

**SCHEMA INFORMATIVA E DICHIARAZIONE DI CONSENSO INFORMATO PER LA
PARTECIPAZIONE ALLO STUDIO:**

**“Definizione di un nuovo quadro clinico dell’intolleranza al
glutine geneticamente determinata e identificazione degli
strumenti diagnostici”**

1. Sede e Responsabili della Ricerca:

Presso la *Clinica Pediatrica dell’Università di Trieste e dell’Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico “Burlo Garofolo” e il Dipartimento di Pediatria, Biochimica e Biologia Molecolare dell’Università di Debrecen, (Ungheria)* è in programma una Ricerca medico-scientifica, che si propone di dimostrare la glutine dipendenza di sintomi (es. anemia sideropenica, diarrea esplosiva, dermatite erpetiforme) presenti in soggetti a rischio di malattia celiaca (portatori dell’HLA DQ2/8 e familiari di soggetti con celiachia), privi degli anticorpi anti-transglutaminasi nel sangue.

Il metodo che proponiamo si basa sulla ricerca degli anticorpi anti-transglutaminasi direttamente sulla mucosa intestinale di soggetti sintomatici a rischio di celiachia ma costantemente negativi agli stessi anticorpi nel sangue.

Questa ricerca prende spunto da precedenti osservazione che dimostrano la produzione di anticorpi anti-transglutaminasi da parte della mucosa intestinale in soggetti a rischio di celiachia e la capacità della dieta senza glutine di bloccare la produzione di questi anticorpi mucosali e modificare lo stato clinico (es. guarigione dell’anemia o della diarrea esplosiva episodica).

Questa ricerca vuole dimostrare l’esistenza di un nuovo quadro clinico della malattia celiaca caratterizzato dalla glutine-dipendenza delle alterazioni infiammatorie della mucosa intestinale (anticorpi anti-transglutaminasi mucosali) e dei sintomi, attraverso un percorso clinico-sperimentale caratterizzato da una biopsia all’inizio dello studio, una seconda biopsia dopo 12 mesi di dieta senza glutine ed una terza biopsia intestinale dopo 6-12 mesi di riesposizione al glutine.

Il titolo dello Studio è:

“Definizione di un nuovo quadro clinico dell’intolleranza al glutine geneticamente determinata e identificazione degli strumenti diagnostici”

Questa Ricerca viene realizzata congiuntamente presso la Clinica Pediatrica dell’Università di Trieste e dell’IRCCS “Burlo Garofolo in Trieste e il Dipartimento di Pediatria e Biologia Molecolare dell’Università di Debrecen ,Ungheria.

Per svolgere tale Ricerca abbiamo bisogno della collaborazione e della disponibilità di persone che, come Lei, soddisfino i requisiti scientifici idonei alla valutazione che verrà eseguita e per questo Le proponiamo di partecipare alla presente Ricerca.

- dr. Tarcisio Not (tel. 040 3785472, e-mail: not@burlo.trieste.it)

- dr. Stefano Martelossi (tel. 040 3785397, e-mail: martelossi@burlo.trieste.it), responsabili della ricerca presso la Clinica Pediatrica dell’Università di Trieste..

- dr.ssa Ilma Karponai-Szabo (tel +36-1-459-9192, Ilma.Korponay-Szabo@uta.fi) responsabile della ricerca presso l’Università di Debrecen, Ungheria.

Prima di decidere, qualora lo desiderasse, chieda un parere sia ai Suoi familiari sia al Suo medico fiducia.

2. Scopo della ricerca

Questa Ricerca si propone come obiettivo di:

Identificare precocemente (prima che compaiano gli anticorpi anti-transglutaminasi nel sangue) l'infiammazione glutine dipendente a livello intestinale, **mediante una prima biopsia intestinale durante la dieta libera**, in soggetti sintomatici (es. anemia sideropenia resistente alla terapia con ferro per bocca, diarrea, stanchezza cronica, orticaria cronica, dermatite erpetiforme, presenza di patologie autoimmuni di recente insorgenza) **e a rischio di malattia celiaca perché portatori dell'HLA DQ2 e/o DQ8 e familiari di soggetti con celiachia.**

