHON
- Alder  $\geq 50$  år.
- Ikke-ryger.
  
- Diagnostiske kriterier for glaukom
  - Åben kammervinkel ved gonioskopi.
  - Glaukomatøs ekskavation af synsnerven.
  - Karakteristisk synsfeltsudfald ved perimetri.
  
- Diagnostiske kriterier for HTG
  - Ubehandlet intraokulært tryk (IOP) over 24 mmHg
  
- Diagnostiske kriterier for NTG
  - Ubehandlet intraokulært tryk (IOP) under 21 mmHg
  
- Diagnostiske kriterier for OHT
  - Ubehandlet intraokulært tryk (IOP) over 24 mmHg
  - Uden glaukomatøs ekskavation af synsnerven
  - Uden karakteristisk synsfeltsudfald ved perimetri
  
- Diagnostiske kriterier for ADOA
  - Patienter med ADOA genmutation primært i genet OPA1
  - Patienter ekskluderes ved systemiske eller okulære lidelser der efter den studieansvarlige læges vurdering vil kunne påvirke undersøgelsesresultatet
  
- Diagnostiske kriterier for LHON
  - Karakteristisk sygehistorie, som beskrevet ovenfor
  - Gentest med mutation i LHON specifikke gener
  
- Kontrolpersoner skal have en normal øjenundersøgelse uden retinale sygdomme. Grå stær og øjensygdomme uden indflydelse på nethinden eller synsnerven accepteres. Kontrolpersonerne skal have et intakt synsfelt uden udfald forenelig med glaukom, ADOA eller LHON. Øvrige inklusions- og eksklusionskriterier gælder også for kontrolpersoner.

### *Eksklusionskriterier*

Forsøgspersoner, der opfylder et eller flere af følgende kriterier, kan ikke inkluderes i forsøget:



- Anamnese inkluderende okulært traume eller anden okulær sygdomsmanifestation end glaukom, som påvirker synsnerven.
- Personer med betydende systemiske sygdomme fx hypertension, hjertesvigt, hyperkolesterolæmi, diabetes mellitus, tidligere cerebralt infarkt eller blødning, samt autoimmune sygdomme. Mild grad af velkontrolleret hypertension, hyperkolesterolæmi og autoimmune sygdomme kan accepteres.
- Personer med hjerte- eller lungesygdomme
- Personer med allergi overfor indholdsstofferne i medicinen der gives under forsøget
- Personer der tidligere har været i behandling med lægemidler der påvirker øjets tryk.
- Forsøgspersoner, der ikke kan samarbejde til undersøgelse.

## 6. Risici, bivirkninger og ulemper på kort og langsig

Øjendråberne der anvendes til udvidelse af pupillen anvendes ved rutinemæssige øjenundersøgelser uden de store bivirkninger eller gener. I få tilfælde kan brugen af dråberne føre til en akut forværring af særligt snævervinklet glaukom, men da inklusionskriterierne for individerne, som rekrutteres i dette projekt, består af at de skal have åbne kammervinkler, dvs. åbenvinklet glaukom, forudser vi ikke nogen udfordringer. Såfremt individerne mod al forventning skulle få gener, gøres der opmærksom på at undersøgelserne foretages i oftalmologisk regi, således at der vil være assistance og løsning på problemet. Drypning med Mydriacyl<sup>®</sup> 1 % (indholdsstof: Tropicamid), er forbundet med følgende potentielle bivirkninger:

- Sløret syn og akkomodationsbesvær
- Fotofobi
- Øjenirritation
- Takykardi
- Hallucinationer og konfusion

Billedtagning af fundus og OCT er ikke forbundet med risici eller ubehag.

Hudbiopsien er typisk en mindre indgriben og er ikke forbundet med større risici eller komplikationer. Blodprøvetagning er ligeledes en mindre indgriben og er heller ikke forbundet med større risici eller komplikationer.

Fælles risiko for hudbiopsi og blodprøver kan omfatte:

- Omfattende blødning
- Infektion af huden
- Forbigående smerter

Urinprøvetagning er ikke forbundet med risici.

Forsøgspersonen er under samtlige undersøgelser under nøje observation, og i tilfælde af uacceptabel smerte eller andre komplikationer vil undersøgelsen blive afbrudt og hudbiopsien ikke taget. Herefter ekskluderes forsøgspersonen fra forsøget og meddeles årsagen hertil. Der er ingen kendte omstændigheder, der betyder, at undersøgelsen og hudbiopsien som helhed vil skulle

afbrydes. Alvorlige utilsigtede hændelser relateret til forsøget indberettes til den videnskabetiske komité.

Den overordnede vurdering er, at bivirkninger og risici ved deltagelse i forsøget er minimale. Således forventes forsøgsdeltagelse ikke at indebære yderligere gener for forsøgspersonen end beskrevet ovenfor.

## 7. Forskningsbiobank

Til nærværende projekt oprettes en forskningsbiobank. Forskningsbiobanken har til formål at opbevare hudbiopsier (4°C) og fibroblastkulturer (-80°C) inklusiv de re-programmerede fibroblastkulturer (iPSCer) samt differentierede RGCer og gliaceller ved -80°C med formålet at modellere sygdom i en petriskål for at undersøge årsagsgivende faktorer samt afprøvning af potentielle behandlinger.

Fra en perifer vene udtages 4 x 10 mL blod til isafkølede EDTA-glas, 1 x 6 mL blod heparin-glas samt 1 x 6 mL til tørglas. Dette vil blive opbevaret ved -80°C med henblik på fremtidige analyser baseret på nye hypoteser i forbindelse med nærværende projekt. Der vil selvfølgelig til dette formål indhentes godkendelse fra etisk komité og indhentes samtykke fra individerne fra dette projekt.

En del af analyserne foregår i udlandet, hvortil der vil blive sendt biologisk materiale i form af serum (Volumen: 100-600 µl; Sted: Frankrig, Norge, Tyskland), celleekstrakter (Volumen: ukendt mængde, da det er dødt biologisk materiale; Sted: Indien, Frankrig og Australien, Norge) og eventuelle prøverester destrueres eller returneres til Danmark. Der vil ikke blive overført personoplysninger til disse lande. Databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven overholdes fortsat.

Forskningsbiobanken ophører efter endt projekt. Dette sker senest ved projektets afslutning 31. december 2025. Herefter destrueres overskydende materiale.

Alle prøver opbevares på Københavns Universitet svarende til de involverede parter laboratorier.

## 8. Oplysninger fra patientjournaler

Elektroniske patientjournaler anvendes for at tjekke, korrektheden af de medicinske interviews, fra de rekrutterede individer, som har givet deres samtykke til deltagelse.

Oplysninger der hentes fra patientjournalerne med henblik på den kliniske karakterisering af de rekrutterede er:

- Øjentryk
- Visus
- Refraktion
- Perimetri
- OCT

- Fundusfoto

## 9. Behandling af personoplysninger i projektet

Deltageres navn vil aldrig blive benyttet i artikler eller ved foredrag. Oplysninger, der kan identificere en undersøgelsesdeltager, vil i overensstemmelse med databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven være strengt fortrolige og ikke tilgængelige for andre end de personer, der arbejder på projektet. Den underskrevne samtykkeerklæring vil blive opbevaret i et aflåst arkiv. Indtastede data med personoplysninger (navn eller cpr.nr.) vil udelukkende findes på en password-beskyttet region hovedstaden computer, i et låst drev kun tilgængeligt for investigatorene, og i samarbejdet mellem de forskellige projektdeltagere vil personoplysninger være anonymiserede.

## 10. Økonomi

Projektet er startet på initiativ af investigatorene og er et samarbejde mellem Københavns Universitet og øjenafdelingen Rigshospitalet-Glostrup. Ingen forskere eller personale får honorar for at lave undersøgelser, og har ingen økonomiske interesser i gennemførelsen af projektet. De involverede projektledere er enten i klinisk funktion med forskningsforpligtelse eller ansat fuldt eller delvist til forskning.

Al støtte til projektet er opnået. Udbetalingen er foregået gennem Københavns Universitet. Forskerne har ingen konfliktinteresser forbundet med udbetaler.

Støttemodtager:	Drift	Løn
Miriam Kolko	Lions Pris: 100.000 DKK	
Rupali Vohra	Jorcks fond forskningspris: 300.000 DKK Læge Sofus Carl Emil Friis og Hustru Olga Doris Friis' Legat: 372.154 DKK	BRIDGE Translational Excellence Programme ved Københavns universitet

## 11. Vederlag

Der udbetales intet vederlag eller økonomisk støtte til forsøgspersonerne.

