

77/2012

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)

Mikro-RNS-ek vizsgálata a 2-es típusú cukorbetegség és a rosszindulatú emlődaganat összefüggésének vonatkozásában

A kérelem iktatási száma:

77/2012

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Dr. Bánhegyi Róbert János osztályvezető-helyettes adjunktus

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A 2-es típusú cukorbetegség és a rosszindulatú emlődaganat kialakulása közti lehetséges molekuláris genetikai szintű összefüggések feltárása ún. mikro-RNS molekulák kimutatásával. A mikro-RNS molekulák a DNS fehérjét nem kódoló részének rövid

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.

szakaszairól készült fordított nukleotid-szekvencia másolatok, rövid láncú RNS-ek, amelyeknek közvetett szerepe lehet a sejtműködés szabályozásában. A mikro-RNS-eket kódoló gének gyakran helyezkednek el a DNS azon törékeny szakaszain, amelyeknek érintettségét korábban már számos tumorról, így a rosszindulatú emlődaganattal kapcsolatban is leírták. Egyelőre nincs egyértelmű adat arról, hogy a mikro-RNS-eknek egyáltalán van-e szerepük, illetve milyen szerepük lehet abban, hogy a 2-es típusú cukorbetegség mellett (eddig elsősorban epidemiológiai vizsgálatokkal igazoltan) gyakrabban fordul elő számos tumoros megbetegedés között az emlődaganat is. Vizsgálatunkkal ezen utóbbi kérdésre próbálunk meg választ kapni.

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

A. Munkacsoportunk vonatkozó közleményei:

1. Bachrati CZ, Pocsay G, Raskó I.: RET/PTC fusion gene products in patients suffering from thyroid carcinomas. *The Laryngoscope* 109:1011-1015, 1999
2. Bánhegyi RJ, Rus-Gál PO, Nagy ÁK, Martyin T, Varga R, Pikó B. Correlation Between Type 2 Diabetes and Malignant tumors new possibilities in the complex therapy of cancers? *Journal of Radiotherapy & Medical Oncology* 16(3):123-131, 2010
3. Bánhegyi RJ, Rus-Gál PO, Nagy ÁK, Martyin T, Pikó B. Antidiabetikus kezelés, mint újabb lehetőség a daganatok komplex terápiájában. *Magyar Onkológia* 54(4):315-323, 2010
4. Fehér LZ, Pocsay G, Krenács L, Zvara A, Bagdi E, Pocsay R, Lukács G, Győry F, Gazdag A, Tarkó E, Puskás LG: Amplification of thymosin beta 10 and AKAP13 genes in metastatic and aggressive papillary thyroid carcinomas. *Pathology and Oncology Research* (közlésre elfogadva), 2011

B. Egyéb voantkozó irodalmak:

5. Blenkinson C, Goldstein LD, Thorne NP, Spiteri I, Chin SF, Dunning MJ, Barbosa-Morais NL, Teschendorff AE, Green AR, Ellis IO, Tavaré S, Caldas C, Miska EA. MicroRNA expression profiling of human breast cancer identifies new markers of tumor subtype. *Genome Biology* 8:R214, 2007
6. Calin GA, Croce CM. MicroRNA-Cancer Connection: The Beginning of a New Tale. *Cancer Research* 66(15):7390-4, 2006
7. Dinger ME, Mercer TR, Mattick JS. RNAs as extracellular signaling molecules. *Journal Of Molecular Endocrinology* 40:151-9, 2008
8. Fassan M, Baffa R, Palazzo JP, Lloyd J, Crosariol M, Liu CG, Volinia S, Alder H, Rugge M, Croce CM, Rosenberg A. MicroRNA expression profiling of male breast cancer. *Breast Cancer Research* 11:R58, 2009
9. Fu SW, Chen L, Man Yg. MiRNA Biomarkers in Breast Cancer Detection and Management. *Journal of Cancer* 2:116-122, 2011
10. Kewal KJ. Biomarkerek az onkológiában. Zaffir Press Kiadó, Budapest 2012, 4-7. oldal
11. Kopper L, Tímár J, Becságh P, Nagy Zs. Célzott diagnosztika és célzott terápia az onkológiában 2. Semmelweis Kiadó, Budapest 2011, 116-119. oldal
12. Liang M. MicroRNA: a new entrance to the broad paradigm of systems molecular medicine. *Physiol Genomics* 38(2):113-115, 2009
13. Mattick JS. A new paradigm for developmental biology. *The Journal Of Experimental Biology* 201:1526-47, 2007

