

77/2013

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata

beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

A kitöltött nyomtatvány adatait az etikai véleményt adó Regionális Kutatásaitikai 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)

Az interleukin (IL)-17A és IL-17E citokinek szerepe szteroid rezisztens és érzékeny asthmában

A kérelem iktatási száma: 77/2013

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Dr. Somfay Attila, tanszékvezető, egyetemi tanár

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Az asthma egy krónikus légúti megbetegedés mely emberek millióit érinti a fejlett világban. Az asthma pontos okát még nem ismerjük. Kialakulásában az örökletes hajlamlak fontos szerepe van, ismerünk már számos "asthma gént". A genetikai adottságok mellett a környezeti tényezők is fontos szerepet játszanak a kialakulásában. 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.

betegségre jellemző légúti gyulladás, a cytokin produkció, a légúti hiperreaktivitás (AHR) inhalációs antigénekre és a pulmonális fibrosis. Számos sejttípus így az epitheliális sejtek, az eosinophil, a neutrophil és a simaizomsejtek, az alveoláris macrophágok, a dendriticus sejtek a mastocyták és a T lymphocyták is részt vesznek az asthma pathogenesisében. Számos állat és humán kísérlet alapján a Th2 sejtek által termelt cytokinek és chemokinek (melyek fokozzák a légúti eosinophil gyulladást és a légúti hiperreaktivitást) játszanak kulcsszerepet a betegség kialakulásában. Állatmodellekben a brochoalveoláris lavage-ban emelkedett számú Th2 sejtet valamint interleukin-4 (IL-4), IL-5 és IL-13 szintet mértek. A Th17 típusú immunválasz felfedezésével új lehetőség nyílt az asthma pathogenesisének jobb megismerésére. A Th17 sejtek által termelt IL-17 szint jellegzetesen emelkedett mRNS és protein szinten asthmás betegekben, ráadásul az IL-17 szint még a betegség súlyosságával is korrelál. Az IL-17E az IL-17 család tagja, melyet az IL17A-val ellentétben főleg a Th2 sejtek valamint az epithel sejtek termelnek. Az IL-17 signaling eredményeképp fokozódik a Th2-s cytokin termelés, az eosinophilia valamint az AHR. További érdekes tény, hogy az IL-17E antagonistá hatással van a Th17 sejtek fejlődésére. Ennek jelentőségét még a légzőszervi megbetegedésekben még nem vizsgálták. Az IL-17A és IL-17E szerepe szteroid rezisztens asthmában még nem tisztázott, ezért munkánkban célul tűztük ki ezen citokinek elemzését szteroid érzékeny és rezisztens asthmás betegek mintáiban. Kísérleteink során választ szeretnénk kapni, hogy van-e különbség a két betegcsoportban az IL-17A és IL-17E mRNS kifejeződésében. Vizsgálataink alapján arra is választ kaphatunk, hogy az esetlegesen a közelmúltban elszenvedett *Chlamydomphila pneumoniae* fertőzés befolyásolja-e a betegekben az IL-17A és IL-17E cytokinek kifejeződését. A humán vizsgálataink eredményét szeretnénk kiegészíteni *in vitro* vizsgálatokkal, melyek segíthetnének az asthma pathogenesisének jobb megértésében.

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

Imamura M, Okunishi K, Ohtsu H, Nakagome K, Harada H, Tanaka R, Yamamoto K, Dohi M. Pravastatin attenuates allergic airway inflammation by suppressing antigen sensitisation, interleukin 17 production and antigen presentation in the lung. *Thorax*. 2009 Jan;64(1):44-9. doi: 10.1136/thx.2007.094540. Epub 2008 Oct 3

Vazquez-Tello A, Halwani R, Hamid Q, Al-Muhsen S. Glucocorticoid receptor-beta up-regulation and steroid resistance induction by IL-17 and IL-23 cytokine stimulation in peripheral mononuclear cells. *J Clin Immunol*. 2013 Feb;33(2):466-78. doi: 10.1007/s10875-012-9828-3. Epub 2012 Nov 16.

Vanders RL, Gibson PG, Wark PA, Murphy VE Alterations in Inflammatory, Antiviral and Regulatory Cytokine Responses in Peripheral Blood Mononuclear Cells from Pregnant Women with Asthma. *Respirology*. 2013 Feb 20. doi: 10.1111/resp.12068. [Epub ahead of print]

Bazzi MD, Sultan MA, Al Tassan N, Alanazi M, Al-Amri A, Al-Hajjaj MS, Al-Muhsen S, Alba-Concepcion K, Warsy A. Interleukin 17A and F and asthma in Saudi Arabia: gene polymorphisms and protein levels. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(7):551-5.

Alcorn JF, Crowe CR, Kolls JK. TH17 cells in asthma and COPD. *Annu Rev Physiol*. 2010;72:495-516. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135926. Review

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

Bevonási kritériumok:	20 szteroid kezelésre reagáló asthmás beteg (20-50 év) 20 szteroid rezisztens asthmás beteg (20-50év)
Kizárási kritériumok	fennálló fertőzőes megbetegedés daganatos megbetegedés ismert autoimmun betegség (SLE, RA, SM, DM)

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

20 szteroid kezelésre jól reagáló, és 20 szteroid rezisztens asthmás beteg

5. A kutatás módszerei

A betegekből szükséges minta: 10+5 ml vér

10 ml heparinos vér:

- plasmából meghatározzuk a *Chlamydomphila pneumoniae* ellenanyagszintet microimmunfluoreszcens vagy ELISA teszt segítségével
- a plasmából meghatározzuk az IL-17A, IL-17E szinteket valamint a z IL-4, IL-5 és IL-10 szintet sandwich ELISA-val
- a perifériás mononukleáris sejtekből lymphocyta proliferációs tesztet végzünk. *In vitro* stimuláljuk mitogénnel valamint *C. pneumoniae* antigénnel a sejteket és vizsgáljuk a felülűszók IL-17A és IL-17E szintjét 14 és 48 óra után ELISA módszerrel. A proliferáció mértékét MMT teszttel határozzuk meg

5 ml EDTA-s vér:

A vérből buffy coat-ot nyerünk és kivonjuk belőle a totál RNS-t ezt követően reverz transzkripció során azt cDNS-sé írjuk, amit már használhatunk a Real Time PCR során meghatározni az IL-17A illetve az IL17-E mRNS expressziójának mérésére

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

-

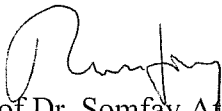
7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1992. évi LXIII. törvény alapján)

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

One-Way ANOVA, Student t-test

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, 2013. április 24.


Prof. Dr. Somfay Attila
kérelmező


... Dr. Bálint Beatrix, PhD
intézetvezető

