EGÉSZSÉGÜGYI TUDOMÁNYOS TANÁCS
TUDOMÁNYOS ÉS KUTATÁSETIKAI BIZOTTSÁGA

Kérelem

Pankreász megbetegedések pathofiziológiai és genetikai in vitro vizsgálata

1. A kérelmező

neve: Dr. Hegyi Péter
beosztása: tudományos főmunkatárs
munkahelye: SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinika, Sejtélettani Kutatólaboratórium, Szeged

2. A kutatás céljának rövid leírása és indoklása

Általános bevezető: A krónikus pancreatitis a hasnyálmirigy idült, progresszíven kifejlődő megbetegedése, amely a mirigy exokrin és endokrin funkciójának jelentős mértékű károsodásához vezet. Az utóbbi évek nemzetközi összefogással végbemenő kutatásai hatékonyan segítettek a betegség patomechanizmusának megértésében. Több európai országban is (pl. Hollandia, Anglia, Németország, stb.) nemzeti összefogással vizsgálják a pankreász megbetegedéseinek klinikai lefolyását, genetikai hátterét. Hazánkban ez az első olyan kezdeményezés, mellyel Magyarország az alapkutatásban elért eredményei mellett a klinikai pankreatológia területén is eredményes kutatásokat végezhet.

A vizsgálat célja: Örökletes, familiáris és sporadikus krónikus pancreatitis-szel összefüggésbe hozható mutációkat azonosítottak a kationos tripszinogént kódoló *PRSS1* génben, a hasnyálmirigy eredetű tripszin inhibitort kódoló *SPINK1* génben, a cisztás fibrózis transzmembrán konduktanica regulátor fehérjét kódoló *CFTR* génben, illetve a kimotripszin C *CTRC* génjében. A genetikai adattár bővülése ellenére a betegség molekuláris mechanizmusának teljes felderítése - mely mutációk felelősek a krónikus pancreatitis kialakulásáért - még várat magára.

Ennek kísérletes klinikai vizsgálatára pankreász betegek és egészséges kontroll egyének mintáiból tervezzük az érintett gének szekvencia analízisét, valamint az újonnan talált variánsok funkcionális tesztelését. Tekintettel arra, hogy ez az első országos kezdeményezés, a vizsgálatba bevont betegek száma nehezen megítélhető. A tervezett betegszám: kb. 400 - 2000.

A kísérletek a rutinszerűen alkalmazott vérvételből illetve lényegesen ritkább esetben szövettani mintavételből történnének.

1) A szövetmintákból **izolált sejtek**en végzett funkcionális vizsgálatokra az SZTE ÁOK I. Sz. Belgyógyászati Klinikáján illetve az SZTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézetében kerül sor. **2)** A **patológiai vizsgálatra megküldött szövettani minták** molekuláris biológiai feldolgozása (DNS analízis, PCR, fehérje kimutatás - transzporterek, csatornák (pl. CFTR) immunfestései) illetve **3)** a **vér genetikai** vizsgálatára egyrészt a SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinika Sejtélettani Kutatólaboratóriumában másrészt az intézettel évek óta szorosan kooperáló, nemzetközileg igen elismert kutatólaboratóriumokban kerülne sor, mely listáját a 3.4 pont tartalmazza.

3. A kutatásban résztvevő, a kutatásért felelős személyek

3.1. A kutatás koordinátora

Dr. Hegyi Péter, tudományos főmunkatárs, SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika

3.2. A kutatásban résztvevő személyek és munkahelyeik

(Csatlakozási szándéknyilatkozat az 1. sz. melléklet tartalmazza)

Dr. Rakonczay Zoltán, tudományos főmunkatárs, SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika

Dr. Czakó László, egyetemi docens, SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika

Geisz Andrea, okleveles biológus, SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika

Dr. Venglovecz Viktória, tudományos munkatárs, SZTE ÁOK Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

Dr. Iványi Béla, tanszékvezető egyetemi tanár, SZTE ÁOK, Pathológiai Intézet

Dr. Borka Katalin, egyetemi adjunktus, Semmelweis Egyetem, II. sz. Pathológiai Intézet

Prof. Miklós Sahin-Tóth, professor, Boston University, USA

Dr. Jonas Rosendahl, associate professor, University of Leipzig, Germany

4. A tervezett beavatkozások részletes leírása

4.1. A kutatásban résztvevő betegek csoportjai, betegtájékoztatás, a beleegyező nyilatkozat aláírása. Bevonási kritériumok. Kizárási kritériumok.

4.1.1. 18 évnél idősebb cselekvőképes személy

Ebbe a csoportba azon betegek kerülnek, akik az Eü. M. 23/2002 rendelet alapján a **18 évnél idősebb cselekvőképes személy** kategóriába tartoznak. A betegektől történő mintavételt az Eü. M. 23/2002 rendelet 3.§.4. pontja ajánlását követve úgy terveztük, hogy a betegek plusz orvosi beavatkozás (pl.vérvétel, vagy szövet kivétel) ne történjen, így minimalizáljuk a kutatásban résztvevő személyek esetleges károsodását.

