

Piotr Kutwin

I Klinika Urologii

Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

**Ocena przydatności miRNA jako biomarkera
raka pęcherza moczowego**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor: dr hab. n. med. Zbigniew Jabłonowski, prof. UM

Promotor pomocniczy: dr hab. n. med Edyta Borkowska

Łódź, 2021

Rak pęcherza moczowego jest klasyfikowany na 9. miejscu spośród najczęściej rozpoznawanych nowotworów na świecie i na 13. miejscu wśród przyczyn zgonów. Raki pęcherza moczowego cechuje sięgające 70% ryzyko wznowy w ciągu pierwszych pięciu lat obserwacji po zabiegu endoskopowym. Aktualnie uznanym złotym standardem w diagnostyce i kontroli pooperacyjnej tego nowotworu jest cystoskopia, często wspomagana badaniem cytologii moczu. Do dnia dzisiejszego żaden z markerów nowotworowych raka pęcherza moczowego nie został zatwierdzony jako alternatywa dla wyżej wspomnianego standardu diagnostycznego. Opracowanie markera raka pęcherza moczowego w znaczący sposób przyczyniłoby się do poprawy jakości opieki nad chorymi, a także obniżyłoby koszty związane z diagnostyką i kontrolą pozabiegową. MicroRNA (miRNA) występujące u eukariotów składają się z 20-24 nukleotydów i poprzez łączenie się z komplementarnymi sekwencjami mRNA regulują ekspresję genów na etapie potranskrypcyjnym.

Celem rozprawy doktorskiej jest ocena relatywnych poziomów ekspresji wybranych miRNA w tkance nowotworowej, krwi oraz moczu chorych na raka pęcherza moczowego i ocena ich pod kątem przydatności jako potencjalnego biomarkera nowotworowego. Analiza otrzymanych wyników pozwoli na rozwój nieinwazyjnych metod diagnostycznych raka pęcherza moczowego i dobór optymalnego zestawu miRNA, który to zadanie ma osiągnąć.

Zaprezentowane w rozprawie doktorskiej badania oparte o analizę 6 miRNA (19a, 99a, 106b-3p, 130b-3, 145-3p, 199a-5p) wykazały, że poziom części badanych markerów ulega istotnej alteracji u osób chorujących na raka pęcherza moczowego. Zmiany relatywnych poziomów ekspresji widoczne są zarówno w komórkach pochodzących z tkanki raka pęcherza moczowego (miRNA-19a), moczu (miRNA-106b-3p, miRNA-145-3, miRNA-199a-5p) oraz surowicy krwi chorych (miRNA-106b-3p). Wykonana metaanaliza badań oceniających czułość i swoistość miRNA w moczu chorych na raka pęcherza moczowego wskazuje, że wartość diagnostyczna testów rośnie, gdy ocenia się w nich jednocześnie kilka miRNA, w porównaniu z oceną pojedynczego markera miRNA. Oceniane w pracy miRNA wykazują potencjał, żeby być użytecznym narzędziem stosowanym w diagnostyce nowotworów pęcherza moczowego.

Bladder cancer (BCa) is the ninth most commonly diagnosed cancer worldwide and the 13th most frequent cause of death. Non-muscle invasive bladder cancer is characterized by high recurrence rates of up to 70% within five years of initial endoscopic treatment. Currently, white light cystoscopy, often supported by urine cytology, is considered the ‘gold-standard’ in the diagnosis and follow-up of BCa. To date, none of the bladder cancer markers, including urine cytology, have been approved as an alternative for this diagnostic protocol. The development of a comprehensive bladder cancer biomarker would significantly improve the quality of care for patients suffering from this disease and reduce costs associated with the diagnosis and follow-up. MicroRNAs (miRNAs) are short (20–24 nucleotides), non-coding, single chain RNAs, which play a role in the post-transcription regulation of gene expression.

The aim of this PhD dissertation was to compare the relative expression levels of miRNAs in tissue, serum and urine of patients with bladder cancer and their assessment for suitability as a potential cancer biomarker. Analysis of the results can lead to development of non-invasive diagnostic methods of bladder cancer.

The results presented in the PhD dissertation are based on the analysis of 6 miRNAs (19a, 99a, 106b-3p, 130b-3, 145-3p, 199a-5p). They show that the levels in some of the studied markers undergo significant alterations in people suffering from bladder cancer. Changes in relative expression levels are present in cells obtained from bladder cancer tissue (miRNA-19a), urine (miRNA-106b-3p, miRNA-145-3, miRNA-199a-5p) and in the blood serum of patients (miRNA-106b-3p). The performed meta-analysis of studies assessing the sensitivity and specificity of miRNAs in urine of bladder cancer patients shows that the diagnostic value of the tests increases when several miRNAs are assessed simultaneously compared to the assessment of a single miRNA marker. The results of our analysis show that urine miRNAs have the potential to act as a proper marker for bladder cancer detection.