## 12. Rekruttering af forsøgspersoner og informeret samtykke

Potentielle forsøgspersoner identificeres på baggrund af planlagte ambulante besøg fra oftalmologisk regi, enten fra privat praksis eller hospitalsafdeling, hvor vi er i tæt dialog med kollegaer, som formår at identificere relevante individer ud fra de nævnte inklusionskriterier. Ved dette besøg informeres individet om mulighed for at blive kontaktet telefonisk af de involverede investigatore i projektet. Alle forsøgspersoner informeres mundtligt (telefonisk) og

skriftligt (brev eller E-mail) om forsøgets baggrund, formål, metode samt fordele og ulemper. Endvidere underrettes forsøgspersonen om, at alle personoplysninger håndteres fortroligt. Rekrutteringen af forsøgspersoner sker uden anvendelse af værdiladede vendinger.

Forsøgspersonen informeres om muligheden for at have en bisidder med under informationssamtalen. Informationssamtalen finder sted i et lukket rum uden forstyrrelser og afbrydelser. Betænkningstiden mellem mundtlig og skriftlig deltagerinformation og selve samtykke vil være minimum 48 timer. Endvidere informeres forsøgspersonen om, at det er frivilligt at deltage, samt at han/hun til enhver tid kan trække sig fra forsøget. Forsøgspersonen underrettes ligeledes om, at en investigator kan trække personen ud af forsøget, såfremt investigator skønner dette nødvendigt. Under samtalen udleveres skriftligt materiale om forsøget samt information om 'Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt'.

Samtykkeerklæringen til forsøgsdeltagelse underskrives senest på første forsøgsdag.

Endvidere informeres patienten om, at deltagelse i forsøget giver samtykke til at hente sygdomsinformation i deres patientjournal.

### **13. Offentliggørelse af resultater**

Forsøgsresultater, såvel positive, negative som inkonklusive vil blive publiceret i form af en eller flere artikler i anerkendte videnskabelige tidsskrifter. Såfremt det ikke er muligt at offentliggøre resultaterne i et tidsskrift vil der ske en offentliggørelse på anden måde.

### **14. Overvejelser om forsøget som helhed/etiske overvejelser**

Nærværende projekt er meldt til datatilsynet, hvorfra der afventes svar.

Alle forsøgspersoner rekrutteres frivilligt og deres autonomi, integritet og værdighed respekteres. Forsøgsdeltagelse forudsætter mundtligt og skriftligt samtykke. Forsøgspersoner kan til enhver tid trække sig fra forsøget. Alle forsøgspersoner har adgang til egne informationer inden for rammerne af det planlagte forsøg.

Under forsøget kan såvel blodprøvetagning som hudbiopsi medføre forbigående ubehag. De gener, der måtte forekomme efterfølgende, vil være kortvarige og minimeret ved påsætning af plaster over såvel indstiksstedet for blodprøvetagning som over biopsistedet. Efter indgrebet vil hudbiopsien blive dyrket som fibroblaster i et laboratorium på Københavns Universitet. De dyrkede fibroblaster vil blive udsat for forskellige behandlinger, som styrker mitokondriefunktionen. Udvalgte kulturer (5x2, jf. forsøgsprotokollen) vil blive re-programmeret til inducerbare pluripotente stamceller med efterfølgende differentiering til retinale gangliaceller og gliaceller, som vil blive behandlet svarende til fibroblastkulturerne.

Serumprøverne vil blive opbevaret ved -80 grader. Disse vil blive brugt til at måle på

energimetabolitter i de forskellige forsøgsgrupper ved metoder som ELISA og HPLC.

Urinprøverne vil på samme måde som fibroblastkulturerne blive brugt til at dyrke celler. I denne sammenhæng vil der blive dyrket epitelceller, som potentielt kan erstatte fibroblastkulturerne. Denne metode er dog ikke implementeret i vores laboratorie, hvorfor vi som udgangspunkt vil bruge hudbiopsier og fibroblastkulturer.

Deltagelse i forsøget vil ikke medføre nogen helbredsmæssig eller økonomisk fordel for forsøgspersonen, men deltagelsen kan forventes at bidrage til at bane vejen til fremtidige personaliserede behandlinger til forebyggelse af glaukomatøs neurodegeneration samt synstab på grund ADOA og LHON.

På tros af titlen "På vej mod personlig medicin for glaukom: Vurdering af individuel modtagelighed overfor behandlinger, som øger mitokondriefunktionen" gøres der opmærksom på at der ikke laves genomanalyse.

Forsøget udføres i overensstemmelse med principperne i Helsinki-deklarationen og igangsættes ikke, før protokollen er godkendt af den regionale videnskabsetiske komité. Investigator vil desuden informere den videnskabsetiske komité om ændringer i protokollen.

Statistik udføres i et anerkendt statistikprogram. Såfremt det er nødvendigt søges hjælp fra en statistiker.

Respekten for forsøgspersonernes fysiske og mentale integritet samt privatlivets fred sikres.

Projektet gennemføres i overensstemmelse med gældende regler for kliniske forsøg, der omfatter mennesker vedrørende kvalitetskontrol og kvalitetsstyring. Projektet følger retningslinjerne for *Good Clinical Practice*. Alle oplysninger behandles fortroligt og ved indberetning af forsøgresultater er forsøgsparticipanterne anonymiseret.

Undersøgerne er underlagt tavshedspligt og er ansvarlige for håndtering og arkivering af data efter gældende regler, herunder databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven. Indsamlede data i form af dataark, forsøgsjournaler samt underskrevne informerede samtykkeerklæringer er kun tilgængelige for inspektion af autoriserede repræsentanter fra relevante myndigheder.

## Uddannelse

Koordinerende investigator sikrer, at det involverede personale er passende uddannet og instrueret, samt at de har de fornødne oplysninger og udstyr til udførelse af forsøget.

## 15. Oplysninger om erstatningsordning

For forsøgspersoner på Rigshospitalet er gældende, at med hensyn til enhver skade, forårsaget direkte eller indirekte af undersøgelsen i dette kliniske forsøg, påtager Rigshospitalets afdelinger sig det lovmæssige ansvar på investigator og dennes medarbejders vegne. Forsøgspersoner er i tilfælde af skade eller død uden sammenhæng med forsøgets gennemførelse forsikret af

hospitalets forsikring.

Forsøgsansvarlige investigatorer:	Miriam Kolko, Overlæge/Professor MSO, PhD.
Vejledende investigator:	Kristine Freude, Lektor
Koordinerende investigatorer:	Miriam Kolko, Overlæge/Professor MSO, PhD. Mia Langbøl, Cand.Scient., PhD-studerende Sarkis Saruhanian, Stud.Med. Rupali Vohra, læge, Post.doc Michael Larsen, Overlæge/ Klinisk Professor



## Kontaktoplysninger

### *Forsøgsansvarlige investigator:*

Miriam Kolko, Overlæge/Professor MSO, PhD.  
Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi  
Øjenafdelingen, Rigshospitalet-Glostrup  
Universitetsparken 2, 2100 KBH Ø/Valdemar Hansensvej 1-23, 2600 Glostrup  
E-mail: [miriamk@sund.ku.dk](mailto:miriamk@sund.ku.dk)  
Mobil: +45 29 80 76 67

### *Vejledende investigatorer:*

Kristine Freude, lektor, PhD  
Institut for Veterinær- og Husdyrvidenskab  
Grønnegårdsvej 7, 1870 Frederiksberg C, 1-04  
E-mail: [kkf@sund.ku.dk](mailto:kkf@sund.ku.dk)  
Mobil: +45 25 57 22 61

### *Koordinerende investigatorer:*

Rupali Vohra, MD, Post.doc  
Institut for Veterinær- og Husdyrvidenskab  
Grønnegårdsvej 7  
1870 Frederiksberg C  
E-mail: [rvohra@sund.ku.dk](mailto:rvohra@sund.ku.dk)  
Mobil: +45 20 25 74 98

Sarkis Saruhanian  
Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi  
Universitetsparken 2  
2100 København Ø  
E-mail: [svh416@alumni.ku.dk](mailto:svh416@alumni.ku.dk)  
Mobil: +45 29 17 08 54

Mia Langbøl, PhD-studerende  
Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi  
Universitetsparken 2  
2100 København Ø  
E-mail: [mia.langboel@gmail.com](mailto:mia.langboel@gmail.com)  
Mobil: +45 30 50 26 67

