

97/09

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatásetikai Bizottságnak korlátozás nélkül hozzáférhetővé kell tennie bárki számára.

A kutatás-fejlesztési tevékenység során létrejövő szellemi javakat Magyarországon több törvény is védi.³ Ugyanakkor a Helsinki Nyilatkozat 16. pontja, az Ovideoi Egyezmény hatályba léptető 2002. évi VI. törvény, és az orvosi kutatások végzéséről szóló miniszteri rendelet az emberen végzett orvosi kutatások etikus folytatása érdekében megkövetelik az etikai bizottságoktól, hogy a közvéleményt tájékoztassák az általuk véleményezett kutatások fontosabb adatairól. A közvélemény tájékoztatásának célja: az etikai bizottság munkájának nyilvánossága, a kutatások alanyai alapvető emberi jogainak biztosítása.

A 2007. III. 10-től hatályos 1/2007. (I. 24.) EüM rendelettel módosított 23/2002. (V. 9.) EüM rendelet szerint az alább felsorolt, a kutatási tervben megtalálható adatok közérdekű adatok, amelyeket bárki korlátozás nélkül megismerhet. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét is szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján töltsék ki ezt a táblázatot. A közvélemény és az alanyok tisztességes, lényegre törő tájékoztatását tartsa elsődleges szempontnak. A kutatási terv szakmai-etikai jóváhagyása után, az etikai bizottság a saját honlapján minden érdeklődő számára közzé teheti az itt megadott közérdekű adatokat. **Szakmai vagy szolgálati titoknak minősülő, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot ne közöljön!**

A téma megnevezése (nem kell, hogy megegyezzen a kutatási protokoll címével)

A GYOMORRÁK KIALAKULÁSÁT ELŐSEGÍTŐ GÉNEK ÉS FEHÉRJE
MOLEKULÁK AZONOSÍTÁSA CHR. HELICOBACTER PYLORI FERTŐZÉS
IGAZOLT ESETEIBEN

A kérelem iktatási száma:

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Med.habil. dr. Hegyi Péter PhD

1. A kutatás célja, indoklottsága és várható eredményének összefoglalása

Korábbi kutatási eredmények olyan új fehérjék szerepére irányították rá a figyelmet, amelyek a chr. H.p. infekciót követően a gyomor mucosában fokozott mértékben fordulnak elő, mint a mátrix metalloproteináz (MMP) (4,6), urokináz plazminogén aktivátor (7,8), és a szöveti metalloproteináz inhibitor (TIMP) (9). Az ezekhez a

¹ A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/B. § g) és h) pontjai szerint:

g.) *beavatkozással járó vizsgálat (interventional trial)*: fizikai beavatkozással járó orvostudományi kutatás és minden olyan beavatkozással járó kutatás, amely a vizsgálati alany lelki egészségére nézve kockázattal jár

² Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 8. § (3) és (4) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

³ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

családokhoz tartozó molekulák központi szereplői a hám- és a mesenchymális sejtek (többnyire myofibroblastok) közötti jelátvitelnek .

Feltételezésünk szerint a chr. H.p. infekció olyan módosulásokat idéz elő ezekben a kulcsszerepet játszó fehérjékben, amelyek a gyomor mucosa normális szerkezetének felbomlásához vezet. Az ilyen károsodott mucosa azután jobban ki van téve a további mutációt okozó hatásoknak, melyeknek végeredménye a cc. képződése lehet.

Az eddigi vizsgálatok során sikerült igazolni az ebbe a csoportba tartozó fehérjék fokozott expresszáldását a gyomor mucosában chr. H.p. infekción átesett betegek relatíve kicsiny kohorsában. Jelenlegi terveink a vizsgálatok kiterjesztésén alapulnak.

Párhuzamosan kívánjuk vizsgálni ezeknek a különböző kulcsfontosságú gének és fehérjék mennyiségének és arányának változásait ugyanazokban a betegekben, de nagyobb kohortban..

Feltételezésünk szerint a chr. H.p. infekció olyan módosulásokat idéz elő ezekben a kulcsszerepet játszó fehérjékben, amelyek a gyomor mucosa normális szerkezetének felbomlásához vezet. Az ilyen károsodott mucosa azután jobban ki van téve a további mutációt okozó hatásoknak, melyeknek végeredménye a cc. képződése lehet.

