

**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 tünetmentes pikkelysömörös bőr kóros extracelluláris mátrix kifejeződésének
szerepe a betegség pathomechanizmusában**

A kérelem iktatási száma:

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna, egyetemi tanár - kutatásvezető
Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi Kar
Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ
Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A pikkelysömör krónikus gyulladáshoz vezető bőrbetegség, a hámsejtek jellegzetesen fokozott osztódásával. A tünetes bőr elváltozásai a sebgyógyulásban látottakra emlékeztetnek. A betegek egészségesnek látszó, tünetmentes bőrén olyan molekuláris szintű elváltozásokat lehet találni, melyek alapvetően hozzájárulhatnak a betegség tüneteinek kialakításához. Feltételezzük, hogy a tünetmentes bőrben észlelhető abnormális szöveti homeosztázis felelős a természetes immunitás aktiválásán keresztül a bőrtünetek kialakításáért.

Saját korábbi vizsgálataink arra utalnak, hogy a bőrben kórosan emelkedett mennyiségű onkofötális fibronectin (EDA+FN) és fő receptora az abnormálisan magasan kifejeződő alpha5 integrin alapvető szerepet játszik a hámsejtek fokozott osztódásában. Megmutattuk, hogy a fibronectin az alpha5 integrinen keresztül képes a hámsejtek proliferációját és a D1 ciklin kifejeződését szabályozni.

Jelen vizsgálatainkban megnézzük, hogy az EDA+FN részt vesz-e a hámsejtek természetes immunaktiválásában. A hám bazális membránjának fő alkotója, a laminin kóros voltára is vannak adatok, ezért megnézzük, hogy a laminint kötő alpha6beta4 integrin ellen autoantitestek találhatók-e a betegekben. Mivel erős KGF (keratinocita növekedési factor) és KGFR (KGF receptor) kifejeződést találtunk a tünetmentes pikkelysömörös bőrben, megvizsgáljuk, vajon ennek is oka lehet-e az EDA+FN jelenléte. Tovább vizsgáljuk a D ciklinek keratinocita proliferációban játszott szerepét.

Vizsgálati eredményeink új terápiás lehetőségeket tárhatnak fel.

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

- J Invest Dermatol. 2004 Sep;123(3):537-46. **Proliferating keratinocytes are putative sources of the psoriasis susceptibility-related EDA+ (extra domain A of fibronectin) oncofetal fibronectin.** Széll M, Bata-Csörgo Z, Koreck A, et al.
- Clin Invest. 1998 Apr 1;101(7):1509-18. **Fibronectin and alpha5 integrin regulate keratinocyte cell cycling. A mechanism for increased fibronectin potentiation of T cell lymphokine-driven keratinocyte hyperproliferation in psoriasis.** Bata-Csörgo Z, Cooper KD, Ting KM et al. J
- J Biol Chem. 2001 Mar 30;276(13):10229-33. **The extra domain A of fibronectin activates Toll-like receptor 4.** Okamura Y, Watari M, Jerud ES et al.
- Br J Dermatol. 2010 Jul;163(1):5-11. **Psoriasis and extra domain A fibronectin loops.** McFadden JP, Baker BS, Powles AV, Fry L.
- J Clin Invest. 1992 Jun;89(6):1783-95. **Expression, topography, and function of integrin receptors are severely altered in keratinocytes from involved and uninvolved psoriatic skin.** Pellegrini G, De Luca M, Orecchia G et al.
- Ann N Y Acad Sci. 2005 Jun;1051:104-10. **Autoantibodies to human alpha6 integrin in patients with bullous pemphigoid.** Kiss M, Perényi A, Marczinovits I et al.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A tervezett vizsgálatokat a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika nő ill. férfi pikkelysömörös betegein végezzük el.

A kontroll mintákat a Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika dolgozói ill. azok ismeretségi köréből kiválasztott egészséges önkéntestől gyűjtjük.

Vérszérumot 100 pikkelysömörös betegből és 100 kontroll (egészséges) egyénből gyűjtünk.

A keratóma típusú bőrmintát 12 donorból gyűjtünk, ebből 6 mintát pikkelysömörös betegből veszünk, 6 mintát pedig egészséges donorból.

A punch biopszia típusú bőrmintát 12 donorból gyűjtünk, ebből 6 mintát pikkelysömörös betegből veszünk, 6 mintát pedig egészséges donorból.

