

Levélcím: I. sz. Belgyógyászati Klinika, 6720 Szeged, Korányi fasor 8-10.

25/2012

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata¹ beavatkozással nem járó vizsgálatok² számára³

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.⁴ 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 teszi 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)

Újonnan kifejlesztett fehérje biochip tesztelése vérképzőszervi daganatos betegek vérszérum mintáin

A kérelem iktatási száma:

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Prof. Dr. Borbényi Zita egyetemi tanár

SZTE II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ

Szeged, Korányi fasor 6.

¹ A 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/S. § (1) bekezdése szerint az itt felsorolt, a kutatási tervben is megtalálható adatok közérdekű nyilvános adatok, amelyeket az etikai bizottság a honlapján köteles nyilvánosságra hozni. Kérjük, hogy a szellemi alkotások oltalmának védelmét szem előtt tartva, a nem nyilvános kutatási terv alapján készítsék el ezt az adatlapot.

² 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
h.) *beavatkozással nem járó vizsgálat (non-interventional trial)*: emberen végzett, a g) pont alá nem tartozó orvostudományi kutatás: 1/2007. (I.24) Eü.M. rendelet

³ Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/S. § (1) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

⁴ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

1. A kutatás célja

A tervezett kutatás célja, hogy egy frissen elkészült, jelenleg 5000 különböző fehérje összetételű pontot tartalmazó fehérje biochip prototípust, a következő alkalmazásokban teszteljen:

- Új tumormarkerek azonosítása
- Daganatos betegségek korai diagnosztikája
- Daganatos betegségek lefolyására vonatkozó prognosztikai információ szerzése
- Daganatos betegek kezelésének követése molekuláris markerek segítségével

2. A kutatás megszervezése és módszerei

A kutatásban résztvevő SZTE II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ feladata a hozzájuk beérkező, a kutatásba bevonni kívánt betegektől a minta gyűjtése, a betegek diagnosztizálása illetve kezelésük nyomonkövetése. A betegektől nyert szérumot sorszámmal látják el és továbbítják a MTA Szegedi Biológiai Kutatóközpontjába. Itt történik a szérumban lévő, a humán fehérjék közül a fehérje biochipen lévő fehérjékkel kölcsönható ellenanyagok kimutatása western blott technika segítségével, majd az kísérleti eredmények elemzése digitális képalkotó technikákkal. Amennyiben azonosításra kerülnek olyan pontok, amelyek több betegre is jellemzően pozitívak, illetve a normál populációban nem kerültek azonosításra, akkor a kérdéses mintában lévő fehérjéket azonosítás céljából további elemzésnek vetjük alá tömegspektrometria segítségével. Az így azonosított betegek mintáit rendszeres vizsgálatnak vetjük alá a kezelésük során. A hasonló pozitív pontokkal rendelkező betegek között megpróbálunk kapcsolatot keresni a betegségük tünete, lefolyása vagy más jellemzőik alapján.

3. A tervezett kutatás szakirodalmi alapjai

Széles körben elfogadott, hogy a daganatos megbetegedések elleni küzdelem kulcs eleme a betegség lehető legkorábbi diagnózisa. A helyes diagnózisok idejét és számát nagyban befolyásolja a mintavételi eljárás komfort érzete, lehetősége, a mintavételre fordítandó idő mennyisége. Ezért tapasztalható az a jelenség, hogy a daganatos megbetegedések felismerése már csak akkor következik be, amikor a betegnek komoly panaszai vannak, illetve más betegségei miatt fordul az orvoshoz. A vérszérum alapú tumordiagnosztika előnyei közé tartozik, a mintavétel rövid ideje, alacsony erőforrás igénye és a viszonylag kellemetlen, általánosan elfogadott módszere. Az elmúlt években számos közleményben bizonyították, hogy daganatos betegek szervezetében humorális immunválasz aktiválódik számos tumor antigén ellen [1–7]. Ezeknek az „önellenanyagoknak” (autoantibody, autoantitest) a detektálása nagyban hozzájárulhat a betegség korai felismeréséhez, tekintettel arra, hogy kifejeződésük már a tumor nagyon korai stádiumában megindul.