14. Mattick J. S., Makunin I. J. Non-coding RNA. *Human Molecular Genetics* 15:R17-29, 2006
15. Negrini M, Calin GA. Breast cancer metastasis: a microRNA story. *Breast Cancer Research* 10(2):203, 2008
16. Rácz Zs, Hamar P. SiRNS-technológia, a jövő génterápiája? *Orvosi Hetilap*, 149:153-9, 2008
17. Roth C, Rack B, Müller V, Janni W, Pantel K, Schwarzenbach H. Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer. *Breast Cancer Research* 12:R90, 2010
18. Sales G, Coppe A, Bicciato S, Bortoluzzi S, Romualdi C. Impact of probe annotation on the integration of miRNA-mRNA expression profiles for miRNA target detection. *Nucleic Acids Research* 38(7):97, 2010
19. Tavazoie SF, Alarcón C, Oskarsson T, Padua D, Wang Q, Bos PD, Gerald WL, Massagué J. Endogenous human microRNAs that suppress breast cancer metastasis. *Nature* 451:147-152, 2007
20. Visone R., Croce C. M. MiRNAs and Cancer. *The American Journal Of Pathology* 174(4):1131-38, 2009
21. Wang V, Wu W. MicroRNA: A New Player in Breast Cancer Development. *Journal of Cancer Molecules* 3(5):133-138, 2007

Zhu W, Qin W, Atasoy U, Sauter ER. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects. *BMC Research Notes* 2:89, 2009

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

Beválasztási kritériumok:

- női nem
- 30 és 70 év közötti teljességgel cselekvőképes személy
- legalább 5 éve ismert cukorbetegség (dokumentáltan)
- az emlő rosszindulatú daganatának fennállása (szövettanilag igazoltan)
- jelen bejegyző nyilatkozat aláírása

Kizárási kritériumok:

- az utóbbi 5 évben kemoterápia (daganatellenes citosztatikus kezelés), napi rendszerességgel dohányzás, alkohol- vagy drogfogyasztás
- pszichofarmakonok (bizonyos hangulat-szabályozó, nyugtató és altató hatású gyógyszerek) rendszeres alkalmazása
- szteroidok (bizonyos gyulladás-csökkentő hatású gyógyszerek) rendszeres alkalmazása
- zajló fertőzés, lázas betegség
- súlyos vesebetegség (eGFR < 30 ml/min)
- súlyos májbetegség (3-szorosan emelkedett transzamináz értékek)
- súlyos autoimmun betegségek
- súlyos vérképzőszervi (nem rosszindulatú daganatos) megbetegedések
- súlyos légzési elégtelenség
- egyéb rosszindulatú daganatos megbetegedések az anamnézisben

korlátozottan cselekvőképes vagy cselekvőképtelen személy

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

Bevonni kívánt vizsgálati alanyok száma: 400 fő (Vérellátóból 100 fő, Diabétesz Gondozóból és I. Belgyógyászati Osztályról összesen 100 fő, Onkológiai Központból 200 fő).

