

**Υποψήφιος διδάκτορας:** Θεοχάρης Γεώργιος

**Επιβλέποντα μέλη ΔΕΠ:** κ. Αλαμανής Χρήστος, Καθηγητής ουρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ Λαϊκό

**Μέλη συμβουλευτικής επιτροπής:** κ. Αλαμανής Χρήστος, Καθηγητής ουρολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών, ΓΝΑ Λαϊκό, κ. Κωνσταντινίδης Κωνσταντίνος, Διευθυντής Α΄ Πανεπιστημιακής ουρολογικής κλινικής ΓΝΑ Λαϊκό, κ. Θεοχάρης Σταμάτιος, Καθηγητής Παθολογικής Ανατομικής ΕΚΠΑ

**Τίτλος διδακτορικής διατριβής:** Η κλινική σημασία των υποδοχέων Εφρινών EPH-A1-7 (erythropoietin-producing human hepatocellular receptors) στο ουροθηλιακό καρκίνωμα

### Περίληψη:

Το ουροθηλιακό καρκίνωμα αποτελεί μια συχνή κακοήθεια με μέση ηλικία εμφάνισης τα 73 έτη. Αποτελεί την ενδέκατη σε σειρά συχνότητας κακοήθεια στον γενικό πληθυσμό παγκοσμίως με τους άνδρες να προσβάλλονται τρεις φορές συχνότερα από τις γυναίκες. Η πενταετής επιβίωση ανεξαρτήτως σταδίου είναι 76.9%.

### Αιτιολογικοί παράγοντες είναι

1. Το ενεργητικό ή παθητικό κάπνισμα
2. Οι αρωματικές αμίνες και οι αρωματικοί υδρογονάνθρακες
3. η επαγγελματική έκθεση σε καρκινογόνα (αρωματικές ενώσεις και υδρογονάνθρακες)

Ο καρκίνος της κύστης υποδιαιρείται σε τρεις κύριους υποτύπους. Το ουροθηλιακό καρκίνωμα (90%), το πλακώδες (5%) και το αδενοκαρκίνωμα (2%).

Τα τελευταία χρόνια διεξάγονται σημαντικές προσπάθειες για την εύρεση ενός μοριακού προγνωστικού δείκτη για την πρόγνωση της νόσου ή την αποτελεσματικότητα της εκάστοτε θεραπευτικής προσέγγισης. Μέχρι στιγμής δεν έχει υπάρξει ένας κοινά αποδεκτός δείκτης.

Το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στους EPHs receptors και EPHs ligands (Ephrins), που αποτελούν την μεγαλύτερη οικογένεια πρωτεϊνών τύπου υποδοχέα τυροσινικής κινάσης (receptor tyrosine kinase-RTKs) και εδράζονται στην κυτταρική μεμβράνη.

- οι 5 προσδέτες του EPH-A (ephrin-A1-5) αλληλεπιδρούν με 9 υποδοχείς εφρινών (EPH-A1-8 και EPH-A10)
- οι 3 προσδέτες του EPH-B (ephrin-B1-3) αλληλεπιδρούν με 5 υποδοχείς εφρινών (EPB-B1-4 και EPH-B6)

Οι Ephrins παίζουν ενεργό ρόλο στην εμβρυική ανάπτυξη, στην αγγειογένεση, στη διαφοροποίηση των βλαστοκυττάρων και σχετίζονται με την καρκινογένεση. Επίσης, παρουσιάζουν μεταβολές έκφρασής τους αναλόγως του σταδίου της νόσου.

**Σκοπός της μελέτης,** είναι να μελετηθεί η κλινική σημασία της έκφρασης των EPH-A1-7 σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστεως και οι μεταβολές της έκφρασής τους, μετά την θεραπεία, κατά την υποτροπή.

Πρόκειται για μια **αναδρομική μελέτη** στην οποία θα συμπεληφθούν ασθενείς της Ουρολογικής κλινικής του Γ.Ν. Ασκληπείου Βούλας οι οποίοι χειρουργήθηκαν μεταξύ των ετών 2005 και 2020. Σε πρώτη φάση θα προσδιοριστεί η συγκέντρωση των EPH-A1-7 σε δείγματα διουρηθρικής αφαίρεσης όγκων κύστεως, οι οποίοι έχουν εγκλεισθεί σε παραφίνη. Η έκφραση των EPH-A1-7 θα συσχετιστεί με

- Τον ιστολογικό βαθμό κακοηθείας του νεοπλάσματος
- Το στάδιο της νόσου κατά TNM
- Τη παρουσία μεταστάσεων
- Την παρουσία αγγειογένεσης στο νεόπλασμα (ανοσοϊστοχημική έκφραση CD105)
- Την κλινική εικόνα των ασθενών
- Την πενταετή επιβίωση