A betegektől a betegtájékoztatást illetve a beleegyező nyilatkozat aláírását követően az alábbi mintavételeket tervezzük:

A **vérvétel** a betegtől történő diagnosztikus vérvétellel egyidőben történne, ezáltal *a beteget a vizsgálat céljából nem kellene ismételten vénapunkciónak* alávetni, így számára ez plusz fájdalmat nem jelentene. A betegtől maximum 2 cső (norm. vérvételi cső, nem több, mint 10 ml) vér lenne vételezve a vizsgálatok elvégzésére. A vérvétel elsősorban genetikai vizsgálatok céljából fontos. Vérvétel csak olyan betegeken történnének, akik kezelőorvosuk javaslatra differenciál diagnosztikai okokból amúgy is vérvételre kerülnének.

Azon betegek körében, ahol diagnosztikus **szövettani mintavétel** történik 1. endoszkópos úton ERCP során, 2. UH vezérelt vékonytű biopsziával illetve 3. sebészeti rezekátumból. A szövettani mintavétel esetében az eltávolított rezekátumból a szövettani vizsgálatot végző patológussal előzetesen egyeztetve, annyi mintát használnánk fel, ami nem befolyásolja/veszélyezteti a diagnózis felállítását.

A sejtizolálásra szánt mintákat Hanks Balanced Salt Oldatba (HBSS, SIGMA) +4 °C-on az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikára szállítjuk. A diagnosztikus célból levett szövettani mintavételt a fekvőbeteg intézettel együttműködő Pathológiai Intézetbe kerül, míg a vér a fekvőbeteg intézetből fagyasztott állapotban az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikára kerül további feldolgozás céljából.

Plusz szövettani mintavétel kutatási célra nem történik. Élő, sejtizolálásra alkalmas szövet csak olyan sebészi rezekátumból származhat, mely egyébként is eltávolításra kerülne a betegből. Ahogy korábban említettük, ennek a rezekátumnak is csak azon része kerülhet felhasználásra, mely a szövettani diagnózis felállítását nem zavarja. A szövettani diagnózisra kivett és beágyazott szövet a későbbiekben alkalmas egyéb molekuláris biológiai kísérletek

elvégzésére, így plusz szövet ekkor sem kerülne a betegből kivételre.

A kezelőorvos a kutatás koordinátora által összeállított tájékoztató alapján a **beteget** a beteg számára érthető módon részletesen **tájékoztat**ja a kutatás céljáról, menetéről, illetve arról, hogy a beteg kutatásba való beleegyezése önkéntes, azt bármikor akár szóban, akár írásban visszavonhatja anélkül, hogy ebből hátránya származna és ez esetben a továbbiakban a vele kapcsolatos genetikai adatok még **anonym** módon sem kerülnek felhasználásra. A beteg bármikor kapcsolatba léphet és további kérdéseket tehet fel a kutatás koordinátorának.

A humángenetikai vizsgálat céljából történő mintavétel előtt a résztvevő genetikai tanácsadás keretén belül tájékoztatásban részesülne a mintavétel céljáról, a vizsgálat elvégzésének vagy elmaradásának előnyeiről és kockázatairól, a lehetséges eredménynek az érintettet és közeli hozzátartozóit érintő esetleges következményeiről, a genetikai minta és adat tárolásának módjáról, a résztvevő egyéb nyilatkozata hiányában a genetikai minta archivált gyűjteménybe való bekerüléséről. Továbbá a beteg tájékoztatásban részesülne arról, hogy jogosult a humángenetikai vizsgálat során keletkezett genetikai adat megismerésére illetve arról, hogy dönthet az általa szolgáltatott minta biobankban történő elhelyezéséről. A **beteg** a mintavételre vonatkozó **beleegyezés**ét írásban adná meg.

Kizáró kritérium minden olyan ok, mely kontraindikálja a vérvételt vagy szövettani mintavételt (súlyos társbetegségek, antikoaguláns kezelés). Szintén kizáró ok, ha a gasztroenterológus/sebész szakorvos a vizsgálat közben nem tart indokoltnak vérvételt illetve szöveti mintavételt, vagy a vizsgálat azonnali megszakítása mellett dönt, illetve ha a beteg a vizsgálat közben meggondolja magát és visszavonja a szövettani mintavételre vagy vérvételre vonatkozó önkéntes hozzájárulását. Kizáró ok, ha a résztvevő beteg olyan társbetegségben szenved, amely a kutatási vizsgálatok eredményét jelentősen befolyásolhatja (pl. ritka öröklött gasztrointesztinális betegségek).

4.1.2. 18 évnél idősebb cselekvőképtelen személy

A **18 évnél idősebb cselekvőképtelen személy bevonásánál** a betegtájékoztatás és betegbeleegyezés nem értelmezhető. A transzplantációs mintavételnél a hatályos jogszabályok értelmében beleegyezésre nincs szükség amennyiben a donor életében nem nyilatkozott írásban vagy szóban, hogy szerveinek átültetéséhez nem járul hozzá, illetve hozzátartozója írásban vagy szóban nem tiltakozott az átültetés ellen, akkor az átültetés elvégezhető. Igény esetén a hozzátartozó részletes tájékoztatásban részesül a mintavétel és a tervezett vizsgálatok menetéről. A projektben résztvevő cadavereket a szakma szabályai szerint jelentik a Transzplantációs Központnak, munkacsoportunk az értesítést a Sebészeti Klinika

transzplantációs munkacsoportjától kapja.

