

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 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 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 vastagbél rák kialakulásában és progressziójában kolecisztektómián átesett betegen

A kérelem iktatási száma: 134/2021-SZTE RKES

A kérelmező neve, munkaköre és beosztása:

Dr. Venglovecz Viktória, egyetemi docens, Farmakológiai és Farmakoterápiai Intézet

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.

1. A kutatás célja, indokoltsága és várható eredményének összefoglalása

Jelen kutatásunk célja: A projekt célja az epesavak szerepének a tisztázása a vastagbélrák pathomechanizmusában kolecisztektómián átesett betegekben. A hidrofób epesavak fiziko-kémiai tulajdonságaikból adódóan károsíthatják a sejtmembránt illetve olyan sejten belüli szignalizációs útvonalakat kapcsolhatnak be, ami rákmegelőző állapothoz vezethet illetve hozzájárulhat a már meglévő vastagbélrák progressziójához (1-5). Az is ismert, hogy a kolecisztektómia fokozza a vastagbélrák kialakulásának az esélyét (6, 7). A kolecisztektómián átesett betegek esetében megváltozik az epe összetétele és megnő a másodlagos epesavak mennyisége (8, 9). Nincs irodalmi adat arra vonatkozóan, hogy a kolecisztektómián átesett betegek esetében milyen mechanizmusok játszanak szerepet a vastagbélrák kialakulásában illetve, hogy a már meglévő vastagbélrák progresszióját hogyan befolyásolja az epehólyag hiánya. Korábbi pankreász adenokarcinómás sejtvonalakon végzett *in vitro* kísérleteink azt mutatták, hogy a pankreász rákos sejtek tumorigenezise az epesavas kezelés hatására fokozódott, melyben a mucin fehérjecsald fontos szerepet játszik (10). A mucin fehérjék szerepét számos rák típus esetében leírták, továbbá egyes mucin izoformákat összefüggésbe hozták a vastagbélrák progressziójával (11, 12). Hipotézisünk szerint az epesavak megváltoztatják a mucin fehérjék kifejeződését vastagbélrákban és ennek szerepe lehet a betegség kialakulásában illetve lefolyásában. Ezért jelen vizsgálatban **célul tűztük ki**, hogy normál illetve adenokarcinómás colon sejtvonalakat felhasználva megvizsgáljuk az epesavak hatását a sejtek működésére (viabilitás, proliferáció, migráció, invázió) illetve megvizsgáljuk a mucin fehérjék esetleges szerepét az epesavak hatásában.

Annak érdekében, hogy az *in vitro* vizsgálatokat pontosabban meg tudjuk tervezni, első lépésben szeretnénk megvizsgálni, hogy azokban a betegekben, akik kolecisztektómián estek át, milyen epesavak és milyen mennyiségben fordulnak elő a májban. Ezeket a méréseket HPLC eljárással végeznénk a SZTE Mikrobiológiai tanszékkel kollaborációban. Ezen vizsgálatokhoz az I. sz. Belgyógyászati klinikán ERCP-n áteső betegektől 0,2-0,5 ml májepe levételére lenne szükség a beteg hozzájárulásával. Kontrollként a Patológia intézetben cadaverektől levett epehólyag epét használnánk. Reményeink szerint a kolecisztektómián átesett betegek esetén sikerül azonosítanunk azokat az epesavakat, melyek jelenléte illetve koncentrációja eltér az epehólyagból vett epéhez képest. A kapott eredmények birtokában, a normál és adenokarcinómás sejtvonalakat epesavakkal kezeljük és a sejtek viabilitását, proliferációját, migrációját valamint invázióját vizsgáljuk. Továbbá megvizsgáljuk, hogy az epesavas kezelés hatására hogyan változik a mucin fehérjék expressziója. Reményeink szerint a vizsgálatok eredményeképpen egy tejemebb képet kapunk arra vonatkozóan, hogy az epe hogyan befolyásolja a vastagbél rák kialakulását és progresszióját kolecisztektómián átesett betegek esetében.

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

A kutatás tudományos megalapozottságát, indokoltságát alátámasztó irodalmi hivatkozások

megjelölése:

- 1) Nguyen TT, Ung TT, Kim NH, Jung YD. Role of bile acids in colon carcinogenesis. (2018) World Journal of Clinical Cases. 6(13):577-588.
- 2) Ajouz H, Mukherij D., and Shamseddine A. Secodary bile acids: an underrecognized cause of colon cancer (2014) World Journal of Surgical Oncology 12:164
- 3) Ocvirk S,O'Kefe S.J.D. Dietary fat,bile acid metabolism and colorectal cancer (2020) Seminarsin cancer Biology10.1016
- 4)Barrasa JI, Olmo N., Lizarbe MA, and Turnay J. Bile acids in the colon, from healthy to cytotoxic molecules (2012) Toxicology in vitro 964-977
- 5)Kundu S, Kumar S., Bajaj A. Cross-Talk between bile acids and gastrointestinal tract for progression and development of cancer and its therapeutic implications (2015), International Union of Biochemistry and Moleculat Biology,10.1002/1399
- 6) Zhang Y,Liu H, Li L, Al M. et al. Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 10 cohort studies (2017), PloS One 12(8): e0181852
- 7) Lagergren J,Ye W., and Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: Is bile involved in carcinogenesis? (2001), Gastroenterology 121:542-547
- 8) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26256900/>
- 9) <https://link.springer.com/article/10.1007/BF01076595>
- 10) Gál és mtsai. 2020. Bile accelerates carcinogenic processes in pancreatic ductal adenocarcinoma cells through the overexpression of MUC4.Sci Rep. 2020 Dec 16;10(1):22088.doi: 10.1038/s41598-020-79181-6.PMID: 33328627 Free PMC article. Sci.Rep
- 11) Almasmoum H.The role of transmembrane mucis located on chromosome 7q22.I in colorectal cancer (2021) Cancer Managment and Research 13 3271-3280
- 12) Niv Y, and Rokkas T. Mucin expression in colorectal cancer (CRC), (2019) J. Clin. Gastroenterology53:434-440

3. A résztvevők toborzásának, beválasztásának, kizárásának rendszere

Az epehólyagból vett epe minták gyűjtés a Patológiai intézetben történne azokból a 18 éven felüli cadaverekből, akik kórtörténetében nincs epe illetve májbetegség.

A májepe gyűjtése az I. sz. Belgyógyászati klinikán történne az ERCP vizsgálat során azokból a 18 éven felüli betegekből, akik korábban kolecisztektómián estek át.

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

A hólyagepe gyűjtése 8-10, 18 éven felüli cadaver-ből történne, nemre való tekintet nélkül.

A májepe gyűjtése 6-8, 18 éven felüli, ERCP vizsgálatra érkező betegből történne, nemre való tekintet nélkül.

5. A kutatás módszerei

Az ERCP-re érkező betegek esetében a vizsgálathoz egyébként is szükséges endoszkópia során 0,2-0,5 mL epe levétele történne, ami nem jelent jelentősebb megterhelést a betegnek.

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

Szövődményként a szúrás helyén bevérzés, ritkább esetben fertőzés alakulhat ki.

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

A kutatási vizsgálatban a résztvevők adatait mindvégig bizalmasan, a vonatkozó jogszabályoknak megfelelően kezeljük.

(„Az információs önrendelkezési jogról és az információszabadságról szóló 2011. évi CXII. Adatvédelmi törvény; Az egészségügyi és a hozzájuk kapcsolódó személyes adatok kezeléséről és védelméről szóló 1997. évi XLVII. törvény”; GDPR általános adatvédelmi rendelet. Az Európai Parlament és a Tanács (Eu) 2016/679 Rendelete (2016. április 27.) a természetes személyeknek a személyes adatok kezelése tekintetében történő védelméről, és az ilyen adatok szabad áramlásáról, valamint a 95/46/EK rendelet hatályon kívül helyezéséről)

A vizsgálat során a feldolgozásra kerülő adatokból a résztvevők személyazonossága nem állapítható meg. Amennyiben a vizsgálat eredményét orvosi szakkönyvben/szakfolyóiratban megjelentetjük vagy szóbeli előadás formájában tudományos ülésen ismertetjük, abban a résztvevő személyének azonosítására alkalmas adatot nem hozunk nyilvánosságra.

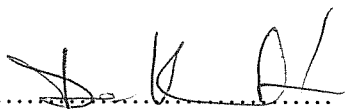
8. A kutatás során nyert adatok statisztikai feldolgozásának módszere

A statisztikai elemzést SPSS szofver segítségével tervezzük végezni. Egyszempontos variancia analízist alkalmaznánk a két csoport összehasonlításához. A $p \leq 0,05$ értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintjük.

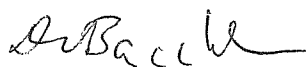
Nyilatkozom, hogy a fenti adatok nem sértik a kutatásnak a szellemi alkotások védelmére vonatkozó érdekeit és nem tartalmaznak szakmai- vagy szolgálati titkot, illetve a kutatás érdekeit veszélyeztető adatot. A fenti adatokat bárki, korlátozás nélkül megismerheti.

Tudomásul veszem, hogy jóváhagyás után az RKEB a közérdekű adatokat a honlapján közzé teheti.

Szeged, 2021 . július hó 01. nap



Dr. Venglovecz Viktória
kutatás vezető



Dr. Baczkó István
Intézetvezető

