



Факультет биологии
и биотехнологии НИУ ВШЭ

Научно-учебная группа
«Механизмы роста и прогрессии
опухолей»

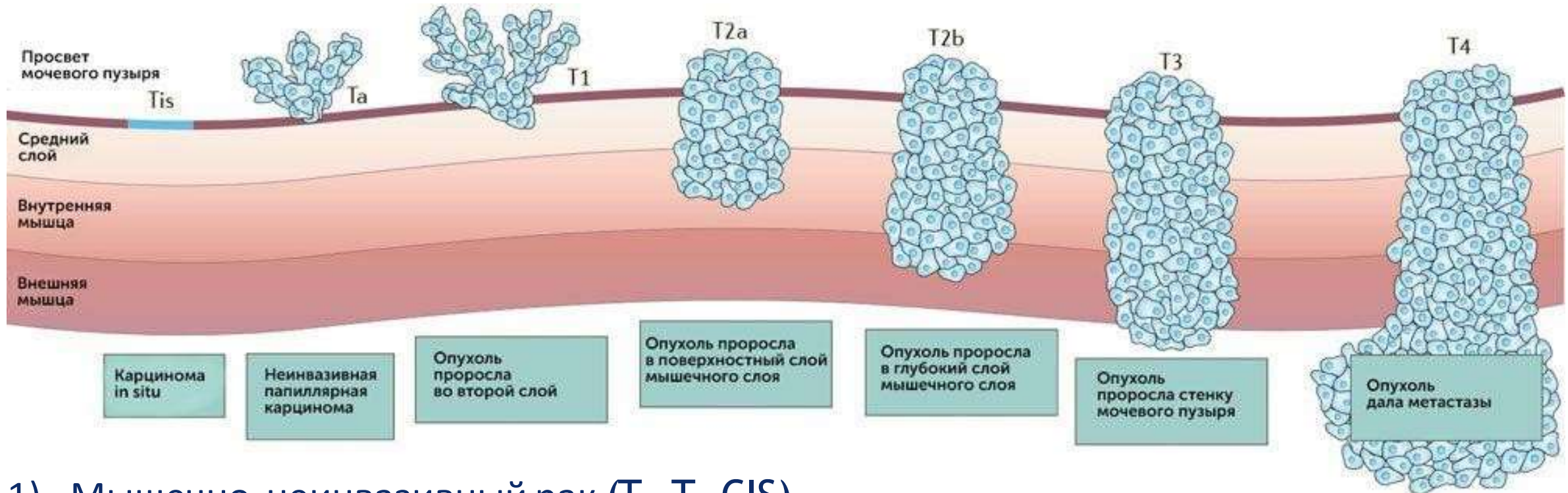
Москва
2025

Разработка классификатора на основе микроРНК для предсказания эффективности лечения рака мочевого пузыря

Стажер-исследователь лаборатории молекулярных механизмов долголетия,
аспирант факультета биологии и биотехнологии НИУ ВШЭ,
Четверикова Мария Михайловна,

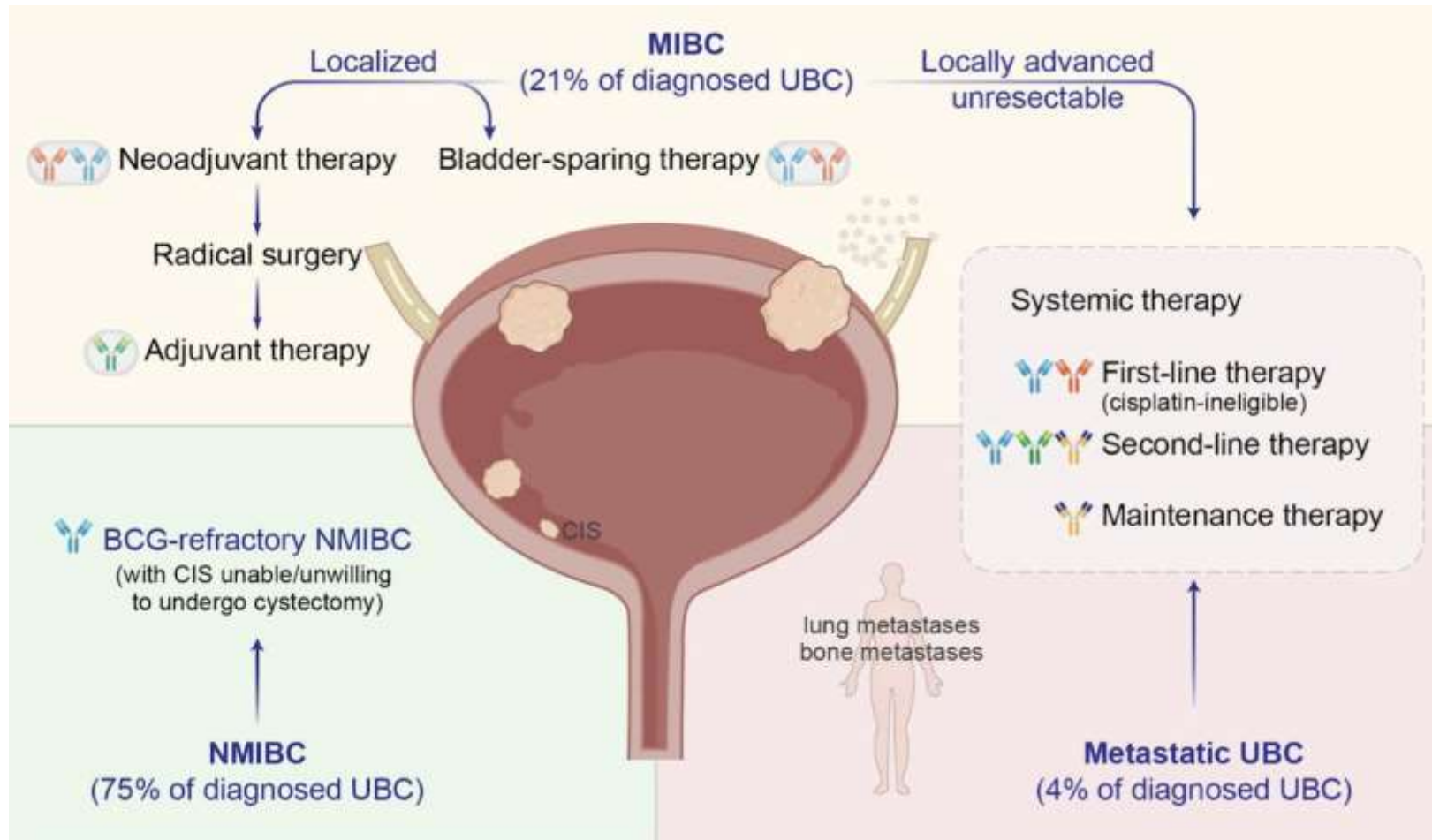
Студент 4 курса ОП «Клеточная и молекулярная биотехнология»
Кудрявцева Елена Витальевна

