

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)

MikroRNS-ek és más bioindikátorok kimutatása szöveti és nyálmintákból a fej nyak régió daganataiban és prekancerózus lézióiban

A kérelem iktatási száma:

152/2013

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Prof. Dr. Nagy Katalin dékán és Prof. Dr. Rovó László tanszékvezető egyetemi tanár

***Verzió: 2013-12-10.**

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.

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A kutatási program célja mikroRNS-ek és más bioindikátorok (metilált DNS molekulák, mitokondriális genom variánsok) kimutatása és jellemzése a fej nyak régió daganataiban szenvedő vagy ilyen daganatok prekancerózus lézióival diagnosztizált betegek szöveti és nyálmintáiban valamint a megfelelő kontroll csoportokból származó mintákban nem invazív, nyálminták vizsgálatán alapuló diagnosztikus módszer kidolgozása céljából. A sejtműködés szabályozásában közreműködő mikroRNS-ek mintázata daganat típusonként változó és jelenlétük a testnedvekben, így a fej nyak régió daganatai esetében gyakran a nyálban is detektálható. Hasonló módon, a daganatsejtek genomjának metilációs mintázata (epigenom) eltér a megfelelő normális sejtektől, és a testnedvekbe jutó metilált DNS mintázata lehetőséget nyújt a daganat jelenlétének közvetett módon történő kimutatására illetve a kezelés hatékonyságának monitorozására. A mitokondriális DNS populációk jellegzetes módon változnak tumorsejtekben, a szelekciós előnyt biztosító mitokondriális genomok dominánssá válnak és ugyancsak detektálhatók nyálmintákban. A fej nyak régió daganataiból és rákmegelőző stádiumaiból vett biopsziák molekuláris analízise a megfelelő kontroll mintákkal és nyálmintákkal összevetve lehetőséget nyújthat e daganatok jellemzésére, biomolekuláik közül a diagnosztikus célra alkalmazható molekulák azonosítására, és ez által jelenlétük nem-invazív módon történő kimutatására.

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

Lopez-Serra, P., Esteller, M. (2012). DNA-methylation-associated silencing of tumor-suppressor microRNAs in cancer. *Oncogene* 31, 1609-1622.

Shivapurkar, N., Gazdar, A.F. (2010). DNA methylation based biomarkers in non-invasive cancer screening. *Curr. Mol. Med.* 10, 123-132.

Gallo, A., Alevizos, I. (2013). Isolation of circulating microRNA in saliva. *Methods Mol. Biol.* 1024, 183-190.

Yoshizawa, J.M., Wong, D.T. (2013). Salivary microRNAs and oral cancer detection. *Methods Mol. Biol.* 936, 313-324.

Liu, C.J., *et al.* (2012). Exploiting salivary miR-31 as a clinical biomarker for oral squamous cell carcinoma. *Head Neck* 34, 219-224.

Yang, Y., *et al.*, (2013). Progress risk assessment of oral premalignant lesions with saliva miRNA analysis. *BMC Cancer* 13:129

Matse, J.H., *et al.* (2013). Discovery and prevalidation of salivary extracellular microRNA biomarkers for the noninvasive detection of benign and malignant parotid gland tumors. *Clinical Cancer Research* 19, 3032-3038.

Wiklund, E., *et al.* (2011). MicroRNA alterations and associated aberrant DNA methylation patterns across multiple sample types in oral squamous cell carcinoma. *PLoS ONE* 6:e27840.

Langevin, S.M., *et al.* (2010). MicroRNA-137 promoter methylation in oral rinses from patients with squamous cell carcinoma of the head and neck is associated with gender and body mass index. *Carcinogenesis* 31, 864-870.

Makiko, S., *et al.* (2000). Facile detection of DNA mutations in tumors and bodily fluids. *Science* 287, 2017-2019.

Jiang, W.W., *et al.*, (2005). Increased mitochondrial DNA content in saliva associated with head and neck cancer. *Clinical Cancer Research* 11, 2486-2491.