Kyrylo Fotesko  
Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi  
Universitetsparken 2  
2100 København Ø  
E-mail: [jvq864@alumni.ku.dk](mailto:jvq864@alumni.ku.dk)  
Tlf: +45 93 91 43 14

Michael Larsen, Overlæge/ klinisk professor  
Rigshospitalet – Hovedortocenter – Glostrup  
E-mail: [miclar01@regionh.dk](mailto:miclar01@regionh.dk)  
Tlf: +45 38 63 44 46

## Protokolresume – Bilag 3

### 1. Projekt titel:

På vej mod personlig medicin for glaukom: Vurdering af individuel modtagelighed overfor behandlinger, som øger mitokondriefunktionen

### 2. Forsøgsansvarlig

**Forsøgsansvarlige  
investigatorer:** Miriam Kolko, Overlæge/Professor MSO, PhD.

**Vejledende investigatorer:** Kristine Freude, Lektor

**Koordinerende investigatorer:** Miriam Kolko, Overlæge/Professor MSO, PhD.

Mia Langbøl, PhD-studerende

Sarkis Saruhanian, Stud. Med

Rupali Vohra, læge, Post.doc

Michael Larsen, Overlæge/ Professor

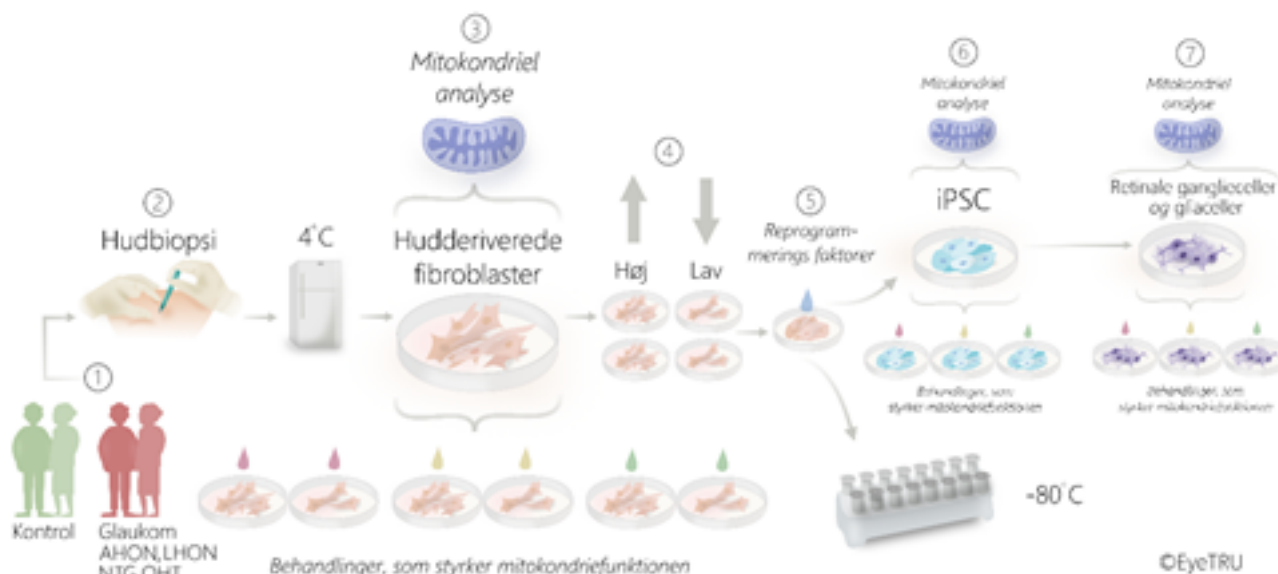
### Forsøgssted:

Øjenafdelingen, Rigshospitalet-Glostrup  
Institut for Lægemedicinsk og Farmakologi, Københavns Universitet.  
Institut for Veterinær- og Husdyrvidenskab, Københavns Universitet

### 3. Formål

Ved hjælp af hudbiopsier og dertilhørende cellekulturer (fibroblastkulturer), serum og urinprøver fra klinisk velkarakteriserede patienter med glaukom, patienter med arvelige optikus neuropatier (ADOA og LHON) sammenlignet med alderssvarende kontrolpersoner vil vi undersøge, om der er en generelt nedsat mitokondriefunktion hos patienter med glaukom. Patienter med ADOA og LHON vil være positive kontroller for en veldefineret gruppe af individer med lokaliseret mitokondriedysfunktion. Herudover vil vi afprøve behandlinger, der styrker mitokondriefunktionen på fibroblastkulturerne. Udvalgte fibroblastkulturer fra patienter med glaukom, ADOA og LHON vil blive re-programmeret til inducerbare pluripotente stamceller (iPSCer) og differentieret til retinale ganglieceller og deres naboliggende støtteceller (gliaceller). Der gøres opmærksom på at disse modelsystemer udelukkende benyttes som model for undersøgelse af forskelle mellem sygdomsgrupper og kontroller samt som cellemodelsystem til afprøvning af mulige behandlinger. Dermed bruges stamcellerne IKKE i terapeutisk øjemed. Med vores afprøvninger er vores forventning, at vi kan afgøre i hvor høj grad behandlingen har effekt hos de enkelte patienter ved at bruge deres cellekulturer som surrogatmål for hvad der finder sted inden i nethinden og synsnervecellerne på det enkelte individ.

Studiet kan bane vejen for personlige behandlinger til forebyggelse af glaukomatøs neurodegeneration, samt synshandicap hos patienter med arvelige optikus neuropatier.



Oversigt over metode. 1. Klinisk velkarakteriserede glaukompatienter, ADOA, LHON, OHT og kontrol testpersoner vil gennemgå hudbiopsier (2). 3. Fibroblastkulturer vil blive dyrket fra hudbiopsierne og behandlet med mitokondriestyrkende stoffer. 4. Fibroblastkulturer fra responder og non-responder glaukompatienter vil blive omprogrammeret (5) til inducerbare pluripotente stamceller (iPSC) (6) og behandlet som i (3). 7. I sidste ende bliver iPSC differentieret til retinale ganglieceller (7) og behandlet som i (3).

#### 4. Forsøgsdesign:

Undersøgelserne gennemføres over to dage og vil samlet tage ca. 2 timer.

Der vil blive spurgt om tidligere sygdomme og medicinsk behandling og kvinder vil blive udspurgt om graviditet og amning.

Forsøgspersonen vil få foretaget en spaltelampeundersøgelse, og en øjentryksmåling.

Der vil blive lavet en funktionsundersøgelse med refraktion, visus, perimetri og kontrastsyn.

Forsøgspersonen vil blive dryppet med pupiludvidende dråber, Mydriacyl 1%

Der ventes i 10 min, hvorefter der vil blive taget billeder af nethinden med funduskamera.

Herudover vil der blive lavet en Optical Coherence Tomography (OCT) skanning af nethinden og synsnerven.

Fra en perifer vene udtages 4 x 10 mL blod til isafkølede EDTA-glas, 1 x 6 mL blod heparin-glas samt 1 x 6 mL til tørglas. Patienten skal være fastende fra dagen inden.

Der vil blive udleveret en kolbe, som forsøgspersonen kan afgive en urinprøve i (100 ml midtstrømsurin).

Der vil blive taget en hudbiopsi. Huden vil blive sprittet af mindst to gange, hvorefter der vil blive anlagt lokalanæstesi med lidocain.

En 0,5 mm stanse på hver arm vil blive placeret vinkelret på huden, og en hudbiopsi vil blive udtaget gennem dermis med roterende bevægelser og et let tryk. Stansen vil forsigtigt blive trukket op i en vinkel på 45 grader. Biopsien vil endeligt blive frigivet fra stansen ned i et 5 ml sterilt vævsmedium (stuetemperatur) påført patientidentifikation.

Såret vil blive komprimeret med gaze og lukket med Steri-Strips anbragt parallelt. Endeligt vil et plaster blive påsat.

Hudbiopsierne vil blive dyrket i primære fibroblastmedier snarest efter prøvetagning. Indtil dyrkning vil biopsierne blive opbevaret i køleskab.

## 5. Forskningsbiobank

Fra en perifer vene udtages 4 x 10 mL blod til isafkølede EDTA-glas, 1 x 6 mL blod heparin-glas samt 1 x 6 mL til tørglas. Dette vil blive opbevaret ved -80°C med henblik på fremtidige analyser baseret på nye hypoteser i forbindelse med nærværende projekt. Der vil selvfølgelig til dette formål indhentes godkendelse fra etisk komité og indhentes samtykke fra individerne fra dette projekt.