Классификация рака мочевого пузыря



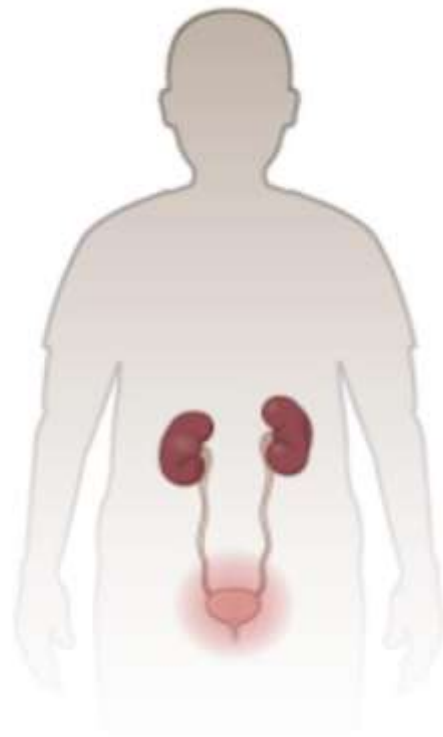
- 1) Мышечно-неинвазивный рак (T_1 , T_a , CIS)
- 2) Мышечно-инвазивный рак (T_2 - T_{4a})
- 3) Метастатический рак

