

Levélcím: I. sz. Belgyógyászati Klinika, 6701 Szeged, Korányi fasor 8-10.

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

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

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

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

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

A vastagbél epithelialis barrier és mucus közötti interakció szerepe az irritábilis bél szindróma patogenezisében

A kérelem iktatási száma:

165/2015-SZTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Dr. Róka Richárd egyetemi adjunktus

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A kutatás fő célja a bél nyálkahártya barrier és az azt luminálisan borító mucusréteg közötti interakció megértése az Irritábilis Bél Szindróma (IBS) patomechanizmusában. Az IBS patofiziológiájában napjainkban élenként kutatott elem a nyálkahártya barrier működésének defektusa. Munkacsoportunk korábban karakterizálta a luminális tartalomban jelen levő proteázok fontos patogenetikai szerepét az IBS tünetek kialakulásában. A nyálkahártya és a béltartalom között azonban még egy fontos fizikai

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.

barrier réteg található, a mucos. A mucos tulajdonságai döntően meghatározzák azt, hogy a lumen felől mely komponens kerül érintkezésbe a bél epitheliális sejtjeivel, illetve a subepitheliális rétegekkel. A mucos réteg fizikai tulajdonságait az utóbbi években egyre pontosabban megismertük élettani körülmények között. Ismert, hogy az ileum egy rétegű mucosrétegével szemben a vastagbélben egy nyálkahártya közeli, ahhoz erősen rögzült réteg fiziológiásan sterilnek tartható; míg a külső, lazább réteg baktériumok által penetrált. Az irodalmi adatok szerint a stressz a bél mucosrétegének fizikai változását okozza állatmodellben, megnövelve annak pórusméretét. A fenti mechanizmussal a lumen tartalom, az ott jelen levő baktériumok illetve egyéb biológiailag aktív komponensek a nyálkahártyával közvetlenebb kontaktusba kerülhetnek. Ezen állatkísérletes modell azt sugallja, hogy a mucosréteg változása fontos szerepet játszhat az IBS tünetek kialakulásában. Kutatásunkkal egy újszerű metodikát állítunk be, mely lehetővé teszi a bél mucos rétegének tanulmányozását, a bél fiziológiájának, az IBS patogeneziségek jobb megértését és új diagnosztikus és terápiás lehetőségek feltárását.

Kutatásunk alapkérdése annak tisztázása, hogy milyen eltérések figyelhetők meg az IBS-ben szenvedő betegek intestinális mucos rétegének barrier funkciójában. Alap hipotézisünk szerint az IBS betegek bél mucin rétegének struktúrája károsodott, ennek következtében a nyálkahártya védő funkciójának defektusa jön létre. Megválaszolandó kérdéseink: 1. Eltérő-e az IBS-ben szenvedő betegek colon mucos rétegének átteresztőképessége a fiziológiástól? 2. A mucos tulajdonságainak megváltozása specifikus-e az IBS-re, így a betegség új biomarkerének tartható-e? 3. A nyákréteg defektusa korrigálható-e, így a mucos lehetséges terápiás target lehet-e IBS-ben?

Az IBS a leggyakoribb funkcionális tápcsatornai kórkép. A betegség a felnőtt lakosság több mint 10 %-át érinti. A betegség krónikus jellege miatt nagy terhet ró az egészségügyi ellátókra világszerte. A magas prevalencia miatt önmagában az egészségügyi ellátás direkt költségei is igen magasak, ezen túl jelentős a betegek munkából való távollétének költsége is. A kórkép patofiziológiája nem teljes mértékben ismert, napjainkban sem rendelkezünk univerzális és hatékony terápiás eszközökkel az IBS gyógyításában. Kutatásaikkal lehetőség nyílik a betegség egy újabb pathofiziológiai lépésének tisztázására, illetve diagnosztikai markerek és terápiás célpontok kidolgozására.

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

1- Da Silva S, Robbe-Masselot C, Ait-Belgnaoui A, Mancuso A, Mercade-Loubière M, Salvador-Cartier C, Gillet M, Ferrier L, Loubière P, Dague E, Theodorou V, Mercier-Bonin M. Stress disrupts intestinal mucus barrier in rats via mucin O-glycosylation shift : prevention by probiotic treatment. *Am J Physiol* 2014;307:G420-9.

2- Annahazi A, Ferrier L, Bézirard V, Lévêque M, Eutamène H, Ait-Belgnaoui A, Coëffier M, Ducrotté P, Roka R, Inczefi O, Gecse K, Rosztoczy A, Molnar T, Ringel-Kulka T, Ringel Y, Piche T, Theodorou V, Wittmann T, Bueno L. Luminal cysteine-proteases degrade colonic tight junction structure and are responsible for abdominal pain in constipation-predominant IBS. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1322-31.