Kizáró ok, ha a transzplantációs donor olyan társbetegségben szenved, amely a kutatási vizsgálatok eredményét jelentősen befolyásolhatja (pl. ritka öröklött gasztrointesztinális betegségek) illetve ha a donorból a mintavételre tervezett szövetek/szervek átültetésre kerülnek (pl. hasnyálmirigy).

A humángenetikai adatok védelméről szóló 2008. évi XXI. törvényének 13§ alapján nem végezünk humángenetikai vizsgálatot cselekvőképtelen személyen, kivéve, ha a vizsgálat eredményének ismeretében olyan intézkedés hozható, amely megakadályozza a cselekvőképtelen személy betegségének kialakulását, késlelteti annak kezdetét, korlátozza a súlyosságát, fogyatékosságot előzhet meg, elősegíti egészségének helyreállítását, illetve a már megkezdett vizsgálat folytatása irányának meghatározásához szükséges.

4.1.3. 18 évnél fiatalabb (kiskorú) véleményalkotásra és helyzetértékelésre képes személy

Ebbe a csoportba azon betegek kerülnek, akik az Eü. M. 23/2002 rendelet alapján a **18 évnél fiatalabb véleményalkotásra és helyzetértékelésre képes személy** kategóriába tartoznak. A betegektől történő mintavételt az Eü. M. 23/2002 rendelet 3.§.4. pontja ajánlását követve úgy terveztük, hogy a betegek plusz orvosi beavatkozás (pl.vérvétel) ne történjen, így minimalizáljuk a kutatásban résztvevő személyek esetleges károsodását.

A betegektől a betegtájékoztatást illetve a beleegyező nyilatkozat aláírását követően az alábbi mintavételeket tervezzük:

A **vérvétel** a betegtől történő diagnosztikus vérvétellel egyidőben történne, ezáltal *a beteget a vizsgálat céljából nem kellene ismételten vénapunkciónak* alávetni, így számára ez plusz fájdalmat nem jelentene. A betegtől maximum 2 cső (norm. vérvételi cső, nem több, mint 10 ml) vér lenne vételezve a vizsgálatok elvégzésére. A vérvétel elsősorban genetikai vizsgálatok céljából fontos. Vérvétel csak olyan betegeken történnének, akik kezelőorvosuk javaslatra differenciál diagnosztikai okokból amúgy is vérvételre kerülnének.

Azon betegek körében, ahol diagnosztikus **szövettani mintavétel** történik 1. endoszkópos úton ERCP során, 2. UH vezérelt vékonytű biopsziával illetve 3. sebészeti rezekátumból. A szövettani mintavétel esetében az eltávolított rezekátumból a szövettani vizsgálatot végző patológussal előzetesen egyeztetve, annyi mintát használnánk fel, ami nem befolyásolja/veszélyezteti a diagnózis felállítását.

A sejtizolálásra szánt mintákat Hanks Balanced Salt Oldatba (HBSS, SIGMA) +4 °C-on az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikára szállítjuk. A diagnosztikus célból levett szövettani mintavételt a fekvőbeteg intézettel együttműködő Pathológiai Intézetbe kerül, míg a vér a

fekvőbeteg intézetből fagyasztott állapotban az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikára kerül további feldolgozás céljából.

Plusz szövettani mintavétel kutatási célra nem történik. Élő, sejtizolálásra alkalmas szövet csak olyan sebészi rezekátumból származhat, mely egyébként is eltávolításra kerülne a betegből. Ahogy korábban említettük, ennek a rezekátumnak is csak azon része kerülhet felhasználásra, mely a szövettani diagnózis felállítását nem zavarja. A szövettani diagnózisra kivett és beágyazott szövet a későbbiekben alkalmas egyéb molekuláris biológiai kísérletek elvégzésére, így plusz szövet ekkor sem kerülne a betegből kivételre.

A kezelőorvos a **beteget és a beteg törvényes képviselőjét** számukra érthető módon részletesen **tájékoztat**ná a kutatás céljáról, menetéről, illetve arról, hogy a beteg illetve törvényes képviselőjének kutatásba való beleegyezése önkéntes, azt bármikor akár szóban, akár írásban visszavonhatják anélkül, hogy ebből a betegnek hátránya származna és ez esetben a továbbiakban a vele kapcsolatos genetikai adatok még **anonym** módon sem kerülnek felhasználásra. A humángenetikai vizsgálat céljából történő mintavétel előtt a beteg és a beteg törvényes képviselője genetikai tanácsadás keretén belül tájékoztatásban részesülne a mintavétel céljáról, a vizsgálat elvégzésének vagy elmaradásának előnyeiről és kockázatairól, a lehetséges eredménynek az érintettet és közeli hozzátartozóit érintő esetleges következményeiről, a genetikai minta és adat tárolásának módjáról, a résztvevő egyéb nyilatkozata hiányában a genetikai minta archivált gyűjteménybe való bekerüléséről. Továbbá a beteg és törvényes képviselője tájékoztatásban részesülne arról, hogy jogosult a humángenetikai vizsgálat során keletkezett genetikai adat megismerésére illetve arról, hogy dönthet az általa szolgáltatott minta biobankban történő elhelyezéséről.