Основные формы опухолей и подходы к лечению

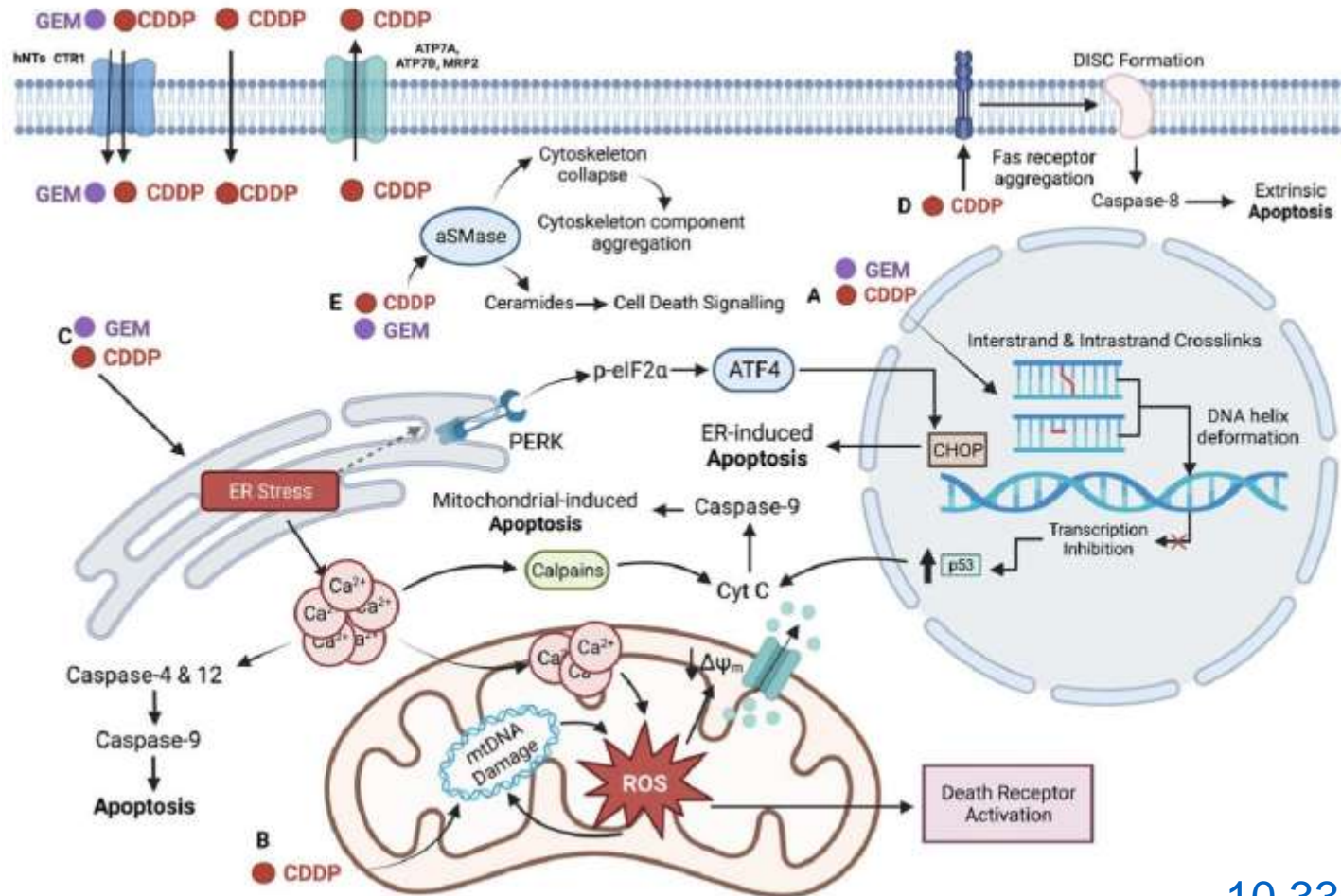




Комбинация цитотоксических химиопрепаратов цисплатина и гемцитабина



Механизмы действия





Дизайн исследования

Клеточные линии (CCLE)

Данные чувствительности 10 инвазивных клеточных линий РМП к цисплатину и гемцитабину (IC50) (*Genomics of Drug Sensivity in Cancer (GDSC2)*)

Деление через z-оценку

Чувствительные линии (n=3)

Резистентные линии (n=3)

Дисперсионный анализ two-way ANOVA ($p < 0.05$, FDR=5%)

Сочетание дифференциально экспрессирующихся в чувствительных и устойчивых клеточных линиях МИРМП к цисплатину (50 миРНК) и гемцитабину (70 миРНК)

Пациенты (TCGA)

Клинические данные исследования терапии 64 пациентов комбинацией цисплатина и гемцитабина (*cBio Cancer Genomics*)

Деление по времени прогрессии

Группа 1
Прогрессия в течение 12 месяцев (n=12)

Группа 2
Прогрессия не наблюдалась в течение 24 месяцев и более (n=26)

Дифференциальный анализ Deseq2 с поправкой на множественность FDR ($p < 0.05$, FDR=5%)

29 миРНК

Дифференциальный анализ Deseq2 с поправкой на множественность FDR ($p < 0.05$, FDR=5%)

Отбор и дальнейший анализ 26 миРНК, входящих в топ-50 по уровню экспрессии у пациентов с РМП для построения классификатора



Дизайн исследования - клеточные линии (CCLE)

Данные чувствительности 10 инвазивных клеточных линий РМП к цисплатину и гемцитабину (IC50)
(*Genomics of Drug Sensivity in Cancer (GDSC2)*)

Деление через z-оценку

Чувствительные линии (n=3)

Резистентные линии (n=3)

Дисперсионный анализ two-way ANOVA ($p < 0.05$, FDR=5%)

Сочетание дифференциально экспрессирующихся в чувствительных и устойчивых клеточных линиях МИРМП к цисплатину (50 миРНК) и гемцитабину (70 миРНК)



Чувствительные и резистентные линии (*GDSC2*) Цисплатин

Чувствительные, IC50 (μM)		Резистентные, IC50 (μM)	
647V	4,07	CAL29	46,46
VM-CUB-1	5,80	HT1197	54,89
5637	8,23	HT1376	4127,80

