**Kaaskiri Eesti bioeetika ja inimuuringute nõukogule projekti “** **Süsteemne endotokseemia kui kroonilise põletiku põhjustaja – artriidi biomarkerid ja uued ravieesmärgid (ENDOTARGET)” täiendatud taotlusele hinnangu küsimiseks**

Jätkutaotlus nr 1

**1. Uurimistöö peamine eesmärk (sama nagu põhitaotlusel):**

Eestikeelne kokkuvõte: Selle projekti eesmärk on uurida seoseid soolestiku mikrobioota, soolestiku läbilaskvuse ja süsteemse endotokseemia (SE) vahel. Lisaks püüame mõista nende mõju osteoartriiti (OA), reumatoidartriiti (RA) ja spondüloartriiti haigestumisele (SA) ning haiguse aktiivusele, samuti nende mõju haiguste ennetamise ja ravimeetodite valikutele. Uurime haigestumiseni viivaid sündmusi, kasutades Eesti geenivaramus olemasolevaid vere plasma ja väljaheiteproove ning kogume ka täiendavaid andmeid ja proove, et saada teine ajapunkt ning kinnitada meie hüpoteese. Projektis tahetakse leida meid huvitavate reumaatiliste haiguste ja süsteemse endotokseemia varajasi markereid, selleks hinnatakse nende seoseid geneetiliste variatsioonide, metaboloomi, mikrobioomi, veremarkerite, erinevate kliiniliste näitajatega. Seejärel, kasutatakse neid andmeid uuritud reumaatiliste haiguste riskiennustusmudelite koostamiseks.

**2. Vastutav uurija (sama nagu põhitaotlusel):**

ees- ja perekonnanimi: Reedik Mägi

teaduslik kraad: PhD

amet: bioinformaatika professor

töökoht: Genoomika instituut, Tartu Ülikool

töökoha aadress: Riia 23b/2-517

telefoninumber: 7374045

e-post: reedik.magi@ut.ee

**3. Teave sama uuringu projekti varasema hindamise kohta**

* Põhitaotlusele väljastatud EGV teaduskomitee kooskõlatused:
* koosoleku protokoll nr 16/2023 (16.11.2023)
* TÜ Eesti geenivaramu teaduskomitee otsus nr 2 (16.05.2024)
* TÜ Eesti geenivaramu teaduskomitee otsus nr 3 (20.06.2024)
* Uuringule on väljastatud Eesti bioeetika ja inimuuringute nõukogu luba 21. Detsembril 2023 (otsus nr 1.1-12/4564).

**Taotluse sisu:**

Soovime saada Eesti bioeetika ja inimuuringute nõukogu kooskõlatust täiendatud taotlusele. Täiendused (taotluses markeeritud kollasega) on lisatud seoses tagasikutsutavate uuritavate kohordi – „Kohort 1000“ (n=1000 geenidoonorit) lisandumisega uuringusse. Sealhulgas tahame ENDOTARGETI uuringusse kaasatud geenidoonoritelt koguda täiendavaid proove ja andmeid ning neid analüüsida koos Eesti Geenivaramus juba olemasolevate andmetega.

Kokkuvõtvalt soovime projektis teha järgmised muudatused:

1. **Uuringu läbiviijad (taotluse punkt 4, lk 2-5)**
2. Lisatud uuringu läbiviija Sirkku Peltonen, Helsinki Ülikooli Haigla (HUS) reumatoloogia osakonna peaarst.
3. Lisatud selgitus vajadusest kaasata laboriteenuse pakkuja, kes valitakse hanke alusel ning kellelt tellitakse vereproovide kogumise ja analüüsimise teenus, väljaheite- ning süljeproovide kogumise teenus ning proovide säilitamise ja transportimise teenus.
4. **Uuringu finantseerimine (taotluse punkt 5, lk 5)**
5. Lisatud põhjendus uuritavatele kompensatsiooni maksmise kohta. Uuritavatele ei maksta osalemise eest rahalist hüvitist, kuna osalemisega ei kaasne neile rahalisi kulusid.
6. **Uuringu metoodika (taotluse punkt 10, lk 7-9)**
7. Lisandunud on tagasikutsutavate uuritavate kohort – „Kohort 1000“ (n=1000 geenidoonorit), kes valitakse „Kohort 6000“ uuritavatele teostatud endotokseemia biomarkerite analüüside tulemuste põhjal EGV kogukohordi hulgast (n>200 000). Tagasikutsutavad on geenidoonorid, kellel on diagnoositud reumatoidartriit, osteoartriit, spondüloartriit või kellel eelpool nimetatud diagnoos puudub (terved kontrollid).
8. „Kohort 1000“ uuritavatelt plaanitakse koguda täiendavaid proove (venoosne veri, väljaheite- ja süljeproovid) ja elustiili ja terviseseisundiga seotud andmeid (Lisa 6: Uuringuküsimustik).
9. Läbiviidavate analüüside nimekirja on lisandunud „Kohort 1000“ uuritavatele teostatavad analüüsid:
	* lisandub „Kohort 1000“ uuritavatelt kogutud vereplasmast teostatav endotokseemia markerite analüüs;
	* vereanalüüs reumaatiliste haiguste markerite tuvastamiseks;
	* soolestiku ja suu mikrobioomi koosluse ja funktsionaalsuse analüüs metagenoomi sekveneerimisega.
10. **Uuritavate valim ja värbamise viisi kirjeldus (taotluse punk 11, lk 9-10)**
11. Lisatud „Kohort 1000“ valimi ja värbamise kirjeldus.
12. Lisatud selgitus, kuidas ja kelle hulgast toimub „Kohort 1000“ uuritavate valik. Uuringusse kaasamise või väljajätmise kriteeriumid oleme kirjeldanud Lisas 1 (lisatud taotlusele).
13. Lisatud on kirjeldus sekkumistest ja nendega kaasuvast koormusest uuritavale (kontaktivõtmise viis, kutsete saatmise kordus, uuringute tüüp ja kogutavad analüüsid).
14. **Bioloogilise materjali väljastamine (taotluse punk 12, lk 10-12)**

Lisatud on kirjeldus, mitme geenidoonori ja mis tüüpi koeproove väljastatakse, ning kui palju ühe geenidoonori kohta koeproove kogutakse.

1. Lisaks juba EGVs olemasolevatele plasmadele (Kohort 6000 jääkplasmad) soovime endotokseemia markereid analüüsida ka Kohort 1000 indiviididelt ENDOTARGETi uuringu käigus kogutud plasmadest. Sellest tulenevalt saadame plasmasid Helsingi Ülikooli Haigla (HUS) partneritele kahel korral:
* lisaks „Kohort 6000“ plasma proovidele (varasemates projektidest ülejäänud plasmaledele) saadetakse endotokseemia markerite analüüsiks Soome ka „Kohort 1000“ kogutud vereplasmad. Selleks taotletakse täiendavalt luba Tartu Ülikooli senatilt.
1. Reumaatiliste haiguste markerite analüüside läbiviimiseks kogutakse „Kohort 1000“ uuritavatelt lisaks kuni 10 ml veeniverd. Nende vereproovide kogumiseks ja analüüsimiseks sõlmitakse leping laboriteenuse pakkujaga.
2. Soolestiku ja suu mikrobioomi koosluse ja funktsionaalsuse analüüsiks kogutakse „Kohort 1000“ uuritavatelt väljaheite- ja süljeproovid. Kogutud proovidest eraldatakse DNA, millest saadetakse kuni 2 ug uuritava kohta edasiseks metagenoomi sekveneerimiseks vastavat teenust pakkuvale Euroopa Liidus asuvale laborile.
3. Lisatud on täiendavat infot selle kohta, kellele koeproove väljastatakse.
4. Lisatud kirjeldus, mida tehakse järelejäänud koeproovidega.

1. **Uurimisobjektid (taotluse punkt 13a (lk 14-17)**
	1. Lisatud kirjeldus, kuidas tagatakse „Kohort 1000“ uuritavate uuringus osalemise vabatahtlikkus ja välditakse uuringus osalejate mõjutamist uuringus osalemiseks. Uuritavad ei ole uuringusse kaasamise hetkel patsiendid, arsti-patsiendi suhe uuritavaid uuringus osalemisel ei mõjuta. Uuringu kutsega saadetakse uuritavatele uuritava informeerimise leht ja teadliku nõusoleku vorm (Lisa 5), millega tagatakse uuritavale võimalus saada enne nõustumist täiendavat informatsiooni uuringu kohta.
	2. Lisatud nimekiri kogutavatest proovidest ja proovide kogumiseks kasutatavatest protseduuridest.
	3. Lisatud selgitus, kuidas tagatakse uuritavate õigused.
	4. Lisatud selgitus, mida tehakse proovidega pärast uuringu lõppemist.
2. **Isikuandmed ja andmestikud (taotluse punk 13b, lk 17-23)**

a. Lisatud kinnitus, et uuritavatelt võetakse enne uuringus osalemist informeeritud nõusolek.Uuringusse kaasatakse vaid need isikud, kes on vabatahtlikkuse alusel allkirjastanud uuritava informeerimise lehe ja teadliku nõusoleku vormi.