Σε δεύτερη φάση θα επιλεγούν 40 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν κάποιας μορφής θεραπεία (διουρηθρική αφαίρεση, εγχύσεις BCG, εγχύσεις χημειοθεραπείας) και υποτροπίασαν μέσα στο πρώτο εξάμηνο και υπεβλήθησαν σε συμπληρωματική θεραπεία, είτε διουρηθρική αφαίρεση είτε κυστεκτομή. Στις περιπτώσεις αυτές θα προσδιοριστούν εκ νέου σε δείγματα όγκου οι συγκεντρώσεις των EPH-A1-7 και θα μελετηθεί η διακύμανση τους σε σχέση με τις αρχικές μετρήσεις.

#### **Συμπεράσματα:**

- Η συσχέτιση των υποδοχέων EPH-A1-7 με τον ιστολογικό βαθμό κακοήθειας, το στάδιο, τη παρουσία μεταστάσεων, την κλινική εικόνα και την επιβίωση των ασθενών με καρκίνο κύστης
- Κατά πόσο οι θεραπευτικές μας προσεγγίσεις (εκτομή του όγκου, εγχυση με BCG και εγχυση χημειοθεραπείας) μεταβάλλουν τη συγκέντρωση των EPH-A1-7
- Η δημιουργία προγνωστικών δεικτών για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης
- Δημιουργία αλγορίθμου για την επιλογή της καταλληλότερης θεραπευτικής προσέγγισης βάσει των EPH-A1-7
- Υπόδειξη πιθανών μοριακών στόχων για κάποια μελλοντική μορφή χημειοθεραπείας

**PhD Candidate:** Theocharis Georgios

**Supervisor:** Alamanis Christos, Professor of Urology, Laiko University Hospital

**Advisory Committee:** Alamanis Christos, Professor of Urology, Laiko University Hospital, Konstantinidis Konstantinos, Professor of Urology, Laiko University Hospital, Theocharis Stamatiou, Professor of Anatomical Pathology, National and Kapodistrian University of Athens

**Title:** The clinical significance of EPH-A1-7 (Erythropoietin-producing human hepatocellular receptors) in urothelial carcinoma

**Abstract:**



Carcinoma of the urinary bladder is a common malignancy with an average age of presentation of 73 years. It is the eleventh most common malignancy worldwide in the general population and men are affected three times more often than women. The five-year survival rate for all stages is 76.9%.

#### Causes

- Active or passive smoking
- Aromatic amines and aromatic hydrocarbons
- Occupational exposure to carcinogens (aromatic compounds and hydrocarbons)

Bladder cancer is divided into three main subtypes. Urinary carcinoma (90%), squamous cell carcinoma (5%) and adenocarcinoma (2%).

Recently, significant efforts have been made to find a molecular prognostic indicator for the prognosis of the disease or the effectiveness of the respective therapeutic approach. Results are poor.

**EPHs receptors and EPHs ligands (Ephrinhs)**, which consist the largest family member of receptor tyrosine kinase proteins (RTKs) and are located on the cell membrane have attracted the interest of investigators

- 5 EPH-A ligands (ephrin-A1-5) interact with 9 Ephrin receptors (EPH-A1-8 and EPH-A10)
- 3 EPH-B ligands (ephrin-B1-3) interact with 5 Ephrin receptors (EPB-B1-4 and EPH-B6)

This is a retrospective study. Patients of the Urology department of the General Hospital Asklepieio Voulas who underwent surgery between 2005 and 2020 will be included. At first, the concentration of EPH-A1-7 in samples of transurethral tumor resection specimens will be measured. The expression of EPH-A1-7 will be correlated with

- The tumor grade
- TNM stage
- The presence of metastases
- The presence of angiogenesis in the neoplasm (immunohistochemical expression CD105)
- Five-year survival

Secondly, 40 patients who received some form of treatment (transurethral resection, BCG injections, chemotherapy injections), relapsed within the first 6 months and underwent an additional treatment (either transurethral resection or cystectomy) will be selected. The EPH-A1-7 concentrations will be re-evaluated and studied in accordance to previous results.

Conclusions:

- Correlation of EPH-A1-7 receptors concentration to tumor grade, TNM stage, presence of metastases, and survival
- Whether our therapeutic approaches (tumor resection, BCG injection and chemotherapy injection) alter the concentration of EPH-A1-7
- Creating prognostic markers for bladder cancer
- Creation of an algorithm for the selection of the most appropriate therapeutic approach based on EPH-A1-7
- Indication of possible molecular targets for a future molecular therapy