En del af analyserne foregår i Indien, Frankrig, Norge, Tyskland og Australien, hvortil prøverne sendes til analyse, og eventuelle prøverester destrueres eller returneres til Danmark.

Forskningsbiobanken ophører efter endt projekt. Dette sker senest ved projektets afslutning 31. december 2025. Herefter destrueres overskydende materiale.

Alle prøver opbevares på Københavns Universitet svarende til de involverede parter laboratorier.

## 4. Forsøgspersonerne

### *Inklusionskriterier*

- Diagnosticeret med primer åbenvinklet glaukom, ADOA eller LHON
- Alder  $\geq 50$  år.
- Ikke-ryger.
- Diagnostiske kriterier for glaukom
  - Åben kammervinkel ved gonioskopi.
  - Glaukomatøs ekskavation af synsnerven.
  - Karakteristisk synsfeltsudfald ved perimetri.
- Diagnostiske kriterier for HTG
  - Ubehandlet intraokulært tryk (IOP) over 24 mmHg
- Diagnostiske kriterier for NTG
  - Ubehandlet intraokulært tryk (IOP) under 21 mmHg
- Diagnostiske kriterier for OHT
  - Ubehandlet intraokulært tryk (IOP) over 24 mmHg
  - Uden glaukomatøs ekskavation af synsnerven
  - Uden karakteristisk synsfeltsudfald ved perimetri

- Diagnostiske kriterier for ADOA
  - Patienter med ADOA gen mutation primært i genet OPA1
  - Patienter ekskluderes ved systemiske eller okulære lidelser der efter den studieansvarlige læges vurdering vil kunne påvirke undersøgelsesresultatet
- Diagnostiske kriterier for LHON
  - Karakteristisk sygehistorie, som beskrevet ovenfor
  - Gentest med mutation i LHON specifikke gener
- Kontrolpersoner skal have en normal øjenundersøgelse uden retinale sygdomme. Grå stær og øjensygdomme uden indflydelse på nethinden eller synsnerven accepteres. Kontrolpersonerne skal have et intakt synsfelt uden udfald forenelig med glaukom, ADOA eller LHON. Øvrige inklusions- og eksklusionskriterier gælder også for kontrolpersoner.

### ***Eksklusionskriterier***

Forsøgspersoner, der opfylder et eller flere af følgende kriterier, kan ikke inkluderes i forsøget:

- Anamnese inkluderende okulært traume eller anden okulær sygdomsmanifestation end glaukom, som påvirker synsnerven.
- Personer med betydende systemiske sygdomme fx hypertension, hjertesvigt, hyperkolesterolæmi, diabetes mellitus, tidligere cerebralt infarkt eller blødning, samt autoimmune sygdomme. Mild grad af velkontrolleret hypertension, hyperkolesterolæmi og autoimmune sygdomme kan accepteres.
- Personer med hjerte- eller lungesygdomme
- Personer med allergi overfor indholdsstofferne i medicinen der gives under forsøget
- Personer der tidligere har været i behandling med lægemidler der påvirker øjets tryk.
- Forsøgspersoner, der ikke kan samarbejde til undersøgelse.

## **6. Bivirkninger, risici og ulemper**

Øjendråberne der anvendes til udvidelse af pupillen anvendes ved rutinemæssige øjenundersøgelser. Drypning med Mydriacyl® 1 % (indholdsstof: Tropicamid), er forbundet med følgende potentielle bivirkninger:

- Sløret syn og akkomodationsbesvær
- Fotofobi
- Øjenirritation
- Takykardi
- Hallucinationer og konfusion

Billedtagning af fundus og OCT er ikke forbundet med risici eller ubehag.

Hudbiopsien er typisk en mindre indgriben og er ikke forbundet med større risici eller komplikationer. Blodprøvetagning er ligeledes en mindre indgriben og er heller ikke forbundet med større risici eller komplikationer.



Fælles risiko for hudbiopsi og blodprøver kan omfatte:

- Omfattende blødning
- Infektion af huden
- Forbigående smerter

Urinprøvetagning er ikke forbundet med risici.

Forsøgspersonen er under samtlige undersøgelser under nøje observation, og i tilfælde af uacceptabel smerte eller andre komplikationer vil undersøgelsen blive afbrudt og hudbiopsien ikke taget. Herefter ekskluderes forsøgspersonen fra forsøget og meddeles årsagen hertil. Der er ingen kendte omstændigheder, der betyder, at undersøgelsen og hudbiopsien som helhed vil skulle afbrydes. Alvorlige utilsigtede hændelser relateret til forsøget indberettes til den videnskabetiske komité.

Den overordnede vurdering er, at bivirkninger og risici ved deltagelse i forsøget er minimale. Således forventes forsøgsdeltagelse ikke at indebære yderligere gener for forsøgspersonen end beskrevet ovenfor.

## 7. Økonomi

Projektet er startet på initiativ af investigatorerne og er et samarbejde mellem Københavns Universitet og øjenafdelingen Rigshospitalet-Glostrup. Ingen forskere eller personale får honorar for at lave undersøgelser, og har ingen økonomiske interesser i gennemførelsen af projektet. De involverede projektledere er enten i klinisk funktion med forskningsforpligtelse eller ansat som fuldt eller delvis til forskning.

Al støtte til projektet er opnået. Udbetalingen er foregået gennem Københavns Universitet. Forskerne har ingen konfliktinteresser forbundet med udbetaler.

Støttemodtager:	Drift	Løn
Miriam Kolko	Lions Pris: 100.000 DKK	
Rupali Vohra	Jorcks fond forskningspris: 300.000 DKK Læge Sofus Carl Emil Friis og Hustru Olga Doris Friis' Legat: 372.154 DKK	BRIDGE Translational Excellence Programme ved Københavns universitet

## 8. Rekruttering af forsøgspersoner og informeret samtykke

Alle forsøgspersoner informeres skriftligt og mundtligt om forsøgets baggrund, formål, metode samt fordele og ulemper. Endvidere underrettes forsøgspersonen om, at alle personoplysninger håndteres fortroligt.

Første kontakt til forsøgspersonen finder sted i oftalmologisk regi eller via elektronisk og telefonisk kontakt til patienter fra oftalmologisk regi, enten fra privat praksis eller hospitalsafdeling. Rekrutteringen af forsøgspersoner sker uden anvendelse af værdiladede vendinger.

Forsøgspersonen informeres om muligheden for at have en bisidder med under informationssamtalen. Informationssamtalen finder sted i et lukket rum uden forstyrrelser og afbrydelser. Betænkningstiden mellem mundtlig og skriftlig samtykke vil være minimum 48 timer. Endvidere informeres forsøgspersonen om, at det er frivilligt at deltage, samt at han/hun til enhver tid kan trække sig fra forsøget. Forsøgspersonen underrettes ligeledes om, at investigator kan trække personen ud af forsøget, såfremt investigator skønner dette nødvendigt. Under samtalen udleveres skriftligt materiale om forsøget samt information om 'Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt'.

Samtykkeerklæringen til forsøgsdeltagelse underskrives senest på første forsøgsdag.

Endvidere informeres patienten om, at deltagelse i forsøget giver samtykke til at hente sygdomsinformation i deres patientjournal.

## **9. Offentliggørelse af resultater.**

Forsøgsresultater, såvel positive, negative som inkonklusive vil blive publiceret i form af en eller flere artikler i anerkendte videnskabelige tidsskrifter. Såfremt det ikke er muligt at offentliggøre resultaterne i et tidsskrift vil der ske en offentliggørelse på anden måde.

## **10. Overvejelser af forsøget som helhed/Etiske overvejelser**

Alle forsøgspersoner rekrutteres frivilligt og deres autonomi, integritet og værdighed respekteres. Forsøgsdeltagelse forudsætter mundtligt og skriftligt samtykke. Forsøgspersoner kan til enhver tid trække sig fra forsøget. Alle forsøgspersoner har adgang til egne informationer inden for rammerne af det planlagte forsøg.

Forsøgspersonerne anonymiseres ved tildelingen af et personligt identifikationsnummer. Under forsøget kan såvel blodprøvetagning som hudbiopsi medføre forbigående ubehag. De gener, der måtte forekomme efterfølgende, vil blive være kortvarige og minimeret ved påsætning af plaster over såvel indstiksstedet for blodprøvetagning som over biopsistedet. Efter indgrebet vil hudbiopsien blive dyrket som fibroblaster i et laboratorium på Københavns Universitet. De dyrkede fibroblaster vil blive udsat for forskellige behandlinger, som styrker mitokondriefunktionen.