A tumor antigéneket 4 laza csoportba oszthatjuk:

- 1) Tumor keletkezéshez kapcsolódó gének fehérje termékei (pl.: *L-myc*, *c-myc*, *p21 ras*, *HER2/neu*, *cyclin B1*, *survivin*, *livin*) [8–13]
- 2) Olyan gének fehérjetermékei amelyek csak az csíra vonal sejtekben, illetve a

tumorokban aktívak [14]

- 3) A tumorban mutációt szenvedett gének fehérjetermékei (pl.: p53) [15, 16]
- 4) Olyan fehérjék amelyeknek a daganat sejtekben rendellenes a poszttranszlációs módosításuk. (pl.: annexin I, calreticulin). [17, 18]

Nem tisztázott az, hogy mely fehérjék váltanak ki immunválaszt a tumorképződés során, mint ahogy kevésbé értett az is, hogy milyen mechanizmusok felelősek az önellenanyagok létrejöttéért. [19] Habár az immunrendszer számára a daganatsejtek felszíni antigénjei a legkönnyebben hozzáférhetőek, azonban a tumor fejlődésével járó apoptózis és gyulladás miatt a sejten belüli antigének is képesek a humorális immunválasz kiváltására. A legtöbb ismert antigén közül csak néhány képes autoantitest termelésére készíteni a szervezetet, és a betegek nagymértékben különbözhetnek abban a tekintetben, hogy mely antigén ellen termelnek ellenanyagot. Ennek fő oka az, hogy tumorok fehérje termelési mintázata két hasonló eredetű daganat esetében is jelentősen különbözhet, illetve a betegek immunrendszerének MHC polymorfizmusa is befolyásolhatja a humorális immunválasz minőségét. Ez a heterogenitás főleg akkor jelent problémát, amikor a beteg szérumot csak egy antigén szempontjából jellemezzük, azonban ha megfelelően nagyszámú antigént prezentálunk, akkor a beteg önellenanyagai egy a daganatra és a betegre együttesen jellemző mintázatot hoznak létre, amely kulcs fontosságú lehet a daganat osztályozásában és a későbbi terápiában.

- [1.] Stockert,E., Jäger,E., Chen,Y.T., Scanlan,M.J., Gout,I., Karbach,J., Arand,M., Knuth,A. and Old,L.J. (1998) A survey of the humoral immune response of cancer patients to a panel of human tumor antigens. *J. Exp. Med.*, **187**, 1349-1354.
- [2.] Dunn,G.P., Bruce,A.T., Ikeda,H., Old,L.J. and Schreiber,R.D. (2002) Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.*, **3**, 991-998, 10.1038/ni1102-991.
- [3.] Mintz,P.J., Kim,J., Do,K.-A., Wang,X., Zinner,R.G., Cristofanilli,M., Arap,M.A., Hong,W.K., Troncoso,P., Logothetis,C.J., et al. (2003) Fingerprinting the circulating repertoire of antibodies from cancer patients. *Nat. Biotechnol.*, **21**, 57-63, 10.1038/nbt774.
- [4.] Hanash,S. (2003) Harnessing immunity for cancer marker discovery. *Nat. Biotechnol.*, **21**, 37-38, 10.1038/nbt0103-37.
- [5.] Güre,A.O., Altorki,N.K., Stockert,E., Scanlan,M.J., Old,L.J. and Chen,Y.T. (1998) Human lung cancer antigens recognized by autologous antibodies: definition of a novel cDNA derived from the tumor suppressor gene locus on chromosome 3p21.3. *Cancer Res.*, **58**, 1034-1041.
- [6.] Prasannan,L., Misek,D.E., Hinderer,R., Michon,J., Geiger,J.D. and Hanash,S.M. (2000) Identification of beta-tubulin isoforms as tumor antigens in neuroblastoma. *Clin. Cancer Res.*, **6**, 3949-3956.
- [7.] Gourevitch,M.M., von Mensdorff-Pouilly,S., Litvinov,S.V., Kenemans,P., van Kamp,G.J., Verstraeten,A.A. and Hilgers,J. (1995) Polymorphic epithelial mucin (MUC-1)-containing circulating immune complexes in carcinoma patients. *Br. J. Cancer*, **72**, 934-938.