A 18 évnél fiatalabb (kiskorú) véleményalkotásra és helyzetértékelésre képes résztvevő **beteg** a mintavételre vonatkozó **beleegyezés**ét írásban adná meg, esetében **törvényes képviselője** is ellátná kézjegyével a beleegyező nyilatkozatot.

Kizáró kritérium minden olyan ok, mely kontraindikálja a vérvételt vagy szövettani mintavételt (súlyos társbetegségek, antikoaguláns kezelés). Szintén kizáró ok, ha a gasztroenterológus/sebész szakorvos a vizsgálat közben nem tart indokoltnak vérvételt illetve szöveti mintavételt, vagy a vizsgálat azonnali megszakítása mellett dönt, illetve ha a beteg vagy a törvényes képviselő a vizsgálat közben meggondolja magát és visszavonja a szövettani mintavételre vagy vérvételre vonatkozó önkéntes hozzájárulását. Kizáró ok, ha a résztvevő olyan társbetegségben szenved, amely a kutatási vizsgálatok eredményét jelentősen befolyásolhatja (pl. ritka öröklött gasztrointesztinális betegségek).

4.1.4. 18 évnél fiatalabb (kiskorú) véleményalkotásra és helyzetértékelésre nem képes személy

Ebbe a csoportba azon betegek kerülnek, akik az Eü. M. 23/2002 rendelet alapján a **18 évnél fiatalabb véleményalkotásra és helyzetértékelésre nem képes személy** kategóriába tartoznak. A betegektől történő mintavételt az Eü. M. 23/2002 rendelet 3.§.4. pontja ajánlását követve úgy terveztük, hogy a betegek plusz orvosi beavatkozás (pl.vérvétel) ne történjen, így minimalizáljuk a kutatásban résztvevő személyek esetleges károsodását.

A betegektől a betegtájékoztatást illetve a beleegyező nyilatkozat aláírását követően az alábbi mintavételeket tervezzük:

A **vérvétel** a betegtől történő diagnosztikus vérvétellel egyidőben történne, ezáltal *a beteget a vizsgálat céljából nem kellene ismételten vénapunkciónak* alávetni, így számára ez plusz fájdalmat nem jelentene. A betegtől maximum 2 cső (norm. vérvételi cső, nem több, mint 10 ml) vér lenne vételezve a vizsgálatok elvégzésére. A vérvétel elsősorban genetikai vizsgálatok céljából fontos. Vérvétel csak olyan betegeken történnének, akik kezelőorvosuk javaslatra differenciál diagnosztikai okokból amúgy is vérvételre kerülnének.

Azon betegek körében, ahol diagnosztikus **szövettani mintavétel** történik 1. endoszkópos úton ERCP során, 2. UH vezérelt vékonytű biopsziával illetve 3. sebészeti rezekátumból. A szövettani mintavétel esetében az eltávolított rezekátumból a szövettani vizsgálatot végző patológussal előzetesen egyeztetve, annyi mintát használnánk fel, ami nem befolyásolja/veszélyezteti a diagnózis felállítását.

A sejtizolálásra szánt mintákat Hanks Balanced Salt Oldatba (HBSS, SIGMA) +4 °C-on az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikára szállítjuk. A diagnosztikus célból levett szövettani mintavételt a fekvőbeteg intézettel együttműködő Pathológiai Intézetbe kerül, míg a vér a fekvőbeteg intézetből fagyasztott állapotban az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikára kerül további feldolgozás céljából.

Plusz szövettani mintavétel kutatási célra nem történik. Élő, sejtizolálásra alkalmas szövet csak olyan sebészi rezekátumból származhat, mely egyébként is eltávolításra kerülne a betegből. Ahogy korábban említettük, ennek a rezekátumnak is csak azon része kerülhet felhasználásra, mely a szövettani diagnózis felállítását nem zavarja. A szövettani diagnózisra kivett és beágyazott szövet a későbbiekben alkalmas egyéb molekuláris biológiai kísérletek elvégzésére, így plusz szövet ekkor sem kerülne a betegből kivételre.

A kezelőorvos 18 évnél fiatalabb (kiskorú) véleményalkotásra és helyzetértékelésre nem képes személy **törvényes képviselőjét** részletesen **tájékoztat**ná a kutatás céljáról,

menetéről, illetve arról, hogy a kutatásba való beleegyezés önkéntes, azt törvényes képviselője bármikor akár szóban, akár írásban visszavonhatja anélkül, hogy ebből hátránya származna és ez esetben a továbbiakban a vele kapcsolatos genetikai adatok még **anonym** módon sem kerülnek felhasználásra. A humángenetikai vizsgálat céljából történő mintavétel előtt a résztvevő 18 évnél fiatalabb (kiskorú) véleményalkotásra és helyzetértékelésre nem képes személy törvényes képviselője genetikai tanácsadás keretén belül tájékoztatásban részesülne a mintavétel céljáról, a vizsgálat elvégzésének vagy elmaradásának előnyeiről és kockázatairól, a lehetséges eredménynek az érintettet és közeli hozzátartozóit érintő esetleges következményeiről, a genetikai minta és adat tárolásának módjáról, a résztvevő egyéb nyilatkozata hiányában a genetikai minta archivált gyűjteménybe való bekerüléséről. Továbbá a 18 évnél fiatalabb (kiskorú) véleményalkotásra és helyzetértékelésre nem képes személy törvényes képviselője tájékoztatásban részesülne arról, hogy jogosult a humángenetikai vizsgálat során keletkezett genetikai adat megismerésére illetve arról, hogy dönthet az általa szolgáltatott minta biobankban történő elhelyezéséről.