b. Lisatud selgitus, miks on „Kohort 1000“ uuritavatelt kogutavad andmed asjakohased, mis eesmärgil neid kogutakse ja töödeldakse.

c. Lisatud selgitus andmesubjektide tuvastatavuse kohta. Uuritavate isikuandmete tagasikodeerimine on vajalik nende kutsumiseks uuringusse. Lisaks peavad uuritavad ennast tuvastama vereproovi kogumispunktis proovide kogumise läbiviimiseks.

d. Lisatud kirjeldus, millistest andmekogumise vormidest koostatakse „Kohort 1000“ uuritavate profiil.

e. Lisatud kirjeldus, kuidas on tagatud uuritavate informeerimine nende õigustest ja võimalikest riskidest, mida andmete töötlemine võib kaasa tuua.

f. Lisatud selgitus, kuidas toimub uuritavate andmete kogumine ning nende teavitamine võimalikest tagajärgedest ja kaitsemeetmetest.

g. Lisatud selgitus, miks on asjakohane ja vajalik kasutada eelnevalt kogutud isikuandmeid ning miks ei ole võimalik uurida uurimisobjekte anonüümselt või pseudonüümiseeritud andmete alusel. Uuringus kasutatakse EGV andmebaasis olemasolevaid andmeid. Isikuandmeid kasutatakse geenidoonoritega ühenduse võtmiseks ja uuringutegevuste läbiviimiseks. Uurijatele (uuringu läbiviijatele, kes ei tegele uuritavate vastuvõttudega), väljastatakse ainult pseudonüümitud andmeid.

h. Lisatud kirjeldus, kuidas on uurimistöö lõppedes plaanitud kogutud proovide ja isikuandmete hävitamine/ anonüümimine.

**8) Andmekogu ja/või andmeallika andmete kasutamine (taotluse punk 14, lk 24)**

a. Lisatud selgitus isikuandmete töötlemise vajalikkusest. Isikuandmeid kasutatakse uuritavatega ühenduse võtmiseks ja uurimistöö läbiviimiseks vastavalt metoodikale.

**9) Isikuandmete kaitse meetmete kirjeldus (sh. andmete hoidmine, säilitamine, turvalisus ja kustutamine) (taotluse punkt 15, lk 24-26)**

a. Lisatud kirjeldus „Kohort 1000“ uuritavatelt uuringu vajaduseks kogutud andmete ja proovide säilitamise tähtaegade kohta ning põhjendus isikuandmete depseudonüümimise vajaduse kohta.

**4) Muudatused taotluse lisades**

Seoses tagasikutsutavate kohordi lisandumisega on tehtud muudatusi järgmistes lisades:

* Lisa 2: „List of additional markers measured from blood plasma“- lisandunud on „Kohort 1000“ uuritavate verest mõõdetavad reaumaatiliste haiguste markerid.
* Lisa 3: „List of variables and samples“ - punktis 1.4.3 „Teave uuritava haigusIoo ja kasutatavate ravimite kohta“ on lisatud ICD10 koodid: M07\*, E66\*, E78\*. Lisatud on punkt 2 „Uuringu käigus saadud andmed“.

**Lisandunud on järgmised lisad:**

* Lisa 4: Kutse uuringusse (eraldi juhtudele ja tervetele kontrollidele) ja uuringu meeldetuletused.
* Lisa 5: Uuritava informeerimise leht ja teadliku nõusoleku vorm
* Lisa 6: Uuringu küsimustik
* Lisa 7: Uuringus osalemise ja uuringu jaoks proovide loovutamise juhend

**Esitatud dokumentide nimekiri**

1. Taotlus Eesti bioeetika ja inimuuringute nõukogule
2. Lisa 1: Detailed inclusion and exclusion criteria
3. Lisa 2: List of additional markers measured from blood plasma
4. Lisa 3: List of variables and samples
5. Lisa 4: Kutse uuringusse (eraldi juhtudele ja tervetele kontrollidele)
6. Lisa 5: Uuritava informeerimise leht ja teadliku nõusoleku vorm
7. Lisa 6: Uuringu küsimustik
8. Lisa 7: Uuringus osalemise ja uuringu jaoks proovide loovutamise juhend

Lugupidamisega

Reedik Mägi

Bioinformaatika professor

Genoomika instituut, Tartu Ülikool

/allkirjastatud digitaalselt/