

131/10.

**A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata
beavatkozással járó vizsgálatok számára**

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

A téma megnevezése

**A bőr barrier-funkcióját és a transzepidermális vízvesztést
befolyásoló genetikai tényezők vizsgálata**
(protokollszám: ADB-GENET-001)

A kérelem iktatási száma:

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Dr. Kemény Lajos tanszékvezető egyetemi tanár
Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A vizsgálataink során célul tűztük ki a bőr barrier kialakításában részt vevő fehérjék genetikai eltéréseinek: mutációinak, polimorfizmusainak vizsgálatát. A bőr barrier funkcióját a transzepidermális vízvesztés meghatározásával tervezzük objektívizálni atópiás dermatitisben szenvedő betegek esetében. Majd vizsgálni tervezzük, hogy az egyes fehérjék genetikai variációi, eltérései gyakrabban fordulnak-e elő a csökkent barrierfunkcióval azaz megnövekedett transzepidermális vízvesztéssel rendelkező betegek esetében. Vizsgálataink elsősorban a FALDH, SLURP1, CTSC, FLG, KLK és a SPINK5 génekre terjednek ki.

Vizsgálataink során célul tűztük ki a csökkent barrierfunkció kialakulásáért felelős genetikai eltérések feltérképezését atópiás dermatitisben szenvedő betegek esetében. Vizsgálni tervezzük a FALDH gént, melyről ismert, hogy mutációi felelősek a Sjögren-Larsson szindróma kialakulásáért. Ezen kórkép tünetei: pruritus, melyet leukotrien B4 felhalmozódásnak tulajdonítanak, enyhe ichthyosiform dermatitis, mentális retardatio, retinitis pigmentosa, fog fejlődési rendellenességek. A FALDH gén a lipid metabolizmusban játszik szerepet, diszfunkciója megváltoztatja a keratinociták membránjának és az intercelluláris térnek a lipid-összetételét. Az irodalomban nincs

korábbi adat a FALDH genetikai eltéréseinek gyakoriságára vonatkozóan atópiás dermatitises betegekben.

Vizsgálni tervezzük továbbá a SLURP1 gént, melynek mutációi felelősek a Mal de Meleda betegség kialakulásáért. A Mal de Meleda tünetei: palmoplantáris keratoderma, hyperhidrosis, koilonychia. A SLURP1 gén a keratinociták adhéziójában játszik szerepet, illetve epidermális neurotranszmitterként is funkcionálhat. Az irodalomban nincs korábbi adat a SLURP1 genetikai eltéréseinek gyakoriságára vonatkozóan atópiás dermatitises betegekben.

A vizsgálatainkat kiterjesztenénk a CTSC génre is, melyről ismert, hogy mutációi felelősek a Papillon-Lefevre szindróma kialakulásáért. A kórkép tünetei: palmoplantáris keratoderma, hyperhidrosis, hyperkeratotikus plakkok, periodontitis, dural calcifikáció. A CTSC egy lizozómákban jelen lévő cisztein-proteáz, mely más szerin proteázok aktiválásában vesz részt, így gyulladási folyamatok regulációjában játszik szerepet. Az irodalomban nincs korábbi adat a CTSC genetikai eltéréseinek gyakoriságára vonatkozóan atópiás dermatitises betegekben.

Továbbá olyan gének vizsgálatát is tervezzük, melyekről ismert az irodalomból, hogy egyes polimorfizmusaik, mutációk felelősek a csökkent barrierfunkció kialakításáért atópiás dermatitisben, ilyen gének a FLG, KLK és a SPINK5. Ezen gének esetében a más szerzők által leírt gyakori genetikai eltérések vizsgálatát tervezzük a klinikánk atópiás dermatitises betegeinek az esetében.

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

O'Regan GM, Irvine AD. The role of filaggrin in the atopic diathesis. Clin Exp Allergy. 2010 Jul;40(7):965-72.

Carlsen BC, Johansen JD, Menné T, Meldgaard M, Szecsi PB, Stender S, Thyssen JP. Filaggrin null mutations and association with contact allergy and allergic contact dermatitis: results from a tertiary dermatology clinic. Contact Dermatitis. 2010 Aug;63(2):89-95.

Hubiche T, Ged C, Benard A, Léauté-Labrèze C, McElreavey K, de Verneuil H, Taïeb A, Boralevi F. Analysis of SPINK 5, KLK 7 and FLG genotypes in a French atopic dermatitis cohort. Acta Derm Venereol. 2007;87(6):499-505.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A vizsgálatokba az SZTE Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Ambulanciájának atópiás dermatitisben szenvedő betegek közül vonunk be 100 fő 18 év feletti beteget (férfiakat és nőket is).

Minden résztvevőnek meg kell felelnie a bevonási és kizárási kritériumoknak.

Bevonási kritériumok:

A vizsgálatra önként vállalkozó aláírta a beleegyező nyilatkozatot, mielőtt bármilyen a vizsgálattal kapcsolatos beavatkozás megtörtént volna.

Olyan betegek, akiknek csecsemőkoruk vagy fiatal gyermekkoruk óta van rendszeresen visszatérő klinikailag az atópiás dermatitis kritériumainak megfelelő bőrtünete.

Kizárási kritériumok:

Olyan betegek, akiknél akiknél a dermatitisek egyéb formái fordulnak elő, mint a kontakt dermatitis, foto aggrvált dermatitisek, mely kórképek esetében a barrierfunkció károsodása feltehetőleg nem primer folyamat.

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

- 100 fő
- nők és férfiak
- 18 év feletti egyének

5. A kutatás módszerei

A résztvevők részére részletes tájékoztatás a vizsgálatról és a beleegyező nyilatkozat aláírása.

Anamnézis, és fizikális vizsgálat: (Corneometeres vízvesztés-mérés), majd a betegektől perifériás vért veszünk (Octaniseptes fertőtlenítést követően, 1 db EDTA-t tartalmazó 4ml-es csővel), ebből DNS-t izolálunk, és a genomi DNS több génre terjedő vizsgálatát tervezzük.

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

Nemkívánatos mellékhatás elméletileg nincs, mivel a betegek nem kapnak kezelést. A vérvételkor előfordulhat rosszullét, collapsus, ezekre az esetekre felkészülünk, a vérvétel technikai kivitelezése a rutin betegellátás során alkalmazott standard módszernek megfelelően történik.

A vizsgálat teljes időtartama alatt 24 órában hívható vizsgálóorvos elérhetőségét minden résztvevő megkapja.

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

A vizsgálatban a résztvevők adatait mindvégig bizalmasan, a vonatkozó jogszabályoknak megfelelően kezeljük. A vizsgálat során feldolgozásra kerülő adatokat a Betegadatlapon kódolva tüntetjük fel, azokból a beteg személyazonossága nem állapítható meg.

Amennyiben a vizsgálat eredményét orvosi szakkönyvben megjelentetjük, abban a résztvevők személyének azonosítására alkalmas adatot nem hozunk nyilvánosságra.

A vizsgálatba bevont egyének genomi DNS-ének tárolása és a vizsgálati eredmények, adatok tárolása a 2008. évi XXI. „a humángenetikai adatok védelméről, a humángenetikai vizsgálatok és kutatások, valamint a biobankok működésének szabályairól” szóló törvény előírásainak megfelelően történik.


8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

Az adatok statisztikai értékelése: Vassarstat: Chi2 próba, Fisher próba
A szekvenciák kiértékeléséhez használt szoftverek: Chromas, BioEdit.

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, 2010. szeptember 6.




Dr. Kemény Lajos
tanszékvezető egyetemi tanár