

W krajach Unii Europejskiej nowotwór pęcherza moczowego (ang. *bladder cancer*, BCa) stanowi 5% wszystkich nowotworów złośliwych. Jest to 4. najczęściej występujący typ nowotworu u mężczyzn a 11. u kobiet. Choć choroba ta może rozwinąć się u osób w każdym wieku, najczęściej rozpoznaje się ją u pacjentów w wieku powyżej 55 lat. Dodatkowo, BCa rozwija się 4 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Do głównych czynników ryzyka związanych z BCa, oprócz płci i wieku, należą styl życia (palenie tytoniu, alkoholizm, przewlekłe zapalenie pęcherza moczowego), a także czynniki środowiskowe i zawodowe (ekspozycja na takie substancje jak: benzydyna, 4-aminobifenyl, α - i β -naftylamina). Jednak jak dotąd etiopatogeneza nowotworu pęcherza moczowego nie została do końca wyjaśniona. U ponad 90% chorych BCa rozwija się z nabłonka przejściowego. Ten typ nowotworu charakteryzuje się długim czasem utajenia, co stwarza problemy diagnostyczne na wczesnym etapie choroby. Do głównych objawów klinicznych BCa należy krwiomocz, który może mieć postać makroskopowego krwawienia lub krwinkomoczu. Innymi, mniej charakterystycznymi objawami rozwijającej się choroby nowotworowej jest częste oddawanie moczu, nagłe parcie na mocz lub kurcze pęcherza, natomiast w stanie zaawansowanej choroby pojawia się ból w okolicy lędźwiowej i nadłonowej, obrzęki kończyn i powiększone węzły chłonne. Epizody krwiomoczu są podstawą do dalszej diagnozy w kierunku nowotworu pęcherza moczowego. Diagnoza jest wieloetapowa i obejmuje takie metody jak: badanie przedmiotowe, badanie krwi i moczu, rentgenografię klatki piersiowej i ultrasonografię jamy brzusznej i narządów moczowych, urografię, cytologiczne badanie osadu moczu. O ostatecznym rozpoznaniu nowotworu pęcherza moczowego decyduje badanie cystoskopowe i histopatologiczna ocena biopsji uzyskana metodą elektroresekcji przezcewkowej TURbt (ang. *transurethral resection of the bladder tumour*). Obecnie wykorzystywane metody są kosztowne i inwazyjne, dlatego poszukuje się metod mniej inwazyjnych, które pozwoliłyby na diagnozę nowotworu pęcherza moczowego we wczesnym stadium jego rozwoju.

Od kilkudziesięciu lat prowadzone są badania nad modyfikowanymi nukleozydami i ich rolą w rozwoju stanów patofizjologicznych. Podłoże tych badań leży w przemianach RNA, dla którego zaobserwowano szybszy metabolizm w chorobach nowotworowych, ale także w innych stanach patofizjologicznych, takich jak stany zapalne czy zaburzenia układu immunologicznego. Produkty przemian RNA, nukleozydy, ulegają dalszym przemianom lub są ponownie wychwytywane do syntezy nowych cząsteczek RNA. Efektem zmian post-transkrypcyjnych RNA są także modyfikowane nukleozydy. W przeciwieństwie do podstawowych nukleozydów, ich modyfikowane analogi nie ulegają dalszemu metabolizmowi i nie mogą być ponownie wykorzystane do syntezy RNA. Są one natomiast wydalane w formie niezmienionej z moczem. Dzięki temu można spodziewać się korelacji pomiędzy zwiększonym przekształcaniem cząsteczek RNA w stanach nowotworowych organizmu a podwyższonym stężeniem modyfikowanych nukleozydów w moczu. Zwiększone poziomy nukleozydów i ich modyfikowanych analogów w moczu zaobserwowano w takich chorobach jak rak wątrobowokomórkowy, rak piersi, białaczka, rak jamy nosowo-gardłowej.

Na etapie badań wstępnych została opracowana i zwalidowana metoda oznaczania wybranych modyfikowanych nukleozydów w próbkach moczu z wykorzystaniem techniki wysokosprawnej chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas. Opracowana metoda została wykorzystana do oznaczenia wybranych nukleozydów w próbkach moczu pochodzących od zdrowych ochotników oraz pacjentów ze zdiagnozowanymi nowotworami układu moczowo-płciowego. Wykazano większą zmienność stężeń wybranych nukleozydów w grupie pacjentów z nowotworami układu moczowo-płciowego, w tym nowotworu pęcherza moczowego w stosunku do zdrowych ochotników. Przedstawiany projekt stanowi rozszerzenie badań wstępnych i jego celem jest zweryfikowanie hipotezy, iż zaobserwowane różnice w stężeniach nukleozydów u pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą nowotworową pęcherza moczowego a zdrowymi ochotnikami wynika z obecności guza pęcherza moczowego.

Głównym etapem proponowanego projektu będzie badanie prospektywne obejmujące ilościową analizę próbek moczu oraz osocza pobranych podczas cystoskopii od pacjentów z BCa w różnych punktach czasowych: zarówno przed operacją wycięcia guza jak i kilkakrotnie w czasie po przeprowadzonej operacji. Monitorowane będą zmiany stężeń w moczu i osoczu modyfikowanych nukleozydów wyselekcjonowanych jako różnicujące na poziomie istotnym statystycznie zdrowych ochotników i pacjentów z nowotworem układu moczowo-płciowego w badaniach wstępnych.

Uzyskane wyniki mogą wzbogacić wiedzę na temat roli modyfikowanych nukleozydów w patomechanizmie BCa oraz ocenić potencjał diagnostyczny modyfikowanych nukleozydów w przypadku stanu po usunięciu guza lub ewentualnej wznowy BCa w czasie.