Az eddigi vizsgálatok során sikerült igazolni az ebbe a csoportba tartozó fehérjék fokozott expresszáldását a gyomor mucosában chr. H.p. infekción átesett betegek relatíve kicsiny kohorsában. Jelenlegi terveink a vizsgálatok kiterjesztésén alapulnak.

Párhuzamosan kívánjuk vizsgálni ezeknek a különböző kulcsfontosságú gének és fehérjék mennyiségének és arányának változásait ugyanazokban a betegekben, de nagyobb kohortban.

Összefüggéseket keresünk az adott gének polimorfizmusa, a H.p. infekció jelenléte vagy hiánya és a gyomor mucosa premalignus elváltozásainak (atrófiás gastritis, intestinális metaplázia és diszplázia) kialakulása között.

Vizsgálni kívánjuk továbbá a MMP, uPA és a TIMP gének polimorfizmusa és a H.p. infekció fennállásának vagy hiányának jelentőségét a gyomor mucosa premalignus elváltozásainak kialakulásában. A genetikai polimorfizmus vizsgálatát gyomor cc.-s betegekől származó vérminták elemzésével is kiegészítjük.

2. A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát megalapozó irodalmi hivatkozások megjelölése (elegendő a kutatás irányát jelző néhány irodalmi hivatkozás) Reference List

- (1) Peek RM, Jr., Crabtree JE. Helicobacter infection and gastric neoplasia. J Pathol 2006 January;208(2):233-48.
- (2) Pritchard DM, Crabtree JE. Helicobacter pylori and gastric cancer. Curr Opin Gastroenterol 2006 November;22(6):620-5.
- (3) El Omar EM, Carrington M, Chow WH, McColl KE, Bream JH, Young HA et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. Nature 2000 March 23;404(6776):398-402.
- (4) Wroblewski LE, Noble PJ, Pagliocca A, Pritchard DM, Hart CA, Campbell F et al. Stimulation of MMP-7 (matrilysin) by Helicobacter pylori in human gastric epithelial cells: role in epithelial cell migration. J Cell Sci 2003 July 15;116(Pt 14):3017-26.
- (5) McCaig C, Duval C, Hemers E, Steele I, Pritchard DM, Przemec S et al. The role of matrix metalloproteinase-7 in redefining the gastric microenvironment in response to Helicobacter pylori. Gastroenterology 2006 May;130(6):1754-63.

- (6) Varro A, Kenny S, Hemers E, McCaig C, Przemeck S, Wang TC et al. Increased gastric expression of MMP-7 in hypergastrinemia and significance for epithelial-mesenchymal signaling. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007 April;292(4):G1133-G1140.
- (7) Varro A, Hemers E, Archer D, Pagliocca A, Haigh C, Ahmed S et al. Identification of plasminogen activator inhibitor-2 as a gastrin-regulated gene: Role of Rho GTPase and menin. *Gastroenterology* 2002 July;123(1):271-80.
- (8) Varro A, Noble PJ, Pritchard DM, Kennedy S, Hart CA, Dimaline R et al. Helicobacter pylori induces plasminogen activator inhibitor 2 in gastric epithelial cells through nuclear factor-kappaB and RhoA: implications for invasion and apoptosis. *Cancer Res* 2004 March 1;64(5):1695-702.
- (9) Bodger K, Ahmed S, Michael A, Khan AL, Pazmany L, Pritchard DM et al. Altered gastric corpus expression of tissue inhibitors of metalloproteinases in human and murine Helicobacter infection. *J Clin Pathol* 2007 April 5.
- (10) MRC. A framework for development and evaluation of RCTs for complex interventions to improve health. 2000. 12-9-2007.
Ref Type: Internet Communication
- (11) Stephens M, Donnelly P. A comparison of bayesian methods for haplotype reconstruction from population genotype data. *Am J Hum Genet* 2003 November;73(5):1162-9.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A vizsgálatba 18 éven felüli, klinikánk járóbeteg szakambulanciáján dyspepsia, gyomorégés ,hányinger, hányás , gyomorfájdalom miatt vizsgált , felső tápcsatornai endoscopyára beutalt betegek kerülnek beválasztásra , akik előzetes tájékoztatást követően a beleegyező nyilatkozatot aláírták.