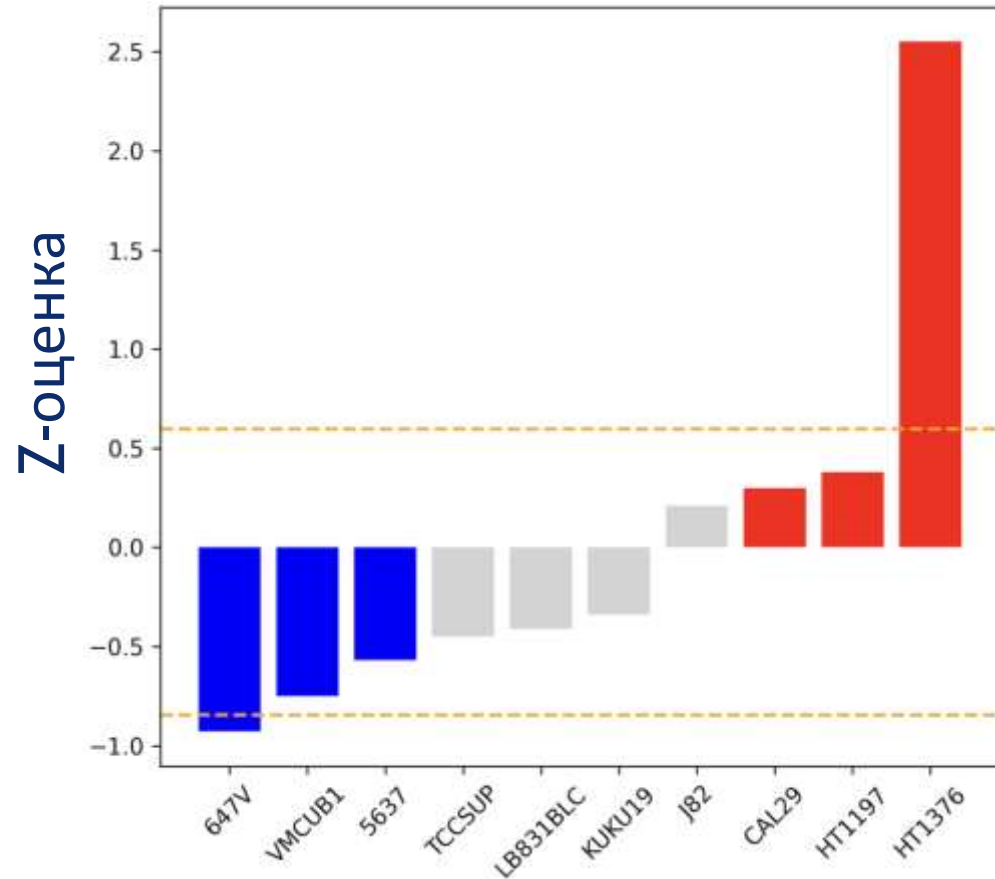
Гемцитабин

Чувствительные, IC50 (μM)		Резистентные, IC50 (μM)	
647V	0,027	TCCSUP	14,64
VM-CUB-1	0,031	HT1197	80,41
CAL29	0,035	HT1376	1075,50



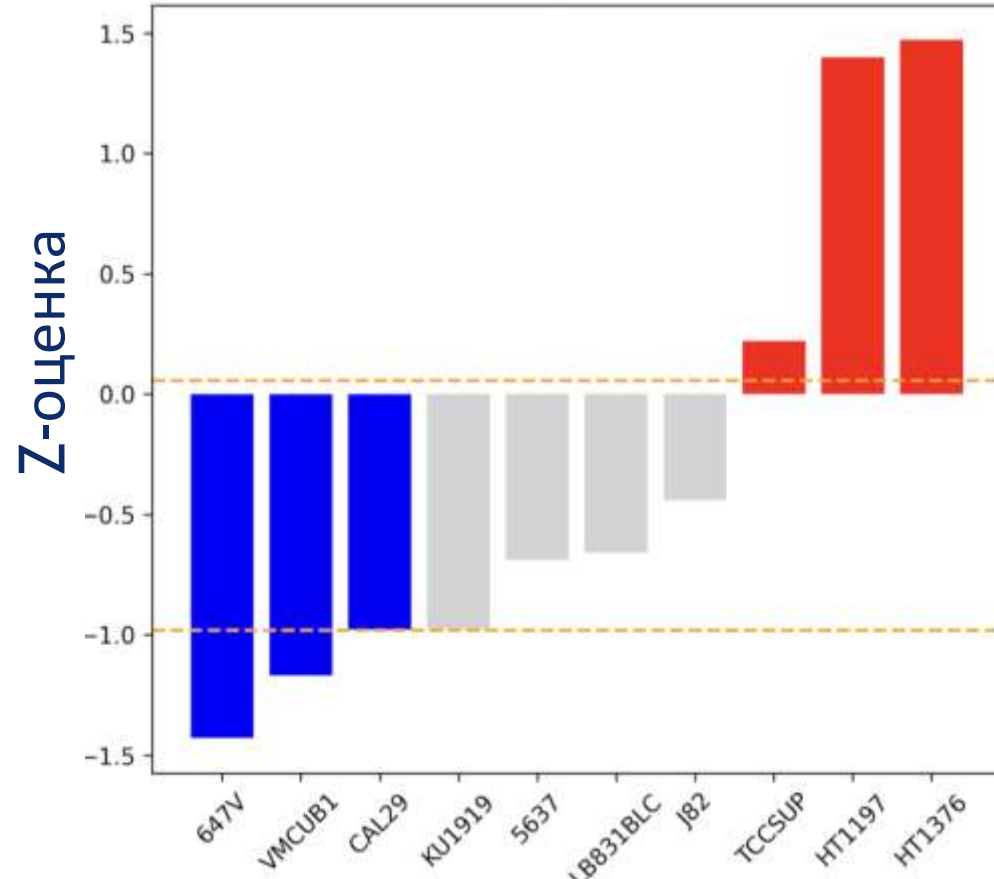
Чувствительные и резистентные линии (*GDSC2*)