Udvalgte kulturer (5x2, jf. forsøgsprotokollen) vil blive re-programmeret til inducerbare pluripotente stamceller med efterfølgende differentiering til retinale ganglieceller og gliaceller, som vil blive behandlet svarende til fibroblastkulturerne.

Serumprøverne vil blive opbevaret ved –80 grader. Disse vil blive brugt til at måle på energimetabolitter i de forskellige forsøgsgrupper ved metoder som ELISA og HPLC.

Urinprøverne vil på samme måde som fibroblastkulturerne blive brugt til at dyrke celler. I denne sammenhæng vil der blive dyrket epitelceller, som potentielt kan erstatte fibroblastkulturerne. Denne metode er dog ikke implementeret i vores laboratorie, hvorfor vi som udgangspunkt vil bruge hudbiopsier og fibroblastkulturer.

Deltagelse i forsøget vil ikke medføre nogen helbredsmæssig eller økonomisk fordel for forsøgspersonen, men deltagelsen kan forventes at bidrage til individualiserede behandlinger til forebyggelse af glaukomatøs neurodegeneration samt synstab på grund ADOA og LHON.

På tros af titlen "På vej mod personlig medicin for glaukom: Vurdering af individuel modtagelighed overfor behandlinger, som øger mitokondriefunktionen" gøres der opmærksom på at der ikke laves genomanalyse.

Forsøget udføres i overensstemmelse med principperne i Helsinki-deklarationen og igangsættes ikke, før protokollen er godkendt af den regionale videnskabsetiske komité. Investigator vil desuden informere den videnskabsetiske komité om ændringer i protokollen.

## Skriftlig deltagerinformation – Bilag 4

### Projekt titel

På vej mod personlig medicin for glaukom: Vurdering af individuel modtagelighed overfor behandlinger, som øger mitokondriefunktionen

### Kære forsøgsdeltager,

Vi vil hermed spørge, om du har lyst til at deltage i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt.

Projektet forsøger at undersøge, hvorvidt man ved hjælp af en hudbiopsi, blodprøve og urinprøve kan afgøre, om den enkelte patient med glaukom (grøn stær), Autosomal Dominant Opticus Atrofi (ADOA), samt patienter med en mitokondriemutation i det mitokondrielle DNA, patienter med Lebers Hereditære Optikus Neuropati vil få gavn af nye behandlinger, som styrker energistofskiftet. Mitokondrierne er cellernes energikræftværker, og såfremt disse ikke fungerer optimalt, vil cellerne ikke kunne producere tilstrækkelig energi til at varetage cellernes funktioner. Øjet er et af de mest energikrævende væv i kroppen, og konsekvenserne af en påvirket mitokondriefunktion, vil derfor muligvis forstærkes i øjet og give synstruende symptomer, såsom tab af synsnervecellerne. Tab af synsnerveceller er fælles for samtlige af de nævnte sygdomme, som ønskes undersøgt i dette projekt. Din hjælp vil dermed bidrage til at bane vejen for afprøvning af mulige fremtidige behandlinger i et patientnært system. Derfor søger vi patienter med disse sygdomme, såvel som raske kontrolpersoner.

Før du beslutter dig, skal du være helt klar over, hvad forskningsprojektet handler om, samt hvorfor vi udfører projektet. Vi vil derfor bede dig læse denne deltagerinformation grundigt.

### Formål betydning og rækkevidde

Formålet med nærværende forsøg er:

Glaukom er en multifaktoriel sygdom, som er vanskelig at behandle tilfredsstillende, hvilket især skyldes, at vi ikke ved nok om, hvad der mere specifikt sker i synsnervecellerne hverken når sygdommen starter eller under sygdomsforløbet.

Formålet med undersøgelsen er derfor at danne specifikke nervecellemodeller med henblik på fremstilling af behandling, der er skræddersyet de særlige forandringer, der ses i de enkelte cellemodeller.

Med den nuværende viden, ved man, at der ved glaukom forekommer forandringer i cellernes omsætningsprocesser. Det er forhåbningen, at man ved øget viden om disse mekanismer bedre kan forstå sygdommen og dermed bedre kan målrette og skræddersy behandlingen.

Vi vil derfor bruge helt nye teknikker til at måle disse forandringer i celler ved hjælp af analyser på stamceller, som vi danner ved omdannelse af hudceller samt målinger i blod og celler fra urin.

Mere specifikt er formålet:

- At undersøge, om patienter med glaukom har nedsat energistofskifte.
- At undersøge, om man ved hjælp af en hudbiopsi, blodprøve og urinprøve kan afgøre om den enkelte patient med glaukom, vil have gavn af behandlinger som styrker energistofskiftet.

Glaukom er en af de førende årsager til blindhed. Overordnet er glaukom kendetegnet ved tiltagende forringelse af synsevnen og dermed en nedsættelse af patientens livskvalitet. I folkemunde forbindes glaukom med forhøjet tryk i øjet. Øjentrykket er dog ikke årsagen til glaukom, men betragtes som den væsentligste risikofaktor for forværring af sygdommen. ***Den eneste tilgængelige behandling for glaukom er tryksænkende behandling. Denne stopper ikke sygdommen, men bremser i de fleste tilfælde hastigheden, hvormed sygdommen forværres. Alle former for glaukom karakteriseres ved et fortsat tab af synsnervens funktion.*** Det er anerkendt, at den egentlige årsag til glaukom fortsat er ukendt. Forskning har i den sammenhæng vist, at andre faktorer, bl.a. et nedsat energistofskifte, kan have betydning for udvikling af glaukom. Da årsagen er multifaktoriel vil energistofskiftet dog have mere betydning for udvikling og forværring af glaukom hos nogle patienter, mens andre vil have andre mere betydningsfulde risikofaktorer. Der er således et behov for at individualisere behandlingen af glaukom.

Arvelige synsnervesygdomme er sjældne, men giver ofte betydelige synsproblemer. Man ved, at energistofskiftet er nedsat hos patienter med de særlige synsnervesygdomme autosomal dominant opticus atrofi (ADOA) og Lebers hereditære opticus neuropati (LHON). I nærværende projekt ønsker vi at undersøge, om graden af nedsat energistofskifte er forskellig hos patienter med ADOA og LHON. Vi ønsker yderligere at undersøge, om nogle af de karakteristika, som findes i disse patienter kan genfindes hos patienter med den hyppigt forekommende synsnervesygdom, glaukom. Endeligt ønsker vi at afprøve behandlinger til bedring af energistofskiftet hos patienter med ADOA, LHON og glaukom.

I det nærværende forsøg vil vi således undersøge, om en simpel hudbiopsi, blodprøve og urinprøve kan afgøre, om den enkelte patient er følsom overfor behandlinger som styrker energistofskiftet. Forsøget vil på den måde kunne bane vejen til personificeret behandling og således målrette behandling til de patienter, som vil have gavn af denne, men samtidig undlade at behandle patienter, som ikke vil respondere på behandlingen. På den måde vil patienter, som ikke vil få gavn af behandlingen ikke blive udsat for mulige bivirkninger og ej heller belastes økonomisk med en uvirksom behandling.

### Din deltagelse i forsøget

Hvis du beslutter dig for at deltage i forskningsforsøget, skal du møde på **Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi, Københavns Universitet eller på Øjenafdelingen, Rigshospitalet-Glostrup**. Tidspunkt aftales forinden per telefon.

- Du vil få foretaget en øjenundersøgelse med synsfeltsundersøgelse. Herefter vil du få dryppet øjnene med en dråbe, som udvider pupillen.

- Du vil få fotograferet din øjenbaggrund og der vil blive lavet en skanning af din synsnerve og din nethinde (Optical Coherence Tomography, OCT)
- Der vil blive lagt lokalbedøvelse på hver af dine overarme, som bedøver huden. Herefter vil der blive taget to små hudbiopsier.
- Der vil blive taget en blodprøve.
- Du vil blive bedt om af at aflevere en urinprøve i en kolbe.
- Der vil blive påsat et plaster på overarmen og forsøgsdagen er slut.

Undersøgelserne gennemføres over to dage og vil samlet tage ca. 2 timer.

Ved deltagelse i forsøget giver du ved underskrift af samtykkeerklæringen samtykke til, at der indhentes oplysninger fra din øjenjournal angående eventuelle øjensygdomme.