Verificare se la dieta senza glutine per un periodo di 12 mesi è in grado di modificare il quadro clinico con un miglioramento dei sintomi e di bloccare la produzione degli anticorpi anti-transglutaminasi a livello della mucosa intestinale, **su una seconda biopsia intestinale.**

Dimostrare la glutine dipendenza di questi fenomeni con la riesposizione al glutine degli stessi soggetti per un periodo di 6-12 mesi (o fino alla comparsa della sintomatologia) e l'esecuzione di **una terza biopsia intestinale** per documentare la comparsa degli anticorpi anti-transglutaminasi mucosali.

3. Procedure dello Studio

Lo studio è organizzato in 5 fasi:

1. dosaggio degli anticorpi anti-transglutaminasi e ricerca del genotipo specifico della malattia celiaca (HLADQ2/8) su campione di sangue (6 mL);
2. misura della permeabilità intestinale con dosaggio urinario degli zuccheri Lattulosio Ramnosio, ed esecuzione della biopsia intestinale ai soggetti positivi per l'HLA DQ2/8 e negativi agli anticorpi anti-transglutaminasi nel sangue;
3. dieta senza glutine per 12 mesi ;
4. misura della permeabilità intestinale con dosaggio urinario degli zuccheri Lattulosio Ramnosio e seconda biopsia intestinale dopo 12 mesi di dieta senza glutine, per verificare gli effetti della dieta sia sulla scomparsa dei sintomi sia sul miglioramento della permeabilità intestinale che del blocco della produzione intestinale degli anticorpi anti-transglutaminasi.
5. riesposizione al glutine per 6-12 mesi (o fino alla comparsa della sintomatologia) e misura della permeabilità intestinale con dosaggio urinario degli zuccheri Lattulosio Ramnosio e terza biopsia per misurare la comparsa degli anticorpi anti-transglutaminasi mucosali e registrare l'eventuale comparsa della sintomatologia.

In dettaglio il disegno sperimentale di questa ricerca prevede:

l'esecuzione di un prelievo di sangue (6 millilitri) su cui dosare gli anticorpi anti-transglutaminasi e ricercare il genotipo HLA DQ2/8 che predispone alla celiachia .

Ai soggetti negativi agli anticorpi anti-transglutaminasi e positivi all'HLA DQ2/8 sarà proposta la biopsia intestinale e l'indagine di misura della permeabilità intestinale mediante test al doppio zucchero. Questo test prevede l'assunzione per bocca di una soluzione (60 mL) contenente due zuccheri Lattulosio e Ramnosio, la raccolta per 5 ore delle urine e il prelievo di un campione da analizzare.

La biopsia intestinale sarà eseguita con un gastroscopio in sedazione nei soggetti d'età inferiore ai 18 anni mentre per coloro che supereranno tale età la sedazione sarà facoltativa.

Saranno prelevati 4 campioni di mucosa intestinale (ogni campione ha una grandezza uguale a quella di un chicco di riso) che saranno studiati:

- a) per la presenza di alterazioni anatomiche a carico dei villi intestinali, il numero e il tipo di globuli bianchi presenti nella mucosa intestinale (due biopsie);

b) per la presenza di anticorpi anti-transglutaminasi nella mucosa con la tecnologia del phage display anticorpale e della doppia colorazione mediante l'uso di anticorpi anti-transglutaminasi e anti-IgA umane (due biopsie).

La dieta senza glutine della durata di 12 mesi sarà proposta a tutti i soggetti e sarà sostenuta gratuitamente per i prodotti base senza glutine (farina, pasta, pane, dolci), in pratica verrà formalizzata la diagnosi di celiachia per un anno.

Ogni tre mesi tutti i partecipanti allo studio saranno contattati telefonicamente dai responsabili della ricerca per verificare la presenza di problemi riguardanti la dieta ed eventualmente far fronte alle difficoltà insorte nel corso dello studio.

Al 12 mese verrà eseguito il test di permeabilità intestinale e ripetuta la seconda biopsia con le stesse modalità della prima.