A 18 évnél fiatalabb (kiskorú) véleményalkotásra és helyzetértékelésre nem képes személy **törvényes képviselője** a mintavételre vonatkozó beleegyezését írásban adná meg.

Kizáró kritérium minden olyan ok, mely kontraindikálja a vérvételt vagy szövettani mintavételt (súlyos társbetegségek, antikoaguláns kezelés). Szintén kizáró ok, ha a gasztroenterológus/sebész szakorvos a vizsgálat közben nem tart indokoltnak vérvételt illetve szöveti mintavételt, vagy a vizsgálat azonnali megszakítása mellett dönt, illetve ha fiatalabb (kiskorú) véleményalkotásra és helyzetértékelésre nem képes személy **törvényes képviselője** a vizsgálat közben meggondolja magát és visszavonja a szövettani mintavételre vagy vérvételre vonatkozó önkéntes hozzájárulását. Kizáró ok, ha a résztvevő olyan társbetegségben szenved, amely a kutatási vizsgálatok eredményét jelentősen befolyásolhatja (pl. ritka öröklött gasztrointesztinális betegségek).

5. Kutatás menete

5.1. Laboratóriumi feldolgozás

A vérminta illetve a HBSS-oldatban levő szövettani minta bekerül az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinika Sejtélettani Laboratóriumába, ahol a minták feldolgozásra kerülnek. A vérmintából QIAamp DNA Blood Mini Kit (QIAGEN) segítségével DNS-t izolálunk, majd a továbbiakban PCR technika segítségével sokszorosítjuk a kívánt DNS szakaszt. A

szövettani mintákból enzimatikus emésztést követően kötőszöveti és epitélsejteket izolálunk, melyeket inkubátorba helyezünk 2-7 napra vagy az izolálást követően egyből felhasználjuk. Az epitélsejteken olyan élettani és biokémiai kísérleteket tervezünk, melyekkel következtetni lehet a tripszin szekréciójára, aktivitási profiljára, illetve a duktális típusú epitél sejtekből a bikarbonát szekréció mértékére. Ezt követően a mind a DNS mind a biopsziás mintából elvégezzük a megfelelő karakterizációs vizsgálatokat (pl. RFLP analízis, DNS szekvencia analízis, real-time pH mérés, [Ca^{2+}]-mérés). Amennyiben olyan biokémiai vizsgálatra kerülne sor, amelyre a klinika sejtélettani laboratóriumában nincsen lehetőség, de a kollaborációs intézetekben erre az infrastruktúra adott, úgy a mintát a szakma szabályai szerint a kollaborációs egyetemekre név nélkül, kódszámmal ellátva megküldjük.

5.2. A szövetminták tárolása, dokumentációja

A molekuláris biológiai vizsgálatokhoz a szövetmintákat -80°C hőmérsékletet biztosító hűtőben vagy folyékony nitrogénben tároljuk. A humán minták gyűjtésére és tárolására az ÁNTSZ Országos Tisztifőorvosi Hivatal **biobanki tevékenysége**re vonatkozó működési engedélyt adott ki az SZTE, ÁOK, I. Sz. Belgyógyászati Klinika Sejtélettani Kutatólaboratóriuma számára.

A szövetminták tárolásáról egymással összhangban elektronikus (számítógépes) és hagyományos (kézzel írott) dokumentáció készül. A dokumentációhoz csak a felelős személyek férnek hozzá.

A szövetminták felhasználását csak az engedélyben megnevezett személyek számára, és csak az engedélyben körvonalazott kutatás céljaira biztosítjuk. A kutatásra átvett minták pontos számáról és megnevezéséről a kutató vagy a vizsgálóorvos aláírt nyilatkozatot készít minden alkalommal.

A 2008. évi XXI. törvény 23§ alapján a kódolt genetikai mintát, adatot és kódkulcsokat mind fizikailag és elektronikusan elkülönítve tároljuk A 24§ alapján a személyazonosító adatokkal együttesen tárolt, valamint kódolt genetikai mintát illetve adatot tartalmazó nyilvántartás személyazonosító adatokat tartalmazó nyilvántartással nem kerül összekapcsolásra. A 26§ alapján a biobankban tárolt minden genetikai mintát és adatot valamint az ezekkel kapcsolatos minden eljárást, tevékenységet a genetikai minta és adattovábbítását az adatfelvételtől számított legalább 30 évig nyilvántartjuk, kivéve, ha az érintett a genetikai adatkezeléséhez adott beleegyezését visszavonja. Visszavonás esetén az érintett tájékoztatását követően valamennyi a genetikai adatokra vonatkozó nyilvántartást megsemmisítjük.