Dette gøres for at sikre, at du lever op til kriterierne for forsøgspersonerne. Du giver samtidig samtykke til, at der videregives og behandles oplysninger om dine helbredsforhold, øvrige rent private forhold og andre fortrolige oplysninger i forbindelse med relevante myndigheds lovpligtige kontrol med forsøget. Materialet opbevares i en forskerbiobank i 5 år, med henblik på fremtidige analyser som der vil søges tilladelse og samtykke til. Efterfølgende vil materialet blive destrueret.

## **Bivirkninger, risici og ulemper**

### *Øjenundersøgelse:*

Øjenundersøgelsen er ikke forbundet med større risici eller komplikationer. Pupiludvidende dråber anvendes rutinemæssigt ved øjenundersøgelser uden de store bivirkninger eller gener. I få tilfælde kan brugen af dråberne føre til en akut forværring af særligt snævervinklet glaukom, men da inklusionskriterierne for individerne som rekrutteres i dette projekt, består af at de skal have åbne kammervinkler dvs. åbenvinklet glaukom forudser vi ikke nogen udfordringer. Øjendrypning med pupiludvidende dråber kan dog give anledning til midlertidige gener som sløret syn, blændingsgener, og øjenirritation. Der er beskrevet yderst sjældne tilfælde med midlertidig hjertebanken og forvirring efter øjendrypning med pupiludvidende dråber.

Såfremt individerne mod al forventning skulle få gener, gøres der opmærksom på at undersøgelserne foretages i oftalmologisk regi, således at der vil være assistance og løsning på problemet.

### *Blodprøve:*

Mængden af udtaget blod er ca. 52 ml eller svarende til under en tyvendedel af, hvad der udtages ved et besøg i blodbanken. Ved blodprøvetagning er der risiko for blå mærker og kortvarigt smerte eller ubehag.

### *Hudbiopsi:*

Hudbiopsien er typisk en mindre indgriben og er ikke forbundet med større risici eller komplikationer. Hudbiopsien medfører let smerte og ubehag samt eventuelt et ca. 0,5 cm langt ar. Smerten har karakter af 2-3 sekundærvarende niv i forbindelse med at lokalbedøvelsen bliver lagt. I sjældne tilfælde kan der opstå midlertidig blødning og meget sjældent kan der tilståde infektion af huden. Der kan også fremkomme smerter. Derudover kan blodprøvetagningen være



forbundet med forbigående ubehag og et blå mærke ved indstiksstedet.

Du er ved begge undersøgelserne under nøje observation, og i tilfælde af uacceptabel smerte eller andre komplikationer vil forsøget blive afbrudt. Din forsøgsdeltagelse vil herefter blive afbrudt, og du vil blive informeret om årsagen hertil. Ved deltagelse i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt kan der være uforudsigelige risici og belastninger. Alvorlige utilsigtede hændelser indberettes til den videnskabsetiske komité.

## **Behandling af Personoplysninger**

### *Rettigheder*

Deltagelse i undersøgelsen er frivilligt, og man kan til enhver tid uden at begrunde det afstå fra deltagelse i dele af undersøgelsen eller hele den videre undersøgelse. En beslutning om at stoppe i undersøgelsen vil ikke påvirke udredning eller behandling. Skulle vi under undersøgelsen opnå viden, der kunne påvirke deltagerens interesse/lyst til at medvirke i projektet, vil man straks blive informeret om det.

Sammen med denne Deltagerinformation får man udlevet informationen "Forsøgspersonernes rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt", der er skrevet af Den Nationale Videnskabsetiske komite.

### *Fortrolighed*

Deltagernes prøver opbevares i forskningsbiobank, mens projektet pågår (5 år). Dog foregår en del af analyserne i udlandet, hvortil der vil blive sendt biologisk materiale i form af serum (Volumen: 100-600 µl; Sted: Frankrig, Norge, Tyskland), celleekstrakter (Volumen: ukendt mængde, da det er dødt biologisk materiale; Sted: Indien, Frankrig og Australien, Norge) og eventuelle prøverester destrueres eller returneres til Danmark. Der vil ikke blive overført personoplysninger til disse lande. Databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven overholdes fortsat.

Prøvemateriale opbevares i en forskningsbiobank imens projektet pågår. De bruges ikke til andre projekter eller videregives til andre personer/institutioner end de her nævnte uden forudgående tilladelse fra Den Videnskabsetiske Komité, og samtykke fra forsøgspersonerne.

Prøverne vil efter endt projekt blive destrueret.

Den underskrevne samtykkeerklæring vil blive opbevaret i aflåst arkiv sammen med øvrige personlige data. Indtastede data med personoplysninger (navn eller cpr.nr.) vil udelukkende findes på en password-beskyttet computer bag sikker "firewall". Deltagernes blod og urinprøver kodes med bogstaver og nummer for at beskytte din identitet. Prøver opbevares i en fryser i et aflåst lokale eller en aflåst nitrogentank. Deltagernes navn vil, som nævnt tidligere, aldrig blive benyttet i publikationer eller præsentationer. Alle personlige oplysninger vil være strengt fortrolige i overensstemmelse med databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven inklusive tavshedspligten for læger. Alle resultater vil blive totalt anonymiseret 5 år efter undersøgelsens afslutning, således at personlige data herefter ikke længere vil være os i hænde.

Undersøgelsen er anmeldt til Datatilsynet.

## **Vederlag**

Der udbetales intet vederlag eller økonomisk støtte til forsøgspersonerne.

## Økonomi

Projektet er startet på initiativ af investigatorene og er et samarbejde mellem Københavns Universitet og øjenafdelingen Rigshospitalet-Glostrup. Ingen forskere eller personale får honorar for at lave undersøgelser, og har ingen økonomiske interesser i gennemførelsen af projektet. De involverede projektledere er enten i klinisk funktion med forskningsforpligtelse eller ansat fuldt eller delvist til forskning.

Al støtte til projektet er opnået. Udbetalingen er foregået gennem Københavns Universitet. Forskerne har ingen konfliktinteresser forbundet med udbetaler.

Støttemodtager:	Drift	Løn
Miriam Kolko	Lions Pris: 100.000 DKK	
Rupali Vohra	Jorcks fond forskningspris: 300.000 DKK Læge Sofus Carl Emil Friis og Hustru Olga Doris Friis' Legat: 372.154 DKK	BRIDGE Translational Excellence Programme ved Københavns universitet

## Før du beslutter dig

Det er frivilligt at deltage i forskningsprojektet. Deltagelse i projektet vil ikke medføre nogen helbredsmæssig eller økonomisk fordel for dig. Du kan på ethvert tidspunkt trække dig ud af projektet uden nærmere begrundelse. Alle dine oplysninger behandles fortroligt.

Du vil blive inviteret til en informationssamtale, hvor denne deltagerinformation vil blive uddybet. Du vil også have mulighed for at stille spørgsmål omkring projektet. Du er velkommen til at medbringe et familiemedlem eller en ven til samtalen. Hvis du beslutter dig for at deltage, vil vi bede dig underskrive en samtykkeerklæring. Det skal understreges, at du har ret til betænkningstid, før du beslutter dig.

## Yderligere information

Du opfordres til at læse det vedhæftede dokument 'Forsøgspersoners rettigheder i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt' og samtykkeerklæringen. Vi håber, at denne deltagerinformation har bidraget med tilstrækkelig information til, at du kan beslutte, om du vil deltage i projektet.

Hvis du vil vide mere om forskningsprojektet, er du meget velkommen til at kontakte undertegnede.

## Vi takker dig for din interesse i forskningsprojektet.

De bedste hilsener,

Miriam Kolko, Overlæge, Professor MSO  
Rigshospitalet-Glostrup,  
Valdemar Hansens vej 1-23  
2600 Glostrup  
E-mail: [miriamk@sund.ku.dk](mailto:miriamk@sund.ku.dk)  
Mobil: +45 29 80 76 67

eller

Rupali Vohra, MD, Post.doc  
Institut for Veterinær- og Husdyrvidenskab  
Grønnegårdsvej 7  
1870 Frederiksberg C  
E-mail: [rvohra@sund.ku.dk](mailto:rvohra@sund.ku.dk)  
Mobil: +45 20 25 74 98

eller

Sarkis Saruhanian  
Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi  
Universitetsparken 2  
2100 København Ø  
E-mail: [svh416@alumni.ku.dk](mailto:svh416@alumni.ku.dk)  
Mobil: +45 29 17 08 54

eller

Mia Langbøl, PhD-studerende  
Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi  
Universitetsparken 2  
2100 København Ø  
E-mail: [mia.langboel@gmail.com](mailto:mia.langboel@gmail.com)  
Mobil: +45 30 50 26 67

Eller

Kyrylo Fotesko  
Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi  
Universitetsparken 2  
2100 København Ø  
E-mail: [jvq864@alumni.ku.dk](mailto:jvq864@alumni.ku.dk)  
Tlf: +45 93 91 43 14

**(S4)**

**Informeret samtykke til deltagelse i et sundhedsvidenskabeligt forskningsprojekt.**

Forskningsprojektets titel: På vej mod personlig medicin for glaukom: Vurdering af individuel modtagelighed overfor behandlinger, som øger mitokondriefunktionen

**Erklæring fra forsøgspersonen:**

Jeg har fået skriftlig og mundtlig information og jeg ved nok om formål, metode, fordele og ulemper til at sige ja til at deltage.