Bevonni kívánt személyek köre: a gyulai Pándy Kálmán Megyei Kórház Vérellátójában, Diabétesz Gondozójában, I. Belgyógyászati Osztályán, illetve Onkológiai Központjában jelentkező egészséges véradók, 2-es típusú cukorbetegség és/vagy rosszindulatú emlődaganatos betegek közül meghatározott kritériumok alapján kiválasztott, megfelelő tájékoztatás után a vizsgálatba önként beleegyező női nemű, 30-70 éves kor közötti, teljességgel cselekvőképes egyének.

5. A kutatás módszerei

A gyulai Pándy Kálmán Megyei Kórház Vérellátójában, I. Belgyógyászati Osztályán, Diabétesz Gondozójában és Onkológiai Központjában megjelenő egészséges egyéneket, valamint 2-es típusú diabéteszes és/vagy rosszindulatú emlődaganatos betegeket vonunk be a vizsgálatba. A vizsgálati alanyok négy alcsoportba kerülnek besorolásra (1. tumoros és diabéteszes, 2. tumoros nem diabéteszes, 3. tumormentes diabéteszes betegek, 4. véradókból szervezett egészséges kontroll csoport). Minden alanytól az egyébként is szükséges vérvétel során plusz egy cső EDTA-val alvadást gátló vért veszünk le, amit megfelelő előkészítés, centrifugálás, buffy coat leszívása és hűtése után az MTA Szegedi Biológiai Kutatóintézetébe küldünk molekuláris genetikai vizsgálatra. Itt kerül a három betegcsoport és az egy egészséges kontrollcsoport összehasonlításra. Egy-egy csoport 100-100 betegből, értelemszerűen ugyanennyi anyagmintából áll. A minták egyik részét első lépésként összekeverik, így a micro-RNS molekulaszám statisztikai átlaga alakul ki. Ezen keverékeket vizsgálják egymáshoz viszonyítva, mérve a mikro-RNS-ek mennyiségét. Ezen kívül minden egyes minta megmaradt részén külön-külön is végeznek hasonló méréseket, majd ezt követi a statisztikai elemzés.

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

A beteg számára gyakorlatilag teljesen veszélytelen rutin vérvételi technikáról van szó, melyet a sterilitás szabályait betartva végzünk. A betegen közvetlenül semmilyen egyéb diagnosztikus vagy terápiás beavatkozást nem végzünk.

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

A résztvevők személyes és egészségügyi adatait a jelenleg hatályos vonatkozó jogszabályoknak megfelelően kezeljük. A vizsgálat végleges lezárását követően megsemmisítjük. A vizsgálati alanyt részletesen tájékoztatjuk a vizsgálat céljáról és lefolyásáról. Ezt követően beleegyezése önkéntes alapon és írásban történik. A levett vérmintát az MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpontjába küldjük elemzésre. A betegek egyéni leletet nem tudunk adni, mivel több alany együttes vérmintájából végzik a vizsgálatot. A betegek nevét és személyazonosításra alkalmas egyéb adatait titkosan kezeljük, azok közleményben nem jelennek meg. A vizsgálatban való részvétel esetleges

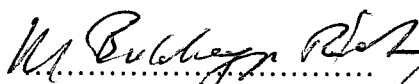
elutasításának semmiféle káros következménye a beteg további kezelésére nem lesz. Az alany a vizsgálatban való részvételét indoklás nélkül visszavonhatja.

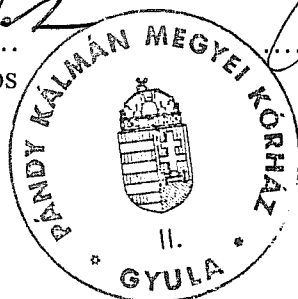
8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszerei

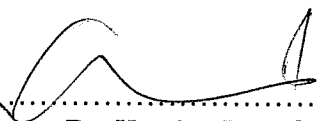
T-próbák, logisztikus regresszió, számítógépes analitika stb.

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.

Gyula, 2012. június hó 05. nap


.....
Dr. Bánhegyi Róbert János
kérelmező




.....
Dr. Kovács József
intézményvezető