5.3. Adminisztráció, a kutatási adatok kiértékelése

A betegről gyűjtött adatokat titkosan kezeljük, a beteg a kutatási projektben, publikációkban mindvégig **anonym** marad. A vizsgálat legelején a beteg kódszámot kap, melyet rögzítünk. Innentől kezdve a beteg mindvégig kódszámmal fut. Az azonosításra alkalmas iratok elzárt helyen az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán kerülnek tárolásra. Ehhez az információhoz csak a kutatás vezetője férhet hozzá. Minden egyes mintán, csövön csak a kódszámot tüntetjük fel így a beteg minden tekintetben és mindvégig anonym marad. A betegnek bármikor lehetősége van a vizsgálat menetéről és az eredményekről érdeklődni a kutatás vezetőjétől, akinek elérhetőségéről a beteg szóban és írásban tájékoztatást kap. A statisztikai értékelés során a betegek az adatbázisban szintén anonym módon, a megadott kód alapján kerülnek rögzítésre. A kiértékelő személy a beteg személyes adataival kapcsolatba nem kerül, azok az adatbázisban nem kerülnek rögzítésre, így az eredményekből az egyes személyekre következtetni nem lehet. Fontos felhívni a beteg figyelmét arra, hogy a kutatás céljából történt mintavétel az ő állapotát nem befolyásolja, a kutatás eredményei a jövőre nézve adnak tájékoztatást a betegség gyógyításához.

6. Személyi, szakmai és tárgyi feltételek

6.1. Adat és mintagyűjtés

Tekintettel arra, hogy az orvosi beavatkozásra nem a kutatás céljából kerül sor mintavétel (vérvétel, szövettani mintavétel) csak olyan egészségügyi intézetben történik, amelynek erre jogosultsága van. Így az adat- és mintagyűjtés személyi és tárgyi feltételei adottak.

6.2. Kutatás, minta tárolás

Az SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán 3 db -180 °C, 2 db -80°C, 2 db -20°C, 4 db +4°C, hőmérsékletet biztosító, zárható hűtőberendezés áll rendelkezésre A folyékony nitrogén tartály hetente kerül utántöltésre felelős szakasszisztens közreműködésével a megfelelő munkavédelmi eszközök használata mellett (védőkesztyű, arcvédő pajzs, védőköpeny) és munkavédelmi oktatást követően.

A humán szövetek felhasználásáról sokéves tapasztalattal rendelkeznek a feltüntetett intézeti munkatársak, valamint a rendelkezésre álló kooperációs külföldi szakembergárda is biztosítja a megfelelő színvonalú munkát.

A 2008. évi XXI. törvény 23§ alapján a kódolt genetikai mintát, adatot és

kódkulcsokat mind fizikailag és elektronikusan elkülönítve tároljuk A 24§ alapján a személyazonosító adatokkal együttesen tárolt, valamint kódolt genetikai mintát illetve adatot tartalmazó nyilvántartás személyazonosító adatokat tartalmazó nyilvántartással nem kerül összekapcsolásra. A 26§ alapján a biobankban tárolt minden genetikai mintát és adatot valamint az ezekkel kapcsolatos minden eljárást, tevékenységet a genetikai minta és adattovábbítását az adatfelvételtől számított legalább 30 évig nyilvántartjuk, kivéve, ha az érintett a genetikai adatkezeléséhez adott beleegyezését visszavonja. Visszavonás esetén az érintett tájékoztatását követően valamennyi a genetikai adatokra vonatkozó nyilvántartást megsemmisítjük.

A humán minták gyűjtésére és tárolására az ÁNTSZ Országos Tisztifőorvosi Hivatal IF 702-19/2012. sz. Határozatban módosította az SZTE SZAKK 372-4/2011 sz. Határozatba foglalt járóbeteg ellátásra vonatkozó működési engedélyét, melyben **biobanki tevékenység** (gyűjtés és tárolás) **szakmára** (szakmakód: 6702) működési engedélyt adott ki. 4 sz. MELLÉKLET

7. A vizsgálat OGYI engedélyezése

A projektbe bevont személy nem kap kezelést. A vizsgálat nem klinikai farmakológiai vizsgálat.

8. Farmakológiai vizsgálat esetén a gyógyszerről rendelkezésre álló farmakológiai, toxikológiai adatok összefoglalása

A projektbe bevont személy nem kap kezelést.

9. A hazai és a nemzetközi szakmai irodalom állásfoglalása a megoldandó kérdésekről

Whitcomb et al.	**Nat Genet .**	14(2):141-5	1996
Chen et al.	**Gastroenterology.**	120(4):1061-4	2001
Witt et al.	**Nat Genet.**	25(2):213-6.	2006
Witt et al.	**Gastroenterology.**	132(4):1557-73.	2007
Király et al.	**Gut.**	56(10), 1433-8.	2007
Rosendahl et al.	**Nat Genet.**	40(1):78-82	2008
Whitcomb et al.	**Curr. Opin. Gastroenterol**	27(5):467-74.14(2):141-5	2011

Pallagi et al.	**Gastroenterology**	141(6):2228-2239	2011
Rosendahl et al.	**Gut.**	40(1):78-82	2012
Zhou et al	**J Gastroenterol Hepatol.**	26(8):1238-46.	2011

10. Az új vizsgálóeljárás kockázatának és hasznosságának mérlegelése

Tekintettel arra, hogy a vizsgálatok során a beteg kezelést nem kap, illetve nem történik olyan vizsgálat, ami a gasztroenterológiai/sebészeti szakterületen ne lenne már ismert, **a mintavételnek specifikus kockázata nincs**. A sebészeti beavatkozás elvégzése a mintavételtől teljesen függetlenül terápiás célból történik. A vizsgálatok hasznosak, hiszen ezáltal ismerhetjük meg a Pankreász megbetegedések pathofiziológiai és genetikai hátterét, ami később diagnosztikus, illetve terápiás megoldásokhoz vezethet. A kezelőszemélyzet a megfelelő munkavédelmi előírások betartásával dolgozik.