Цисплатин



Клеточные линии

Гемцитабин



Клеточные линии



Чувствительные и резистентные линии (*GDSC2*)

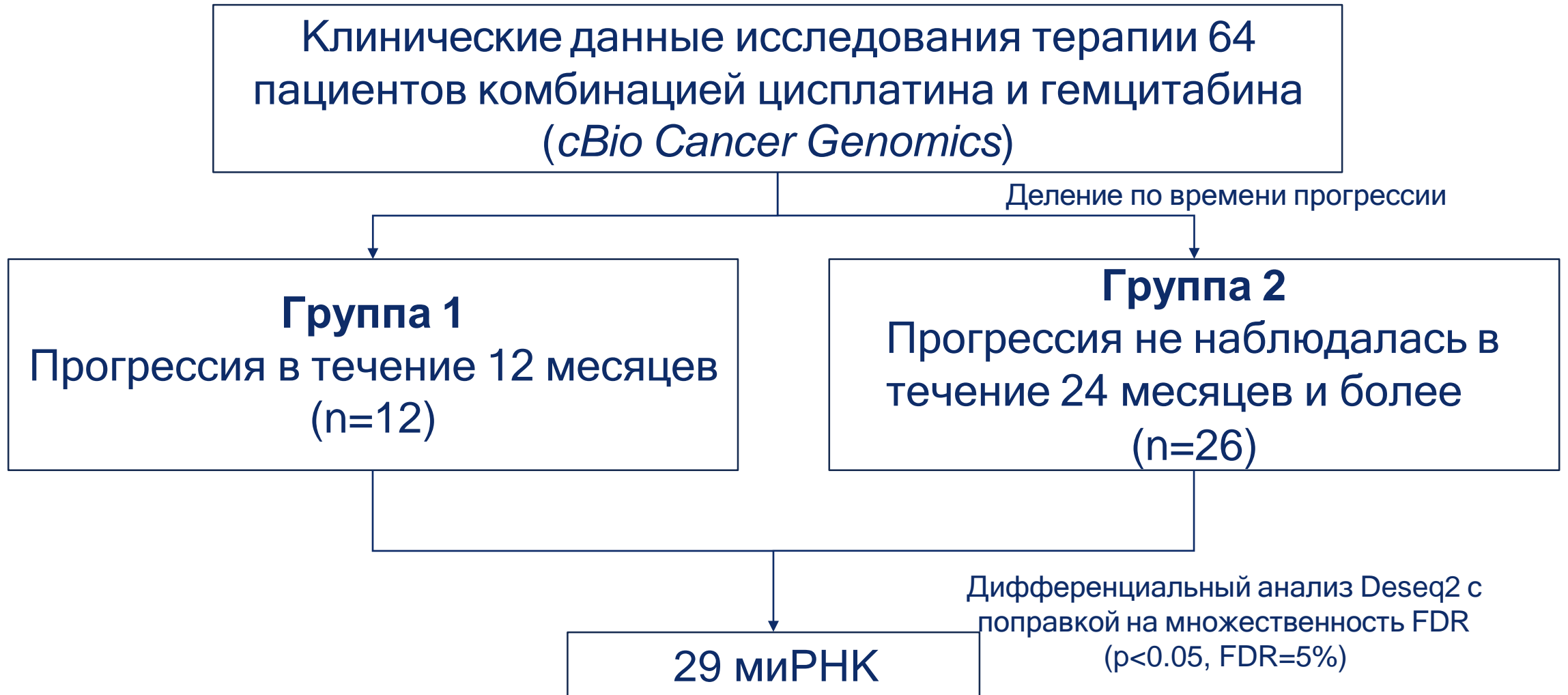


К обоим препаратам:

hsa-let-7e-5p, -15a-5p, -22-3p,
-23a-3p, -24-3p, -27a-3p, -31-5p, -
101-3p, -103a-3p, -30c-5p,
-30d-5p, -34a-5p, -181a-5p,
-23b-3p, -27b-3p, -99b-5p,
-30e-5p, -365a-3p, -151a-3p,
-484, -193b-3p, -512-5p, -498,
-515-5p, -515-3p, -520a-5p,
-526b-5p, -519b-3p, -525-5p,
-518b, -520c-3p, -517c-3p, -521, -
520g-3p, -5187-5p, -522-3p,
-151a-5p, -934, -1283, -1246



Дизайн исследования - пациенты (TCGA)





Клинические характеристики пациентов (n=399)

