

A kutatási terv közérdekű adatainak kivonata beavatkozással járó vizsgálatok¹ számára²

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.³ Ugyanakkor a Helsinkii 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 tisztessége, lényegre törő tájékoztatását tartsa elsődleges szempontnak. A kutatási terv szakmai-etikai jóváhagyása után, az etikai bizottság a saját honlapján minden érdeklődő számára közzé teheti 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)

Az epesavak szerepe a hasnyálmirigy rák progressiójában

A kérelem iktatási száma: 258/2019-SzTE

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása: Dr. habil. Venglovecz Viktória, tudományos főmunkatárs

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

A projekt célja az epe szerepének a tisztázása a hasnyálmirigy rák pathomechanizmusában. A hasnyálmirigy rák (PC) rendkívül alacsony túléléssel és magas halálozással társuló betegség, mely jelenleg a rákos halálosetek hetedik vezető oka világszerte. A PC leggyakoribb formája a pankreász duktális adenokarcinóma (PDAC), mely a rák növekedésével gyakran okoz epeelvezetési problémákat. Jelenleg ellentmondásos az irodalom, azzal kapcsolatosan, hogy az epesavak hogyan

¹ 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

² Ez a nyomtatvány a 23/2002. (V. 9.) számú EüM rendelet 8. § (3) és (4) bekezdéseinek 2008. szeptember 1-jén hatályos szövege alapján készült.

³ A találmányok szabadalmi oltalmáról szóló 1995. évi XXXIII. törvény, a szerzői jogról szóló 1999. évi LXXVI. törvény.

befolyásolják a PC kimenetelét és a klinikai gyakorlatban is vita tárgyát képezi a PC műtétek előtti stent felhelyezése. Eddigi, sejtvonalakon végzett *in vitro* kísérleteink azt mutatták, hogy a pankréász adenokarcinómás sejtek tumorigenezise az epesavas kezelés hatására fokozódott, melyben a Muc fehérjecsald fontos szerepet játszik. Annak érdekében, hogy az *in vitro* vizsgálatokat pontosabban meg tudjuk tervezni, szeretnénk megvizsgálni, hogy azokban a PC-s betegekben, ahol a betegség obstruktive jaundice-el (OJ) társul, milyen epesavak és milyen mennyiségben fordulnak elő a vérben. Ezeket a méréseket HPLC eljárással végeznénk a SZTE Mikrobiológiai tanszékkal kollaborációban. Ezen vizsgálatokhoz az I. sz. Belgyógyászati klinikán ERCP-n áteső PC-s betegekől plusz egy cső vér levételére lenne szükség a beteg hozzájárulásával. Reményeink szerint az epeelvezetési zavarral küszködő PC-s betegek vérében sikerül azonosítanunk azokat az epesavakat, melyek szintje az egészséges populációhoz képest megemelkedett. A kapott eredmények birtokában, a sejtvonalakat a HPLC-s eljárás során kimutatott epesavakkal a kimutatott koncentrációban kezeljük. Reményeink szerint a vizsgálatok eredményeképpen egy teljesebb képet kapunk arra vonatkozóan, hogy az epe hogyan befolyásolja a pankréász duktális rákos sejtek működését.

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

A hasnyálmirigy rák (PC) rendkívül alacsony túléléssel és magas halálozással társuló betegség, mely jelenleg a rákos halálozások hetedik vezető oka világszerte. A rossz klinikai eredmény egyik leggyakoribb oka a specifikus tünetek hiánya, amelynek eredményeként e betegek 60–80% -át előrehaladott állapotban diagnosztizálják, amikor a legtöbbjük már nem operálható. A PC leggyakoribb formája a pankréász duktális adenokarcinóma (PDAC), amely az esetek kb. 90% -áért felelős. A PDAC a hasnyálmirigy feji régiójában lévő duktális sejtekből származik. A közös epevezeték anatómiai közelsége miatt a daganat növekedésével képes megakadályozni az epe áramlását, és ennek eredményeként sárgaság (obstruktive jaundice (OJ)) alakul ki. Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy a megemelkedett szérumban epesav szint számos szerv működését befolyásolja és tumorképző potenciállal rendelkezik mind gasztrointesztinális daganatok, mind az emlőrák esetében. Arra vonatkozóan azonban, hogy a megemelkedett szérumban epesav szerepet játszhat-e a PC kialakulásában illetve hogyan befolyásolja a már kialakult PC progresszióját, szegényes az irodalom. Egyes tanulmányok azt mutatják, hogy az epesavak citotoxikus tulajdonságuk miatt gátolják a pankréász rákos sejtek szaporodását, míg mások azt találták, hogy az epesavak elősegítik a daganat kialakulását és progresszióját azáltal, hogy növelik a COX-2 vagy a mucin fehérjék expresszióját. Ennek eredményeként a klinikai gyakorlatban még továbbra is vita tárgyát képezi, hogy azoknál a PC-s betegekknél, ahol epeelvezetési zavar áll fenn, érdemes-e a műtét előtt felhelyezni stent-et és kezelni a sárgaságot vagy sem.