- [8.] Ward,R.L., Hawkins,N.J., Coomber,D. and Disis,M.L. (1999) Antibody immunity to the HER-2/neu oncogenic protein in patients with colorectal cancer. *Hum. Immunol.*, **60**, 510-515.
- [9.] Yamamoto,A., Shimizu,E., Ogura,T. and Sone,S. (1996) Detection of auto-antibodies against L-myc oncogene products in sera from lung cancer patients. *Int. J. Cancer*, **69**, 283-289, 10.1002/(SICI)1097-0215(19960822)69:4<283::AID-IJC8>3.0.CO;2-T.
- [10.] Yagihashi,A., Ohmura,T., Asanuma,K., Kobayashi,D., Tsuji,N., Torigoe,T., Sato,N., Hirata,K. and Watanabe,N. (2005) Detection of autoantibodies to survivin and livin in sera from patients with breast cancer. *Clin. Chim. Acta*, **362**, 125-130, 10.1016/j.cccn.2005.06.009.
- [11.] Covini,G., Chan,E.K., Nishioka,M., Morshed,S.A., Reed,S.I. and Tan,E.M. (1997) Immune response to cyclin B1 in hepatocellular carcinoma. *Hepatology*, **25**, 75-80, 10.1002/hep.510250114.
- [12.] Cheever,M.A., Disis,M.L., Bernhard,H., Gralow,J.R., Hand,S.L., Huseby,E.S., Qin,H.L., Takahashi,M. and Chen,W. (1995) Immunity to oncogenic proteins. *Immunol. Rev.*, **145**, 33-59.
- [13.] Sorokine,I., Ben-Mahrez,K., Bracone,A., Thierry,D., Ishii,S., Imamoto,F. and Kohiyama,M. (1991) Presence of circulating anti-c-myc oncogene product antibodies in human sera. *Int. J. Cancer*, **47**, 665-669.
- [14.] Scanlan,M.J., Gure,A.O., Jungbluth,A.A., Old,L.J. and Chen,Y.-T. (2002) Cancer/testis antigens: an expanding family of targets for cancer immunotherapy. *Immunol. Rev.*, **188**, 22-32.
- [15.] von Brevern,M.C., Hollstein,M.C., Cawley,H.M., De Benedetti,V.M., Bennett,W.P., Liang,L., He,A.G., Zhu,S.M., Tursz,T., Janin,N., et al. (1996) Circulating anti-p53 antibodies in esophageal cancer patients are found predominantly in individuals with p53 core domain mutations in their tumors. *Cancer Res.*, **56**, 4917-4921.
- [16.] Winter,S.F., Minna,J.D., Johnson,B.E., Takahashi,T., Gazdar,A.F. and Carbone,D.P. (1992) Development of antibodies against p53 in lung cancer patients appears to be dependent on the type of p53 mutation. *Cancer Res.*, **52**, 4168-4174.
- [17.] Brichory,F.M., Misek,D.E., Yim,A.M., Krause,M.C., Giordano,T.J., Beer,D.G. and Hanash,S.M. (2001) An immune response manifested by the common occurrence of annexins I and II autoantibodies and high circulating levels of IL-6 in lung cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **98**, 9824-9829, 10.1073/pnas.171320598.
- [18.] Chignard,N., Shang,S., Wang,H., Marrero,J., Bréchet,C., Hanash,S. and Beretta,L. (2006) Cleavage of endoplasmic reticulum proteins in hepatocellular carcinoma: Detection of generated fragments in patient sera. *Gastroenterology*, **130**, 2010-2022, 10.1053/j.gastro.2006.02.058.
- [19.] Zinkernagel,R.M., Ehl,S., Aichele,P., Oehen,S., Kündig,T. and Hengartner,H. (1997)

Antigen localisation regulates immune responses in a dose- and time-dependent fashion: a geographical view of immune reactivity. *Immunol. Rev.*, **156**, 199-209.