Характеристики	Общая выборка (n=399), n (%)	Медиана PFS (месяцы), n (% прогрессия)	HR (95% CI)	P-value	Медиана OVS (месяцы), n (% умерших)	HR (95% CI)	P-value
Пол							
— Мужской	296 (74.20)	30.25 (42.43)	1.13 (0.81-1.58)	0.48	35.38 (42.57)	1.17 (0.84-1.62)	0.35
— Женский	103 (25.80)	22.68 (45.63)			30.91 (49.51)		
Гистологическая классификация							
— I	2 (0.50)	20.71 (50.00)	0.54 (0.45-0.65)	<0.005	Inf (0.00)	0.57 (0.47-0.70)	<0.005
— II	131 (32.80)	54.74 (28.68)			92.90 (27.91)		
— III	136 (34.00)	101.46 (34.56)			44.91 (41.18)		
— IV	129 (32.30)	11.97 (66.67)			18.56 (65.12)		
— NA	1 (0.40)	54.74 (100.00)			92.90 (100.00)		
Размер опухоли							
— T0-T1	4 (1.00)	51.45 (50.00)	0.66 (0.54-0.79)	<0.005	Inf (0.00)	0.67 (0.56-0.81)	<0.005
— T2	145 (36.30)	54.74 (33.79)			86.76 (31.41)		
— T3	187 (46.80)	28.08 (44.92)			28.22 (49.73)		
— T4	53 (13.30)	11.97 (58.49)			16.75 (64.15)		
— TX	10 (2.60)	11.67 (60.00)			Inf (30.00)		
Наличие метастазов в лимфоузлах							
— N0	232 (58.10)	101.46 (29.74)	0.59 (0.49-0.72)	<0.005	92.90 (32.33)	0.64 (0.53-0.78)	<0.005
— N+	124 (31.00)	15.39 (62.90)			18.96 (64.52)		
— NX	43 (10.90)	20.38 (58.14)			22.34 (51.16)		
Наличие метастазов в отдаленных органах							
— M0	192 (48.00)	37.81 (38.02)	0.87 (0.74-1.01)	0.06	54.86 (38.54)	0.85 (0.73-0.98)	0.03
— M+	11 (2.80)	7.79 (81.82)			12.75 (72.73)		
— MX	196 (49.20)	28.08 (45.92)			27.43 (48.47)		
Тип опухоли							
— Папиллярный	129 (32.30)	Inf (29.46)	1.36 (0.98-1.90)	0.07	44.28 (31.78)	1.25 (0.85-1.65)	0.06
— Непапиллярный	265 (66.50)	24.66 (49.06)			28.22 (49.81)		
— NX	5 (1.20)	15.19 (80.00)			21.85 (80.00)		