Irodalmi hivatkozások:

1. Adamska A, Domenichini A, and Falasca M. Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current and Evolving Therapies. *Int J Mol Sci* 18: 2017.
2. Bernstein H, Bernstein C, Payne CM, Dvorakova K, and Garewal H. Bile acids as carcinogens in human gastrointestinal cancers. *Mutat Res* 589: 47-65, 2005.
3. Bonin EA, and Baron TH. Preoperative biliary stents in pancreatic cancer. *J*

Hepatobiliary Pancreat Sci 18: 621-629, 2011.

4. Di Ciaula A, Wang DQ, Molina-Molina E, Lunardi Baccetto R, Calamita G, Palmieri VO, and Portincasa P. Bile Acids and Cancer: Direct and Environmental-Dependent Effects. *Ann Hepatol* 16: s87-s105, 2017.

5. Feng HY, and Chen YC. Role of bile acids in carcinogenesis of pancreatic cancer: An old topic with new perspective. *World J Gastroenterol* 22: 7463-7477, 2016.

6. Lu Y, Onda M, Uchida E, Yamamura S, Yanagi K, Matsushita A, Kobayashi T, Fukuhara M, Aida K, and Tajiri T. The cytotoxic effects of bile acids in crude bile on human pancreatic cancer cell lines. *Surg Today* 30: 903-909, 2000

7. Rees DO, Crick PJ, Jenkins GJ, Wang Y, Griffiths WJ, Brown TH, and Al-Sarireh B. Comparison of the composition of bile acids in bile of patients with adenocarcinoma of the pancreas and benign disease. *J Steroid Biochem Mol Biol* 174: 290-700 295, 2017.

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

A résztvevők 18 éven felüli, PDAC-s betegek, epeelvezetési zavarral (1. csoport), illetve a nélkül (2. csoport), valamint egészséges, önkéntes résztvevők (3. csoport).

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

Csoportonként 10-15 felnőtt, PDACs beteget (18<) és 8-10 egészséges felnőttet (18<) kívánunk bevonní a kutatásba, nemre való tekintet nélkül.

5. A kutatás módszerei

I. sz. Belgyógyászati klinikán PDAC-s betegekből, illetve egészséges, önkéntesekből levett vérmintán nagy teljesítményű kromatográfiás eljárással (HPLC) szérum epesav szintet mérnénk. A méréseket az SZTE, Mikrobiológiai tanszéken végeznénk. Kutatásunkban 6, a humán epében leggyakrabban előforduló epesavat (GCA: glikokólsav; TCA: taurokólsav; GDCA: glikodeoxikólsav; TDCA: taurodeoxikólsav; GCDCA: glikokenodeoxikólsav; TDCA: taurokenodeoxikólsav) vizsgálnánk a résztvevők vérmintájában.

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

A PDAC-s betegek esetében a laboratóriumi vizsgálatához egyébként is szükséges vérvétel során további egy cső vér levétele történne, ami nem jelent jelentősebb megterhelést a betegnek. Az egészséges önkéntesek esetében rutin vérvétel történik, ami egy kis kockázatú beavatkozás. Szövődményként a szűrés helyén bevérzés, ritkább esetben fertőzés alakulhat ki.

7. A résztvevők személyes és egészségügyi adatainak kezelésével kapcsolatos intézkedések (az 1992. évi LXIII. törvény alapján)

A kutatás során betartom Magyarország Alaptörvényének és a hatályos jogszabályoknak a személyiségi jogok, az egészségügyi személyes adatok védelmére, valamint a szerzői jogok védelmére vonatkozó rendelkezéseit. A kutatási terv összeállítása a hatályos jogszabályokban és az Orvosok Világszövetsége Helsinkí Deklarációjában foglaltaknak


megfelelően történt.


8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere


Az elemzést SPSS szofver segítségével tervezzük végezni. Egyszempontos variancia analízist alkalmaznánk az egyes csoportok összehasonlításához. A $p \leq 0,05$ értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintjük.

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, 2019.november hó 26. nap


.....
Dr.habil.Venglovecz Viktória




.....
Dr.habil.Baczkó István