4. A kutatásba bevonni kívánt vizsgálati alanyok száma, illetve köre, neme, életkora

A kutatásba elsősorban olyan betegeket kívánunk bevonni, akik jól körülhatárolható szimptomákkal rendelkeznek és lehetőség van többféle betegség stádiumban mintavételre, valamint immunrendszerük lehetőleg nem károsodott. A vizsgálati alanyok száma maximum 100, nemük változó, életkoruk lehetőség szerint szintén változó, 18 évesnél idősebb.

5. Retrospektív, beavatkozással nem járó vizsgálatok esetében, amikor a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 20/Q. §-ának alkalmazására kerül sor, a nyilvános adatvédelmi tájékoztatás⁵ (A tájékoztatás – különösen statisztikai vagy tudományos célú adatkezelés esetén – megtörténhet az adatgyűjtés tényének, az érintettek körének, az adatgyűjtés céljának, az adatkezelés időtartamának és az adatok megismerhetőségének mindenki számára hozzáférhető módon történő nyilvánosságra hozatalával, ha az egyénre szóló tájékoztatás lehetetlen vagy aránytalan költséggel járna.)

⁵ A beavatkozással nem járó, retrospektív, statisztikai vizsgálatok esetén – ahol az egyénre szóló tájékoztatás lehetetlen vagy aránytalanul nagy költséggel járna a 23/2002. (V. 9.) számú EüM. rendelet 20/Q. §-a alapján el lehet tekinteni a vizsgálati alany, illetve kiskorú, cselekvőképtelen vagy korlátozottan cselekvőképes személy esetén a törvényes képviselő tájékoztatásától és a beleegyező nyilatkozat beszerzésétől.

Az alább idézett adatvédelmi törvény 6. § (4) bekezdése szerint, ilyen esetben a tájékoztatás az adatgyűjtés tényének, az érintettek körének, az adatgyűjtés céljának, az adatkezelés időtartamának és az adatok megismerhetőségének mindenki számára hozzáférhető módon történő nyilvánosságra hozásával történik. Ezeket az adatokat kérjük közölni.

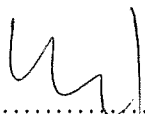
A Személyes adatok védelméről és a közérdekű adatok nyilvánosságáról szóló 1992. évi LXIII. törvény 6. § (1) *Az érintettel az adat felvétele előtt közölni kell, hogy az adatszolgáltatás önkéntes vagy kötelező. Kötelező adatszolgáltatás esetén meg kell jelölni az adatkezelést elrendelő jogszabályt is.*

(2) *Az érintettet – egyértelműen és részletesen – tájékoztatni kell az adatai kezelésével kapcsolatos minden tényről, így különösen az adatkezelés céljáról és jogalapjáról, az adatkezelésre és az adatfeldolgozásra jogosult személyéről, az adatkezelés időtartamáról, illetve arról, hogy kik ismerhetik meg az adatokat. A tájékoztatásnak ki kell terjednie az érintett adatkezeléssel kapcsolatos jogaira és jogorvoslati lehetőségeire is.*

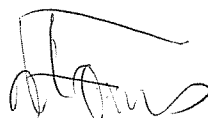
(4) *A tájékoztatás – különösen statisztikai vagy tudományos (ideértve a történelmi kutatásokat is) célú adatkezelés esetén – megtörténhet az adatgyűjtés tényének, az érintettek körének, az adatgyűjtés céljának, az adatkezelés időtartamának és az adatok megismerhetőségének mindenki számára hozzáférhető módon történő nyilvánosságra hozatalával, ha az egyénre szóló tájékoztatás lehetetlen vagy aránytalan költséggel járna.*

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 teszi.

Szeged, 200 hó nap



.....
kérelmező neve és aláírása



.....
intézetvezető neve és aláírása



.....
intézményvezető neve és aláírása