Kizáró kritériumok: coma, hematológiai instabilitás, terminális állapot, cirrhosis (Child B vagy C) kóros vérzési , alvadási paraméterek , terhesség

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

A beválasztási és kizárási kritériumoknak megfelelő betegek, nemek és kor szerint homogén megosztásban,

5. A kutatás módszerei

Dispepsiás panaszok miatt vizsgált betegek rutin diagnosztikus felső tápcsatornai endoszkópája során biopsziás mintavételt történik az antrum és corpus területéről szövettani vizsgálatra és ureaze gyorstesztre (6 minta) helicobacter pylori kimutatásra. Kutatási célra további további 8 mintát veszünk a corpusból PCR vizsgálatra (RNS, DNS) matrix metalloproteináz (MMP),urokináz plazminogén aktivátor (uPA) , szöveti metalloproteináz inhibitor (TIMP) gének polymorphismusának meghatározása céljából.

Vérvétel DNS vizsgálatra (5 ml) és Heliobacter pylori serológiai , serum gastrin valamint a carcinogenesisben szerepet játszó egyéb proteinek vizsgálatára (10 ml)

történik. A helicobacter pylori status meghatározását non -invazív C 13 urea kilégzési teszttel is elvégezzük.

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

A vizsgálatban résztvevő betegeknél a rutin Hp diagnosztikában szokásos 6 biosziás minta mellett további 8 minta vétele szükséges. A felső tápcsatornai diagnosztikus endoszkópia során súlyos szövödmény, beleértve a vérzést, perforációt, rendkívül ritkán fordul elő. A biopszia után jelentkező vérzés tranziens és általában spontán szűnik. Irodalmi adatok alapján a perforációs ráta rutin gastroscopiák esetében 0.03-0.05 %. A kiegészítő mintavételek elméletileg valamelyest emelhetik a beavatkozás kockázatát, de gyakorlatban ez nem jelent számottevő változást. Endoscopos laboratóriumunkban ugyanis mind a vizsgálatok végzésében, mind a vérzések ellátásában nagy gyakorlattal rendelkező gastroenterológus szakorvosok végzik a gastroscopiát, megfelelő technikai háttér mellett.

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


Az 1992-es évi LXIII. törvénynek megfelelően járunk el, a betegeket csak monogrammal látjuk el, a betegek adataihoz csak a vizsgáló orvosok férhetnek hozzá. Az adatok feldolgozásában a betegek anonymként szerepelnek, monogrammal és sorszámmal ellátva.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

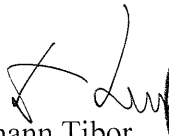
A PCR metodika fejlődése miatt az egyszerű, egyidejű, egyváltozós analízis nem alkalmazható. Ezért első lépésként Hardy-Weinberg szerinti equilibrium teszt történik minden SNP (single nucleotide polimerase chain r.) és minden egyéb változó vizsgálata során ha szignifikáns eltérést észlelünk Ezt követően regressziós analízis segítségével vizsgáljuk a genetikai és klinikai jellemzők között a lehetséges összefüggéseket. Ehhez a „PHASE” (11) szoftvert használjuk fel. A legfontosabb változók gyakoriságának megállapítására az odds ratio (OR) vagy a hazard ratio (HR) alkalmazható. További összehasonlítási lehetőség (benchmarking): OR/HR= 3 ritka variáns (p=5%) vagy OR/HR= 2 gyakori variáns (p=20%). Végül funkcionális analízis történik az eddigi eredmények alapján a hibák (1-es tip. error) kizárása céljából.


Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmaznak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti. Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teheti.

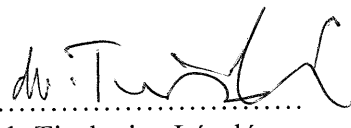
Szeged, 2009. június..... hó 10..... nap


Dr. habil. Hegyi Péter PhD
.....
kérelmező neve és aláírása


.....
Prof. Dr. Mikó Tivadar
intézetvezető


prof. dr. Wittmann Tibor...
intézetvezető neve és aláírása




.....
dr. Tiszlavicz László