- 3- Dabek M, Ferrier L, Annahazi A, Bézirard V, Polizzi A, Cartier C, Levêque M, Roka R, Wittmann T, Theodorou V, Bueno L. Intracolonic infusion of fecal supernatants from ulcerative colitis patients triggers altered permeability and inflammation in mice: role of cathepsin G and Protease-Activated Receptor 4. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1409-14.
- 4- Annaházi A, Molnár T, Farkas K, Rosztóczy A, Izbéki F, Gecse K, Inczefi O, Nagy F, Földesi I, Szűcs M, Dabek M, Ferrier L, Theodorou V, Bueno L, Wittmann T, Róka R. Fecal MMP-9: A new noninvasive differential diagnostic and activity marker in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:316-20.
- 5- Gecse K, Róka R, Séra T, Rosztóczy A, Annaházi A, Izbéki F, Nagy F, Molnár T, Szepes Z, Pávics L, Bueno L, Wittmann T. Leaky gut in patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome and inactive ulcerative colitis. *Digestion* 2012;85:40-6.
- 6- Rossez Y, Gosset P, Boneca IG, Magalhães A, Ecobichon C, Reis CA, Cieniewski-Bernard C, Joncquel Chevalier Curt M, Léonard R, Maes E, Sperandio B, Slomianny C, Sansonetti PJ, Michalski JC, Robbe-Masselot C. The LacdiNAc-Specific Adhesin LabA Mediates Adhesion of *Helicobacter pylori* to Human Gastric Mucosa. *J Infect Dis* 2014;210:1286-95
- 7- Wrzosek L, Miquel S, Noordine ML, Bouet S, Joncquel Chevalier Curt M, Robert V, Philippe C, Bridonneau C, Cherbuy C, Robbe Masselot C, Langella P and Thomas M. *Bacteroides thetaiotaomicron* and *Faecalibacterium prausnitzii* shape the mucus pathway in the colonic epithelium. *BMC Biol* 2013;11:61.

3. A résztvevők toborzásának, beválogatásának, kizárásának rendszere

30 székrekedéses altípusú (IBS-C) és 30 hasmenéses altípusú (IBS-D) beteg illetve 30 kontroll személy kerül beválogatásra. A betegek beválogatását a Roma III diagnosztikai kritériumok alapján végezzük. Az organikus betegségeket széles laborvizsgálat, széklet mikrobiológiai vizsgálatok, hasi ultrahang, H2 kilégzési tesztek és colonoscopia elvégzésével zárjuk ki. A kontroll személyek colorectalis szűrés indikációjával egyébként is colonoscopos vizsgálaton esnek át. Negatív colonoscopia esetén kerülnek beválogatásra a vizsgálatba.

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

A mintavételek az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán történnek. A bevinni kívánt résztvevők száma 30 IBS-C és 30 IBS-D illetve 30 kontroll személy.

5. A kutatás módszerei

A vizsgálatba vont személyekben rutin colonoscopy során sigma biopsziás mintavétel és székletminta gyűjtése történik.

A minták feldolgozása:

1. SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinika: biopsziás minta permeabilitási, mikroszkópos elemzése, széklet immunkémiai vizsgálat
2. SZTE Patológiai Intézet: a biopsziás minta immunhisztokémiai elemzése
3. INRA Toulouse: a biopsziás minták mucusrétegének biofizikai karakterizálása, a széklet felülúszókkal végzett állatkísérletes vizsgálatok

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

A széklet minta gyűjtése nem jár nem kívánatos eseménnyel. A colonoscopy vizsgálatok az IBS kivizsgálása során és a colorectalis szűrésen átesett személyek esetén egyébként is indokoltak, így a beavatkozás a beteg számára többlet megterhelést nem jelent.

Az endoszkópia során esetlegesen fellépő szövődmények elhárítására a Klinika endoszkópos laboratóriuma felkészült. Súlyos szövődmény felléptekor azonnal kapcsolat teremthető a klinika fekvőbeteg részlegével, illetve a Belgyógyászati Intenzív Osztályal.

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

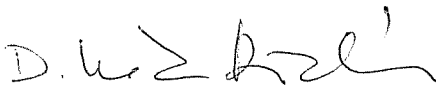
A résztvevők adatainak kezelésével kapcsolatban mindenben az 1992. évi LXIII. törvény alapján járunk el, az adatfeldolgozás során a betegek csak sorszámmal szerepelhetnek, adataikat titkosan kezeljük.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

Az adatok statisztikai feldolgozása a GraphPad 4 szoftver segítségével történik.

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

Szeged, 2015. szeptember 11.



.....
Dr. Róka Richárd



.....
Prof. Dr. Ábrahám György