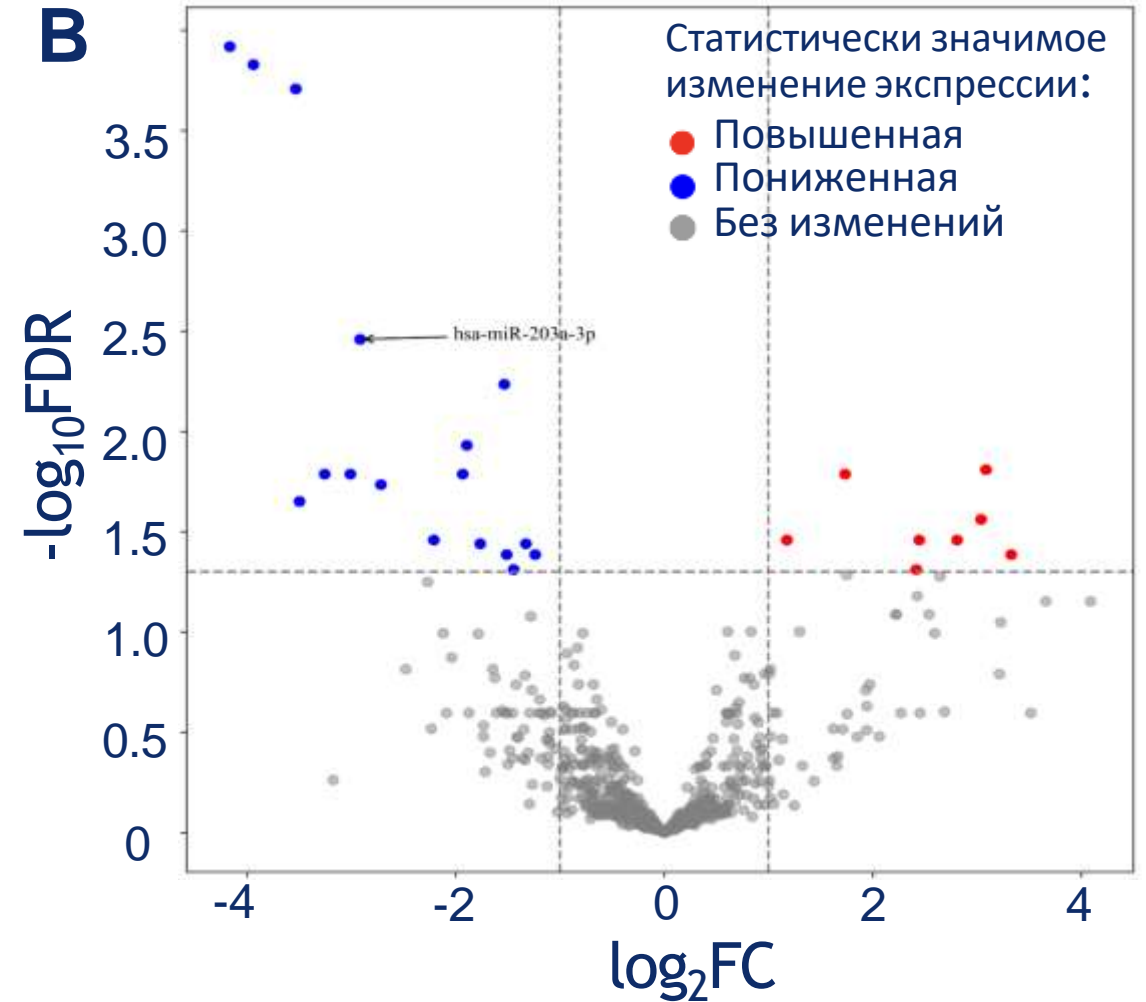
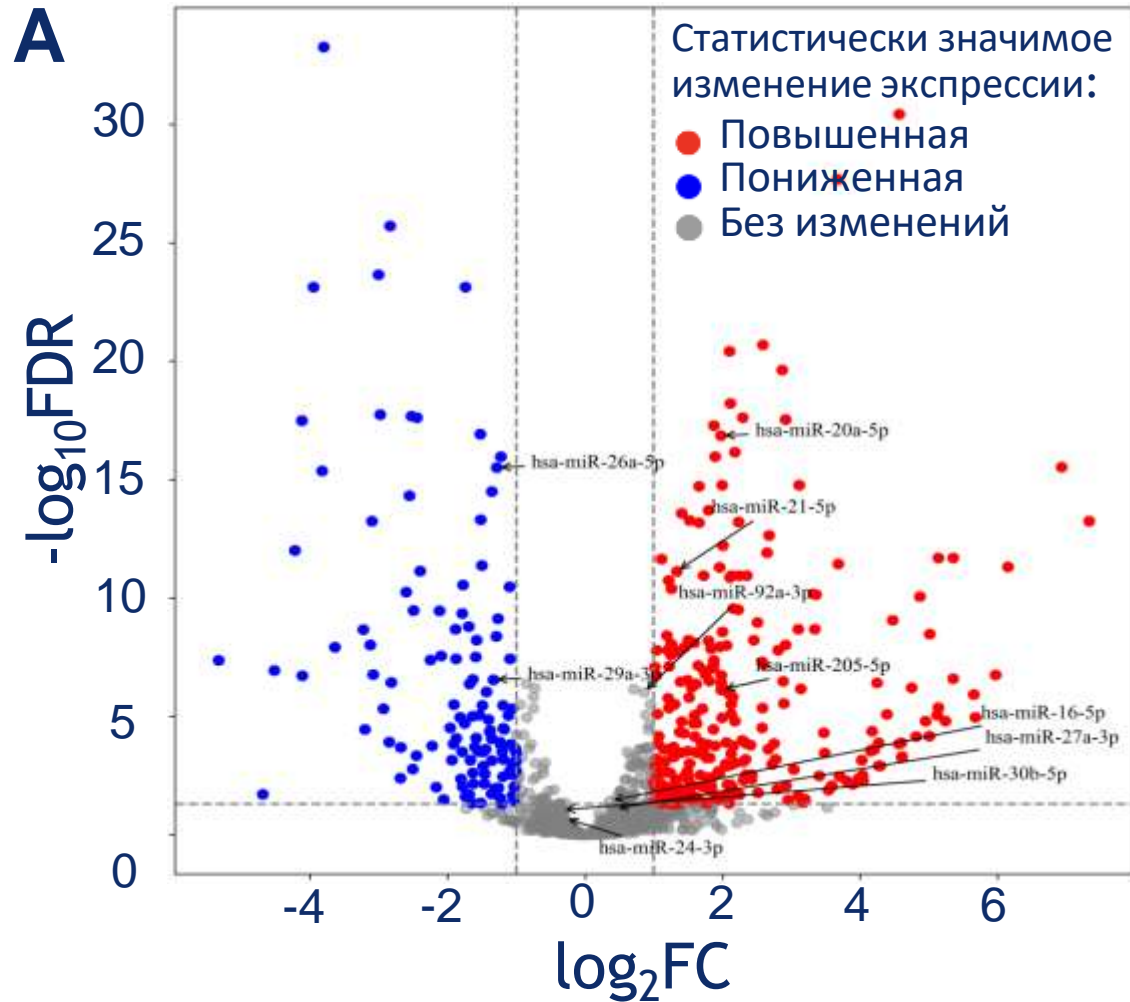


Клинические характеристики пациентов (n=64)

