

Kamica moczowa (ang. *urolithiasis*) i rak pęcherza moczowego (BC, ang. *bladder cancer*) należą do grupy najczęściej diagnozowanych schorzeń układu moczowo-płciowego. Kamica moczowa zaliczana do grona chorób cywilizacyjnych, cechuje się występowaniem w drogach moczowych nierozpuszczalnych złogów (kamieni), które utrudniają prawidłowy przepływ moczu. Złogi te są konsekwencją wytrącania się nierozpuszczalnych składników moczu, w tym kwasu szczawowego, fosforanów, moczanów oraz cystyny. Częstość występowania kamieni układu moczowego w populacji generalnej sięga ok. 15% i nadal rośnie, a dodatkowo u ponad 50% pacjentów z pierwszym epizodem kolki nerkowej obserwuje się nawrót choroby. Z kolei, BC obejmuje niejednorodną grupę nowotworów o różnym potencjale złośliwości, jednak 90% guzów stanowi rak z nabłonka przejściowego wyściełającego drogi moczowe (tzw. rak urotelialny). BC jest drugim, co do częstości występowania nowotworem układu moczowo-płciowego. W ostatnim 10-leciu zaobserwowano wzrost zachorowań na BC w Polsce o ok. 50%. Wg Krajowego Rejestru Nowotworów liczba nowych przypadków BC wynosi ponad 8 000 rocznie. BC jest szczególnie niebezpieczny ze względu na fakt, iż na wczesnych etapach rozwoju pozostaje bezobjawowy, w związku z tym prawidłowe rozpoznanie stawiane jest zwykle w zaawansowanym stadium rozwoju. Ponadto, podobnie do kamicy moczowej, BC cechuje się również wysokim ryzykiem (70%) nawrotu po wdrożonym leczeniu.

Do niedawna patogeneza obu tych schorzeń była wiązana głównie z ekspozycją na czynniki środowiskowe, takie jak palenie tytoniu, otyłość czy narażenie zawodowe. Obecnie przyjmuje się, że zarówno kamica moczowa jak i BC mogą mieć podłoże genetyczne. Występowanie kamicy moczowej i BC w wywiadzie rodzinnym stanowi podwyższone ryzyko zachorowania na te schorzenia. Ostatnie badania wykazały, że pacjenci z kamicą układu moczowego, zwłaszcza z kamieniami zlokalizowanymi w pęcherzu moczowym, charakteryzowali się blisko dwukrotnie wyższym ryzykiem rozwoju BC w porównaniu z osobami, u których nie zdiagnozowano wcześniej kamicy. W związku z tym, coraz więcej doniesień sugeruje rolę powiązanych ze sobą szlaków biochemicznych w rozwoju kamicy moczowej i BC, co może sugerować ich wzajemną zależność na poziomie molekularnym. Dotychczasowe badania wykazały, że wysoki poziom reaktywnych form tlenu (RFT) może indukować cytokiny prozapalne oraz czynniki stymulujące angiogenezę np. interleukinę 6 (IL-6) oraz metaloproteinazę macierzy 9 (MMP-9). Z kolei, środowisko zapalne może dodatkowo stymulować generowanie RFT. W przypadku kamicy moczowej obserwuje się zwiększony poziom produktów utleniania lipidów oraz cytokin prozapalnych, np. IL-8, a polimorfizm zlokalizowany w genie *MMP-9* moduluje ryzyko rozwoju kamicy moczowej. Dotychczasowe badania wskazują również, że kamica moczowa jak i BC mogą być konsekwencją zaburzeń w przebiegu metabolizmu puryn i cyklu mocznikowego. Część badań sugeruje, że niedobór enzymu zaangażowanego w metabolizm adeniny, fosforybulozotransferazy adeniny (APRT), może przyczyniać się do formułowania się złogów w układzie moczowym. Również niedobór L-ornityny, czyli kluczowego aminokwasu cyklu mocznikowego, wskazuje się jako potencjalną przyczynę tworzenia się kamieni moczowych. Z kolei w przypadku BC wykazano nadekspresję syntetazy fosforybozyloaminoimidazolu sukcylokarboksamidu (*PAICS*), enzymu odpowiedzialnego za syntezę puryn *de novo*, podczas gdy minimalna ekspresja syntetazy argininobursztynianu 1 (*ASS1*), enzymu ograniczającego szybkość syntezy argininy, była związana z opornością BC na leczenie cisplatyną. Jednak, mimo stale rosnącej liczby nowych przypadków kamicy moczowej i BC oraz dowodów potwierdzających ich genetyczne uwarunkowania i wzajemną zależność, molekularna charakterystyka szlaków biochemicznych istotnych w patogenezie obu schorzeń pozostaje nieokreślona.

Z tego względu głównym celem projektu jest określenie roli powiązanych ze sobą szlaków biochemicznych, takich jak: stres oksydacyjny, stan zapalny, metabolizm puryn, cykl mocznikowy i angiogeneza w rozwoju kamicy moczowej i BC. Projekt zakłada określenie związku pomiędzy częstością występowania wariantów polimorficznych wybranych genów badanych szlaków biochemicznych, a rozwojem kamicy moczowej i BC. Określona zostanie także ekspresja na poziomie mRNA, a także stopień metylacji regionów promotorowych badanych genów zarówno w tkance pęcherza moczowego (tkanka BC *vs.* wzorzec RNA prawidłowej tkanki pęcherza moczowego) jak i w krwi (pacjenci z badanymi schorzeniami *vs.* zdrowi ochotnicy). Analizie porównawczej zostanie poddana również zmienność fenotypowa w zakresie aktywności enzymów antyoksydacyjnych, stężenia antyoksydantów małocząsteczkowych i czynników pro- i przeciwzapalnych, elementów zaangażowanych w cykl mocznikowy i angiogenezę w surowicy lub moczu wszystkich uczestników badania. Badanie uzupełniające stanowić będzie analiza składu chemicznego kamieni moczowych.

Wyjaśnienie molekularnych mechanizmów rozwoju kamicy moczowej i BC (w tym wykazanie powiązań badanych szlaków biochemicznych) może istotnie przyczynić się do poszerzenia wiedzy na temat patofizjologii badanych schorzeń z uwzględnieniem wspólnych dla obu schorzeń elementów mechanizmu rozwoju. Co więcej, uzyskane w ramach niniejszych badań wyniki mogą przyczynić się do opracowania markerów, umożliwiających wskazanie osób z grupy ryzyka rozwoju tych schorzeń układu moczowo-płciowego, a w dalszej przyszłości mogą mieć również istotne znaczenie dla określenia nowych celów terapeutycznych.