11. Esetleges nem kívánt hatások, szövődmények és elhárításuk lehetőségének felsorolása

Az endoszkópos vizsgálatok és a vérvétel végzésekor fellépő esetleges szövődmények elhárítására az engedéllyel rendelkező intézetek mindegyike felkészült. A sebészeti rezekátumokból történő mintavétel nem veszélyezteti a beteg állapotát, hiszen a mintavétel a már eltávolított szövetrészletből történik.

A mintákat kezelő személyzet a munkavédelmi előírások betartása mellett, megfelelő védőöltözet és védőfelszerelés használata mellett végzi munkáját.

12. A vizsgálatok száma, időpontja (időtartama)

Tekintettel arra, hogy a betegből plusz **szövet kivételére** nem kerül sor, így a vizsgálat/beavatkozás ideje nem változik. A műtétre kerülő betegek esetében az eltávolított rezekátumból a szövettani vizsgálatot végző patológussal előzetesen egyeztetve, 1-2 cm^3-nyi mintát vennénk. A kutatás semmi esetben sem befolyásolja a beteg gyógyszeres kezelését, a beteg olyan gyógyszert kap, amit egyébként is felírt neki a gasztroenterológus szakorvos.

A **vérvétel** a betegtől történő diagnosztikus vérvétellel egyidőben történne, ezáltal a beteget a vizsgálat céljából ismételt vénapunkciónak alávetni nem kell.

A cadaver donor mintavételek száma és időpontja előre nem meghatározható, a riasztást követően a munkacsoport kijelölt tagjai csatlakoznak a SZTE Sebészeti Klinikájának

Transzplantációs Munkacsoportjához.

13. A kutatásba bevont személyek száma

A projektbe évente kb. 400-2000 az adott fekvőbeteg intézetbe érkező járóbeteget vagy fekvőbetegeket vonnánk be. **A vizsgálat csak olyan betegeken történne, akik gasztroenterológus/sebész szakorvosi javaslatra differenciál diagnosztikai okokból amúgy is szövettani vizsgálatra illetve vérvételre kerülnének**. A vizsgálatba a személyek csak részletes tájékoztatás és önkéntes beleegyezés során kerülnének be. A betegek csoportonkénti felosztása a későbbiekben történne, amikor a beteg betegségének megállapítása is befejeződött, hiszen előre a diagnózis nem mindig állapítható meg.

A cadaver donorok száma és életkora előre nem megállapítható, kb. 10 mintavételt tervezünk.

14. Adat- és mintagyüjtő hely

Az Eü. M. rendelet 3§.6-os pontja szabályait betartva kutatásba résztvevőként elsősorban magyarországi egészségügyi intézményben ellátott betegeket kívánjuk bevonni. Az adat és mintagyűjtő helyen semmilyen formátumban sem történik kutatás (kivéve, ha az megegyezik a 3.1 illetve 3.2. pontban megjelölt kutatási hellyel). A mintákat közvetlenül a SZTE I. sz. Belgyógyászati Klinikára szállítjuk. ahol a korábban leírt módon a minták feldolgozása.

15. Betegtájékoztató

2 sz. MELLÉKLET

16.. Írásos beleegyező nyilatkozat

3 sz. MELLÉKLET

17. A vizsgálat támogatója (szponzor magyarországi címe)

A vizsgálat tudományos célokat szolgál. Külön szponzora nincs. Az etikai engedélyt követően a kutatási projekt elvégzésére hazai (pl. OTKA) illetve nemzetközi (pl. Wellcome Trust, EU)

pályázatokat kívánunk benyújtani.

18. Kártalanítási biztosítási szerződés

Nincs.

19. A vizsgálatban részt vevő személyeknek nyújtott kompenzáció:

A vizsgálatban levő személyek juttatásban nem részesülnek.

20. A vizsgálatba bevont személyek egészségügyi érdekeinek a beavatkozást végzőktől független biztosításának módja. A kutatásban részt nem vevő, kijelölt orvos neve, beosztása:

Nincs.

21. Egyéb közlendők:

Nincs.