Jeg ved, at det er frivilligt at deltage, og at jeg altid kan trække mit samtykke tilbage uden at miste mine nuværende eller fremtidige rettigheder til behandling.

Jeg giver samtykke til, at deltage i forskningsprojektet og til, at mit biologiske materiale udtages med henblik på opbevaring i en forskningsbiobank. Jeg har fået en kopi af dette samtykkeark samt en kopi af den skriftlige information om projektet til eget brug

Forsøgspersonens navn: \_\_\_\_\_

Dato: \_\_\_\_\_ Underskrift: \_\_\_\_\_

Hvis der kommer nye væsentlige helbredsoplysninger frem om dig i forskningsprojektet vil du blive informeret. Vil du **frabede** dig information om nye væsentlige helbredsoplysninger, som kommer frem i forskningsprojektet, bedes du markere her: \_\_\_\_\_ (sæt x)

Ønsker du at blive informeret om forskningsprojektets resultat samt eventuelle konsekvenser for dig?:

Ja \_\_\_\_\_ (sæt x)      Nej \_\_\_\_\_ (sæt x)

**Erklæring fra den, der afgiver information:**

Jeg erklærer, at forsøgspersonen har modtaget mundtlig og skriftlig information om forsøget.

Efter min overbevisning er der givet tilstrækkelig information til, at der kan træffes beslutning om deltagelse i forsøget.

Navnet på den, der har afgivet information: Miriam Kolko, Mia Langbøl, Rupali Vohra, Sarkis Saruhanian, Kyrylo Fotesko, Amalie Rives

Dato: \_\_\_\_\_ Underskrift: \_\_\_\_\_

Projektidentifikation:

## Bilag 9: Curriculum Vitae for forsøgsansvarlig investigator, Miriam Kolko

Autorisation ID	00SHN
Nationality / date of birth	Danish / 15.01.1972
Civil status	Married, 3 Children (maternity leaves: 19.08.98-28.03.99; 14.04.01-01.10.01; 20.04.03-01.11.03)
Languages spoken	Scandinavian languages, English, German, some Spanish
Languages written	Danish, English, some German
<b>Present Occupation</b>	Chief Physician, Rigshospitalet-Glostrup Associate Professor, Department of Drug Design and Pharmacology, UCPH
<b>University Positions</b>	
2019-ongoing	Professor, Department of Drug Design and Pharmacology, UCPH
2017-2019	Associate Professor, Department of Drug Design and Pharmacology, UCPH
2016-2017	Clinical Associate Professor, Zealand University Hospital (maternity cover) 2014-ongoing
2013 - April 2016	External Censor, University of Copenhagen
2006-2011	Associate Professor, UCPH (Funded by FSS; Clinician-Scientist Position)
2004	Senior Researcher, UCPH
2002-2003	Postdoctoral Fellow, Institute of Eye Pathology, UCPH
2000-2002	Postdoctoral Fellow, LSU Neuroscience Center and Department of Ophthalmology, US
1994-1996	PhD-student, Louisiana State University/ University of Copenhagen
	Fulbright Scholarship, LSU Neuroscience Center and Department of Ophthalmology, US
<b>Clinical Positions</b>	
2017-ongoing	Chief Physician, Rigshospitalet-Glostrup
2014-2017	Consultant, Director of Glaucoma, Zealand University Hospital, Roskilde
2011-2013	Glaucoma Fellow, Glostrup University Hospital, Glostrup
2010-2011	Senior Resident - Ophthalmology, Frederiksberg Hospital, Copenhagen
2009-2010	Resident - Ophthalmology, University Hospital, Rigshospitalet, Copenhagen
2006-2008	Resident - Ophthalmology, Glostrup University Hospital, Glostrup
2005-2006	Internship - Ophthalmology, Herlev Hospital, Copenhagen
2005	Internship - General practice of Medicine, Copenhagen
2004-2005	Internship - Medicine and Surgery, Gentofte Hospital, Copenhagen
2000	Medical Degree, University of Copenhagen
1997-1998	Medical Erasmus Student, Tenerife, Spain
<b>Administrative and Appointed Positions</b>	
2018-ongoing	President of the Danish Glaucoma Society
2018-ongoing	Head of Section, Dept. of Drug Design and Pharmacology
2018-ongoing	Part of the management team, Dept. of Drug Design and Pharmacology
2017-ongoing	Responsible of Glaucoma Research, Rigshospitalet-Glostrup
2014-2017	Director of Glaucoma, Region of Zealand
2016-ongoing	Senior faculty, Department of Drug Design and Pharmacology, UCPH
2016-ongoing	Head of Eye Translational Research Unit
2013-ongoing	Secretary SIG Neuroprotection- European Glaucoma Society
2011-2013	Member of the Committee to Define the Danish Educational Program for Ophthalmologists
2011-ongoing	Senior faculty, Department of Neuroscience and Pharmacology, UCPH
2011-ongoing	Member of the Steering Committee of The Danish Eye Health Society
2010-2018	Scientific Secretary of the Danish Glaucoma Society
2010-ongoing	Member of the Steering Committee of The Danish Glaucoma Society

### Evaluations

Evaluated as qualified for Professor at the University of Copenhagen, 2019.

Evaluated as qualified for Clinical Associate Research Professor at the University of Copenhagen, 2016.

Evaluated as qualified for Associate Professor at the University of Copenhagen, 2012.

### Positions of trust

I serve as referee on more than 15 peer-reviewed journals and I serve as editorial reviewer in International Glaucoma Review. I am editorial board member of Molecular Neurobiology (impact factor 6.190) and Cellular and Molecular Neurobiology (impact factor 2.939). I have been guest editor for Mitochondrion "special issue on mitochondrial dysfunction and eye diseases", 2017 (impact factor 3.704). I am editorial board member of Ophthalmology, a Nordic journal for ophthalmologists. Finally, I have been opponent on 4 PhDs, been reviewer on international grant proposals, and served as evaluator on university positions.

### Supervision

I have successfully supervised three postdocs, four PhD students (two as main supervisor, two as co-supervisor), two research assistants, five master students, eight scholar students, 13 bachelor students, and more guest researchers. Currently, I am supervising one postdoc, one PhD student (main supervisor), three scholar students, one master student, one bachelor student, and more guest researchers.

### Meeting steering committees (organizing board)

Since 2003 I have organized more than 20 meetings/symposia

### Awards/Selected Academic Funding

Lions Award, ½ million DKK (2018); Award of Excellence, The Danish Ophthalmological Society, 50.000 DKK (2018); Best Nordic Paper Award, 5.000 NOK (2018); Novartis Research Grant 300.000 DKK (2018); Asta og P. Jul. Justesens Foundation 700.000 DKK (2017); Hørslev Foundation 700.000 DKK (2007 and 2017); Danish Council for Independent Research- Clinician-Scientist Position, 2.6 mil. DKK (2012-2016); Medivit Award (2014 and 2016); Velux Foundation, 3.8 mil. DKK (2013); Fight for Sight, DK, 1.6 mil. DKK (2005-2016); Eye Research Foundation, 700.000 DKK (2005-2015); Victor Larsens Award (2006); Postdoctoral Scholarship, P. Carl Petersens Fond (2003); Best Poster, 4th Annual Retreat, New Orleans, US (2002); Best Poster, 8th International Symposium on Pharmacology of Cerebral Ischemia, Germany (2000); Faculty PhD Stipend (2000); Fulbright Scholarship (1995).

### Teaching experience

Since 2000 I have taught under graduates and graduate student in pathology, pharmacology, pharmacotherapy, neuroanatomy, ophthalmology, and basic sciences. Moreover, I am routinely teaching colleagues from all professional groups. Finally, I am continuously giving lectures to the public on eye diseases.