Per la durata di 6-12 mesi (o fino alla comparsa dei sintomi) ogni soggetto eseguirà una dieta libera al termine della quale verrà valutata la permeabilità intestinale, l'eventuale ricomparsa di sintomi e sarà eseguita una terza biopsia intestinale per verificare la ricomparsa degli anticorpi anti-transglutaminasi.

La Ricerca durerà 18-24 mesi.

Se accetta di partecipare alla Ricerca dovrà eseguire con estrema cura la dieta senza glutine. Trasgressioni periodiche (assunzione di cibi contenenti glutine in occasione di feste, compleanni, ...) o sistematiche (per consumo di cibi considerati erroneamente privi di glutine es. mortadella, insaccati o altri cibi contenenti come addensante glutine o farina di frumento) possono falsare i dati raccolti e rendere inaffidabili le conclusioni dello studio.

La Sua partecipazione alla presente Ricerca non comporta alcun aggravio di spese, che saranno totalmente a carico di questa struttura.

4. Indagini cliniche /strumentali previste nel Protocollo di Studio

La Ricerca prevede le seguenti indagini:

- tre prelievi di sangue (all'inizio dello studio, al dodicesimo mese di dieta senza glutine, e dopo il periodo di riesposizione al glutine);
- tre biopsie intestinali (all'inizio dello studio e al dodicesimo mese di dieta senza glutine e dopo 6-12 mesi di dieta libera);
- tre misure della permeabilità intestinale su campione di urina (all'inizio dello studio, dopo dodici mesi di dieta senza glutine e dopo la riesposizione al glutine)

5. Benefici prevedibili della Ricerca:

Dalla partecipazione a questa Ricerca sono prevedibili i benefici seguenti:

per i soggetti che producono a livello intestinale gli anticorpi anti-transglutaminasi, la dieta senza glutine può bloccare la produzione di questi auto-anticorpi e abolire di fatto l'infiammazione intestinale glutine dipendente con la scomparsa o il marcato miglioramento della sintomatologia, la riesposizione al glutine e la probabile ricomparsa degli anticorpi mucosali e dei sintomi vuole dimostrare con forza l'esistenza di una nuova condizione clinica glutine-dipendente, da inserire nella corrente pratica medica .

6. Rischi prevedibili della Ricerca

La partecipazione a questa Ricerca potrebbe comportare dei rischi dipendenti dall'indagine endoscopica. In particolare la biopsia intestinale potrebbe determinare un sanguinamento eccessivo comunque auto-limitato con la formazione di una raccolta di sangue al di sotto della mucosa intestinale. Questa evenienza è rara con una frequenza di circa 1 caso ogni 10.000 biopsie intestinali.

7. Uscita dallo studio

La Sua adesione a questa Ricerca è completamente volontaria e Lei potrà ritirare il Consenso alla partecipazione in qualsiasi momento .

8. Informazione sulle indagini di laboratorio

Qualora si venisse a conoscenza di dati o risultati (positività agli anticorpi anti-transglutaminasi nei campioni di sangue) che potessero influenzare la Sua partecipazione alla Ricerca né sarà tempestivamente informato.

9. Raccolta e conservazione dei dati personali

Ai sensi del Decreto Legge N°196/03 (Art.7 e 13) relativo alla tutela della persone per il trattamento dei dati personali, La informiamo che i Suoi dati personali verranno raccolti ed archiviati in modo adeguato e saranno utilizzati esclusivamente per scopi di ricerca scientifica.

Lei ha diritto, se lo vuole, di saper quali informazioni saranno archiviate ed in quale modo. L'accesso a tali dati sarà consentito solo a personale autorizzato. Firmando il modulo di Consenso Informato Lei autorizza l'accesso a tali dati.

I risultati della Ricerca a cui Lei parteciperà potranno essere oggetto di pubblicazione, ma la Sua identità rimarrà segreta.

10. Comunicazione dei dati raccolti durante lo studio

Se lei è d'accordo potrebbe risultare utile informare il Suo medico di famiglia della Sua partecipazione a questa Ricerca per evitare interferenze con eventuali procedure (es. ricerca di anticorpi anti-transglutaminasi, endoscopie gastro-intestinali). Se lo richiederà alla fine della Ricerca potranno esserle comunicati i risultati dello studio in generale ed anche in particolare quelli specifici che La riguardano.