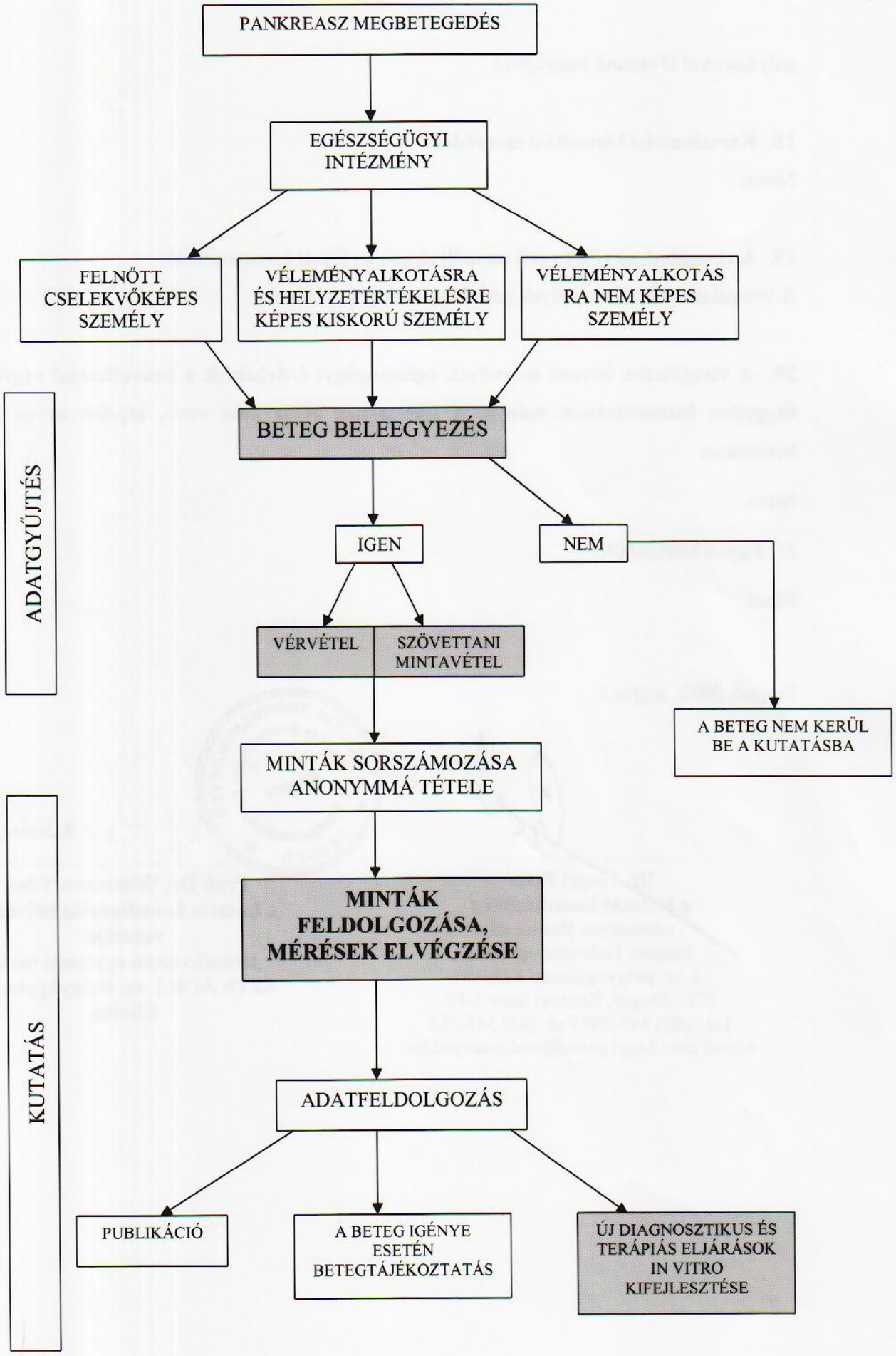
Szeged, 2012. május 2..

P.H.

SZEGEDI TUDOMÁNYEGYETEM Általános Orvostudományi Kar I. sz. Belgyógyászati Klinika Igazgató SZEGED

.....
Dr. Hegyi Péter
a kutatás koordinátora
Tudományos főmunkatárs
Szegedi Tudományegyetem
I. sz. Belgyógyászati Klinika
6720 Szeged, Korányi fasor 8-10
Tel.: (62) 545-200 Fax: (62) 545-185
e-mail cím: hegyi.peter@med.u-szeged.hu

.....
Prof. Dr. Wittmann Tibor
a kutatás koordinációs helyének vezetője
tanszékvezető egyetemi tanár
SZTE ÁOK I. sz. Belgyógyászati Klinika


PANKREASZ MEGBETEGEDÉS
EGÉSZSÉGÜGYI INTÉZMÉNY
FELNŐTT CSELEKVŐKÉPES SZEMÉLY
VÉLEMÉNYALKOTÁSRA ÉS HELYZETÉRTÉKELÉSRE KÉPES KISKORÚ SZEMÉLY
VÉLEMÉNYALKOTÁSRA NEM KÉPES SZEMÉLY
ADATGYŰJTÉS
BETEG BELEEGYEZÉS
IGEN
NEM
VÉRVÉTEL
SZÖVETTANI MINTAVÉTEL
A BETEG NEM KERÜL BE A KUTATÁSBA
MINTÁK SORSZÁMOZÁSA ANONYMMÁ TÉTELE
KUTATÁS
MINTÁK FELDOLGOZÁSA, MÉRÉSEK ELVÉGZÉSE
ADATFELDOLGOZÁS
PUBLIKÁCIÓ
A BETEG IGÉNYE ESETÉN BETEGTÁJÉKOZTATÁS
ÚJ DIAGNOSZTIKUS ÉS TERÁPIÁS ELJÁRÁSOK IN VITRO KIFEJLESZTÉSE