Mithani, S.K., *et al.* (2007). Mitochondrial resequencing arrays detect tumor-specific mutations in salivary rinses of patients with head and neck cancer. *Clinical Cancer Research* 13, 7335-7340.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

18 év feletti, magyar biztosítással rendelkező páciensek, akiknél a fej nyak régió daganata vagy ilyen daganatok prekancerózus léziója diagnózisként felmerül. Kizáró kritériumok: más, nem fej-nyak tumoros daganatos megbetegedés; HIV, HCV vagy HBV fertőzöttség.

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

100 fő, 18 év feletti páciensek; férfi és női arány és a kutatóhelyenkénti szám nem meghatározott

5. A kutatás módszerei

Az SZTE FOK Szájsebészeti Tanszékén és az SZTE ÁOK Fül-Orr-Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikáján a fej nyak régió daganatával diagnosztizált vagy ilyen daganat preblasztomatózisával jelentkező betegektől nem stimulált nyálmintát veszünk. Ezt követően az ugyanezeketől a betegektől a szakma szabályainak megfelelően szövettani vizsgálatra veszünk mintát, szájüregi, nyelvgyöki és tonsilla tumor esetében helyi érzéstelenítésben (tetrakain ephedrin spray-vel történő befújást követően 1 perc várakozás után),

próbaexcisios fogóval. A gége és hypopharynx daganatok esetén altatást végzünk és laryngoszkópos feltárással előzetes érzéstelenítés nélkül végezzük a mintavételt. A mintegy 3x3x3 mm méretű szövetmintákat ketté-osztjuk, az egyik részt szárazjégen vagy folyékony nitrogénben lefagyasztjuk, és a molekuláris vizsgálatok elvégzéséig az SZTE FOK Orálbiológiai és Kísérletes Fogorvostudományi Tanszékén -76°C -on tároljuk, a másik részt 4%-os formalin oldatban fixáljuk és szövettani vizsgálatra történő elküldésükig az SZTE ÁOK Fül-Orr Gégészeti és Fej-Nyaksebészeti Klinikáján illetve az SZTE FOK Szájsebészeti Tanszékén tároljuk. A lefagyasztott mintákból mikroRNS-t és DNS-t izolálunk. A mikroRNS mintázatot reverz transzkripciót követő újgenerációs szekvenálással, a metilációs mintázatot multiplex metiláció specifikus PCR-rel, a mitokondriális genomok mutációit s D-hurok szekvenálásával határozzuk meg. A kontroll csoport tagjai az SZTE FOK nem daganatos betegek közül kerülnek ki, akiknél a fogorvosi vizsgálat alapján fogeltávolítás szükséges. A vizsgálat során az eltávolított fozhoz kapcsolódó szöveti részeket analizáljuk.

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

A beavatkozásnak a szakma szabályai szerint végzett rutin diagnosztikai vizsgálatához képest fokozott kockázata nincs. A vizsgálat szövődményei megegyeznek a rutin szövettani mintavétel szövődményeivel. Nemkívánatos esemény bekövetkeztekor a vizsgáló orvosok a szakma szabályai szerint járnak el.

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

A résztvevő páciensekről részletes orvosi adatrögzítés történik, a mindenkori számítógépes és orvosi kartonok segítségével

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

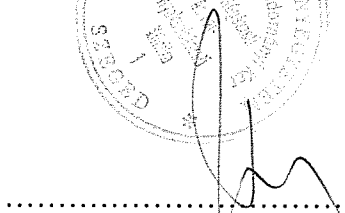
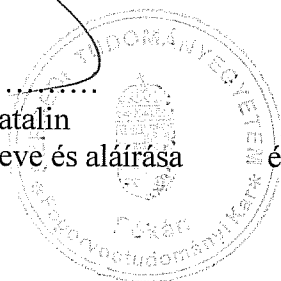
Az eredmények kiértékelésére a Student's t tesztet és a Chi square tesztet alkalmazzuk.

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. december hó 10. nap



Prof. Dr. Nagy Katalin
kérelmező/intézetvezető neve és aláírása



Prof. Dr. Rovó László
kérelmező/intézetvezető neve és aláírása