11. Responsabili della ricerca

Per ulteriori informazioni durante lo Studio sarà a Sua disposizione il seguente personale:

dr. Tarcisio Not, tel. 040 3785 472; e-mail: not@burlo.trieste.it

dr. Stefano Martelossi tel. 040 3785 397; e-mail: martelossi@burlo.trieste.it

12. Conformità dello studio alle regole della buona pratica sperimentale.

Il Protocollo di Studio che Le viene proposto è stato redatto in conformità con le Norme di Buona Pratica Clinica dell'Unione Europea, in accordo con la dichiarazione di Helsinki ed è stato approvato dal Comitato Etico di questo *Istituto*.

DICHIARAZIONE DI CONSENSO

Modulo per chi partecipa (soggetto maggiorenne in grado di firmare personalmente il Consenso)

Io sottoscritto

.....

(nome e cognome per esteso)

dichiaro di avere ricevuto dal Dottor

.....

(nome e cognome per esteso del Medico Responsabile)

esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta della Mia partecipazione allo Studio Sperimentale sopra descritto. Copia della presente scheda informativa mi è stata data.

Dichiaro di aver potuto discutere tali spiegazioni, di aver potuto porre domande e di avere ricevuto risposte in merito soddisfacenti.

Dichiaro inoltre di avere avuto la possibilità di informarmi in merito ai particolari dello Studio anche con altre persone di mia fiducia.

Accetto quindi liberamente di partecipare alla Ricerca, avendo perfettamente compreso tutte le informazioni sopra riportate.

Sono consapevole che la Mia partecipazione alla Ricerca sia volontaria e che ho la facoltà di ritirarmi in qualsiasi momento, senza che tale fatto pregiudichi le cure mediche di cui potrei necessitare.

Sono stato informato del Mio diritto di avere libero accesso alla documentazione relativa alla Ricerca.

Sono inoltre consapevole che secondo il rispetto della normativa vigente i Miei dati personali saranno utilizzati esclusivamente per scopi di ricerca scientifica .

Data.....

Firma del

Paziente.....

Data.....

Firma del Medico Responsabile

.....

DICHIARAZIONE DI CONSENSO

Modulo per il genitore /Tutore

(se il Soggetto che partecipa allo studio è un minore o non in grado di firmare personalmente il Consenso)

Io sottoscritto

.....
(nome e cognome per esteso del Genitore/ Tutore del Soggetto)

Genitore/Tutore di

.....
(nome e cognome per esteso del Soggetto che partecipa allo studio)

dichiaro di avere ricevuto dal Dottor

.....
(nome e cognome per esteso del Medico

Responsabile)

esaurienti spiegazioni in merito alla richiesta della partecipazione di Mio figlio/a *(del Mio tutelato)* allo Studio Sperimentale sopra descritto. Copia della presente scheda informativa mi è stata data.

Dichiaro di aver potuto discutere tali spiegazioni, di aver potuto porre domande e di avere ricevuto risposte in merito soddisfacenti.

Dichiaro inoltre di avere avuto la possibilità di informarmi in merito ai particolari dello Studio anche con altre persone di mia fiducia.

Accetto quindi liberamente di far partecipare alla Ricerca Mio figlio/a *(il Mio tutelato)*, avendo perfettamente compreso tutte le informazioni sopra riportate.

Sono consapevole che la partecipazione di Mio figlio/a *(del Mio tutelato)* alla Ricerca sia volontaria e che ho la facoltà di ritirare Mio figlio/a *(il Mio tutelato)* in qualsiasi momento, senza che tale fatto pregiudichi le cure mediche di cui potrebbe necessitare.

Sono stato informato del Mio diritto di avere libero accesso alla documentazione relativa alla Ricerca.

Sono inoltre consapevole che secondo il rispetto della normativa vigente i dati personali di Mio figlio/a *(del Mio tutelato)* saranno utilizzati esclusivamente per scopi di ricerca scientifica .

Data.....

Firma del Genitore /Tutore.....

Data.....

Firma del Medico Responsabile