### Management experience

Leader of the Pharmacotherapy section at the Department of Drug Design and Pharmacology 2018-ongoing; In the management team at Department of Drug Design and Pharmacology 2018-ongoing; Responsible for glaucoma research, Rigshospitalet-Glostrup 2017-ongoing; Head of Eye Translational Research Unit, Dept. of Drug Design and Pharmacology, UCPH 2016-ongoing; Leadership Academy, Zealand University Hospital, 2016-2017; Seminar on Responsible Conduct of Research, March 2, 2016; Good Clinical Practice course, Bispebjerg Hospital, June 18, 2015; Director of Glaucoma, Zealand University Hospital 2014-2017; Senior faculty, BrainLab, Dept. of Neuroscience and Pharmacology, UCPH 2014-2016; Head of Group, Kolko/Bergersen Group. Dept. of Neuroscience and Pharmacology, UCPH 2014-2016; Conference on mentor skills, Congress center, Ringsted. October 28, 2015; Head of Group, Kolko Group. ISIM, UCPH 2012-2014; LAS1, 2 and 3 courses (Management, Administration and Cooperation); Course in patient communication – Glostrup modellen; Pedagogical Course II at Center of Clinical Education (CEKU).

### Honorary speaker (a total of 3)

### Invited speaker – Scientific Meetings (more than 30)



## Bilag 9: Curriculum Vitae for forsøgsansvarlig investigator, Miriam Kolko

### **Oral Presentations – Submitted Abstract (more than 30)**

### **Scientific Posters (more than 60)**

### **Oral popular science presentations (more than 35)**

**Publication list** A total of 55 peer reviewed manuscripts, hereunder 49 accepted, 3 in revision and 3 in submission. First author: 19, Last author: 26, co-author 10. More manuscripts in preparation. A total of 9 book chapters/scientific manuscripts without peer review. A total of 9 popular science papers. A total of 5 Editorial comments – International Glaucoma Review (IGR).

### **Innovation in ophthalmology, relation with industry**

Advisory board: Thea, Alcon and Allergan. Industry Consultant: Thea, Santhera.

In collaboration with the Industry I have given more than 30 lectures since 2010.

### **Clinical multicenter studies**

Athena 095 National coordinator, Allergan, 2018; Taptiqom comparison study, Santen, 2018; Artemis 093 National coordinator, PI, 2015-ongoing; Sensimed, co-investigator, 2012-2013.



Som overlæge i øjensygdomme med ansvar for glaukomforskningen på Rigshospitalet-Glostrup har jeg erfaring med diagnostik og behandling af øjensygdomme.

Som professor og gruppeleder på Institut for Lægemiddeldesign og Farmakologi har jeg erfaring med cellebiologi og laboratoriemetoder til nærværende forsøg.



Overlæge Miriam Kolko

**Direkte** 21452967

**Mail** mads.nielsen.01@regionh.dk

Rigshospitalet-Glostrup/KBH Universitet

Journal-nr.: H-19038704

Øjenafdelingen/Institut for lægemiddeldesign og Farmakologi

Dato: 18-02-2020

Valdemar Hansens Vej 23/Universitetsparken 2

2100 København Ø

**På vej mod personlig medicin for glaukom: Vurdering af individuel modtagelighed overfor behandlinger, som øger mitokondriefunktionen**

**Endelig godkendelse.**

**Afgørelsen er truffet efter lov nr. 593 af 14. juni 2011 om videnskabsetisk behandling af sundhedsvidenskabelige forskningsprojekter med senere ændringer (sammenskrevet i lovbekendtgørelse nr. 1083 af 15/09/2017).**

Jeg bekræfter modtagelsen af mails af 31-01-2020 og 17-02-2020, som svar på afgørelse af 22-01-2020, hvori der opstilledes betingelser for godkendelsen af projektet.

Betingelserne for godkendelsen anses for opfyldt. Projektet er dermed endeligt godkendt.

**Godkendelsen gælder til den 01-01-2024 og omfatter følgende dokumenter:**

- Forsøgsprotokol, version 3, af 17-02-2020
- Deltagerinformation, version 3, af 17-02-2020
- Informeret samtykkeerklæring, version 3, af 17-02-2020

Godkendelsen gælder for de anmeldte forsøgssteder og den anmeldte forsøgsansvarlige i Danmark.

Komiteen er ikke ressortmyndighed for regelsættet om databeskyttelse. Komiteen forudsætter at projektet gennemføres i overensstemmelse med databeskyttelsesforordningen og databeskyttelsesloven.

Iværksættelse af projektet i strid med godkendelsen kan straffes med bøde eller fængsel, jf. komitélovens § 41.

## **Ændringer**

Foretages der væsentlige ændringer i protokolmateriale under gennemførelsen af projektet, skal disse anmeldes til komiteen i form af tillægsprotokoller. Ændringerne må først iværksættes efter godkendelse fra komiteen, jf. komitélovens § 27, stk. 1.

Anmeldelse af tillægsprotokoller skal ske elektronisk på [www.drvk.dk/anmeldelse](http://www.drvk.dk/anmeldelse) med det allerede tildelte anmeldelsesnummer og adgangskode.

Væsentlige ændringer er bl.a. ændringer, der kan få betydning for forsøgspersonernes sikkerhed, fortolkning af den videnskabelige dokumentation, som projektet bygger på samt gennemførelsen eller ledelsen af projektet. Det kan fx være ændringer i in- og eksklusionskriterier, forsøgsdesign, antal forsøgspersoner, forsøgsprocedurer, behandlingsvarighed, effektparametre, ændringer om de forsøgsansvarlige eller forsøgssteder samt indholdsmæssige ændringer i det skriftlige informationsmateriale til forsøgspersonerne.

Hvor nye oplysninger betyder, at forskeren overvejer at ændre proceduren eller stoppe forsøget, skal komiteen orienteres om det.

## **Bivirkninger og hændelser**

### **Løbende indberetning**

Komiteen skal omgående underrettes, hvis der under projektet optræder formodet alvorlige, uventede bivirkninger eller alvorlige hændelser, jf. komitélovens § 30, stk. 1. Indberetningen skal ledsages af kommentarer om eventuelle konsekvenser for forsøget. Det er kun bivirkninger og hændelser forekommet i Danmark, der skal indberettes. Underretning skal ske senest 7 dage efter, at sponsor eller den forsøgsansvarlige har fået kendskab til tilfældet.

Ved indberetning kan anvendes et skema, der findes på [www.nvk.dk](http://www.nvk.dk). Skemaet med bilag kan indsendes elektronisk ved anvendelse af digital signatur.

### **Årlig indberetning**

Én gang årligt i hele forsøgsperioden skal komiteen have tilsendt en liste over alle formodet alvorlige (ventede og uventede) bivirkninger og alvorlige hændelser, som er indtruffet i forsøgsperioden sammen med en rapport om forsøgspersonernes sikkerhed, jf. komitélovens § 30, stk. 2.

Materialet skal være på dansk eller engelsk.

Ved indberetning skal anvendes et skema, der findes på [www.nvk.dk](http://www.nvk.dk). Skemaet med bilag kan indsendes elektronisk ved anvendelse af digital signatur.

## **Afslutning**

Den forsøgsansvarlige og en evt. sponsor skal senest 90 dage efter afslutningen af projektet underrette komiteen herom, jf. komitélovens § 31, stk. 1. Projektet regnes som afsluttet, når sidste forsøgsperson er afsluttet.

Afbrydes projektet tidligere end planlagt, skal en begrundelse herfor sendes til komiteen senest 15 dage efter, at beslutningen er truffet, jf. komitélovens § 31, stk. 2.

Hvis projektet ikke påbegyndes, skal dette samt årsagen hertil meddeles komiteen.

Komiteen beder om kopi af den afsluttende forskningsrapport eller publikation, jf. komitélovens § 28, stk. 2. Vi skal i den forbindelse gøre opmærksom på, at der er pligt til at offentliggøre både negative, positive og inkonklusive forsøgsresultater, jf. komitélovens § 20, stk. 1, nr. 8.

Pligten til at indberette afsluttende forsøg og rapport påhviler forsøgsansvarlig og en evt. sponsor i forening.

### **Tilsyn**

Komiteen fører tilsyn med, at projektet udføres i overensstemmelse med godkendelsen, jf. komitélovens §§ 28 og 29.

### **Underskrift på samtykkeerklæringen**

Komiteen gør opmærksom på, at forsøgsansvarlig kan delegere sin pligt til at underskrive samtykkeerklæringen til den person, der holder den mundtlige informationssamtale. Der skal i så fald være en skriftlig delegation hertil på forsøgssitet.

Med venlig hilsen



Mads Daleng Nielsen

Jurist, Cand.jur.