A vizsgálatban résztvevő betegek alsó korhatára 18 év, felső korhatára 70 év.

Az összes résztvevőnek meg kell felelnie az összes bevonási és kizárási kritériumnak.

Bevonási kritériumok: a beteg kiterjedt plakkos psoriasisban szenvedjen

Kizárási kritériumok: a beteg a mintavétel előtti 1 hónap időtartam alatt nem kaphat semmilyen lokális kezelést, illetve a mintavétel előtti 2 hónap alatt semmilyen szisztémás kezelést.

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

- 224 fő
- nők és férfiak
- 18 és 70 év közötti egyének

5. A kutatás módszerei

1. Vérvétel:

A betegek bőrét fertőtlenítyük, majd a vénából 8,5 ml vért gyűjtünk sárga kupakos géles csőbe. A csöveket lecentrifugáljuk, és az elválasztott szalmasárga szérumot új csőbe tesszük. A mintákat -20°C-on tároljuk, addig, amíg az összes minta össze nem gyűlik, majd ELISA vizsgálatot végzünk el rajtuk.

2. A vizsgált bőrfelület kezelése:

A mintavétel előtt a beteggel előzetesen megbeszélrt bőrterületet fertőtlenítyük, majd ragasztószalaggal megkezeljük, oly módon, hogy 5x5 cm-es Leucoplast-ot ráragasztunk a bőrfelületre, majd lerántjuk. Ezt a kezelést ugyanazon a bőrterületen 10x egymás után elvégezzük.

2. a) Keratóma vétele:

A mintavétel a kezelést követően 6 órával történik. A vizsgálati eljárás során a beteggel előzetesen megbeszélrt bőrterületet fertőtlenítyük, majd Lidocainnal érzéstelenítjük. Az előkészített bőrterületről ún. Humby eszközzel félvastag bőrt veszünk, majd a keletkező sebet steril transzparens film kötszerrel fedjük. A keletkező seb gyógyulási ideje várhatóan 7-10 nap. A mintavételt követő 3. napon az érintett bőrterületen kötéscserét végzünk. A levett keratómából molekuláris- és sejtbiológiai vizsgálatokat végzünk.

2. b) Punch biopszia:

A mintavétel a kezelést követően 24, ill. 48 órával történik. Az eljárás során a beteggel megbeszélrt bőrterületet fertőtlenítyük, majd enyhe fagyasztás alkalmazásával érzéstelenítjük. Az előkészített bőrterületről 6 mm átmérőjű, kör alakú, éles szélű, „bőrlyukasztó” eszközzel a szövetmintát eltávolítjuk. A keletkező sebet steril transzparens film kötszerrel fedjük. A keletkező seb várható gyógyulási ideje 5 nap. A mintavételt követő 3. napon az érintett bőrterületen kötéscserét végzünk. A mintavételt követő 7. napon varratszedést végzünk. A levett punch biopsziából sejtbiológiai ill. szövettani vizsgálatokat végzünk.

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

Amennyiben szükséges, az érintett területet a szakma szabályainak megfelelően kezeljük. 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 részt vevő betegek adatait mindvégig bizalmasan, a vonatkozó jogszabályoknak megfelelően kezeljük. A vizsgálat során feldolgozásra kerülő adatokat a *Betegadatlap*on kódolva tüntetjük fel, azokból a beteg személyazonossága nem állapítható meg.

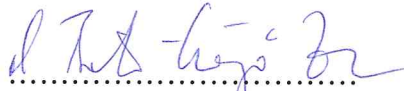
Amennyiben a vizsgálat eredményét orvosi szakkönyvben megjelentetjük, abban a résztvevők személyének azonosítására alkalmas adatot nem hozunk nyilvánosságra.

8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

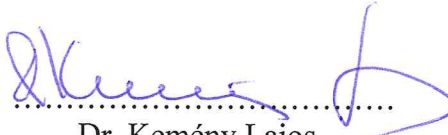
Az eredmények kiértékeléséhez Student-féle T-próbát, egyutas ANOVA-t és Chi-négyzet próbát fogunk alkalmazni Statistica 9.1 és SPSS 15.0 programokkal.

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, 2011. január 14.


.....
Dr. Bata-Csörgő Zsuzsanna
egyetemi tanár - kutatásvezető




.....
Dr. Kemény Lajos
tanszékvezető egyetemi tanár