Характеристики	Группа (n=64), n (%)	Медиана PFS (месяцы), n (% прогрессии)	HR (95% CI)	P-value	Медиана OVS (months), n (% умерших)	HR (95% CI)	P-value
Пол							
— Мужской	42 (65.60)	23.18 (60.98)			28.22 (51.22)		
— Женский	22 (34.40)	54.28 (47.83)	1.28 (0.63-2.61)	0.50	92.90 (26.09)	1.95 (0.79-4.84)	0.15
Гистологическая классификация							
— II	18 (28.10)	23.18 (52.63)			92.90 (31.58)		
— III	20 (31.30)	Inf (25.00)			Inf (30.00)		
— IV	25 (39.00)	14.30 (83.33)			24.28 (58.33)		
— NX	1 (1.60)	6.94 (100.00)	1.57 (0.99-2.48)	0.05	12.65 (100.00)	1.45 (0.86-2.46)	0.16
Размер опухоли							
— T2	10 (15.60)	14.30 (60.00)			92.90 (40.00)		
— T3	32 (50.00)	32.58 (54.55)			54.86 (45.45)		
— T4	9 (14.00)	16.34 (55.56)			Inf (44.44)		
— TX	13 (20.40)	11.67 (50.00)	1.15 (0.72-1.84)	0.55	Inf (0.00)	1.13 (0.66-1.92)	0.66
Наличие метастазов в лимфоузлах							
— N0	29 (45.30)	78.10 (43.75)			92.90 (34.48)		
— N+	24 (37.50)	14.70 (80.00)			24.28 (56.00)		
— NX	11 (17.20)	Inf (28.57)	0.81 (0.52-1.27)	0.36	Inf (28.57)	0.80 (0.46-1.38)	0.42
Наличие метастазов в отдаленных органах							
— M0	22 (34.40)	23.18 (50.00)			Inf (36.36)		
— M+	2 (3.10)	7.79 (100.00)			12.75 (50.00)		
— MX	40 (62.50)	28.08 (57.50)	0.97 (0.68-1.38)	0.87	46.75 (45.00)	0.90 (0.59-1.35)	0.60
Тип опухоли							
— Papillary	17 (26.60)	15.73 (64.71)			23.19 (47.06)		
— Non-papillary	47 (73.40)	30.16 (53.19)	0.71 (0.35-1.44)	0.34	92.90 (40.43)	0.66 (0.44-0.92)	0.30

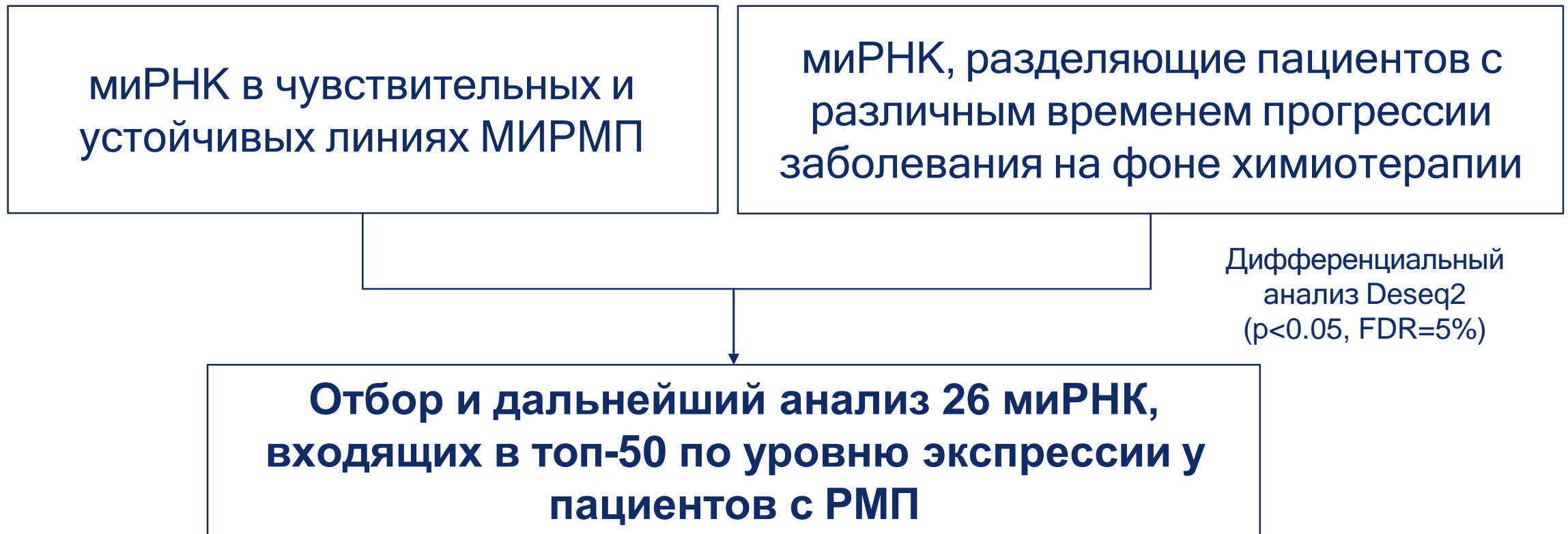


Профиль миРНК: Норма vs Опухоль и время прогрессии



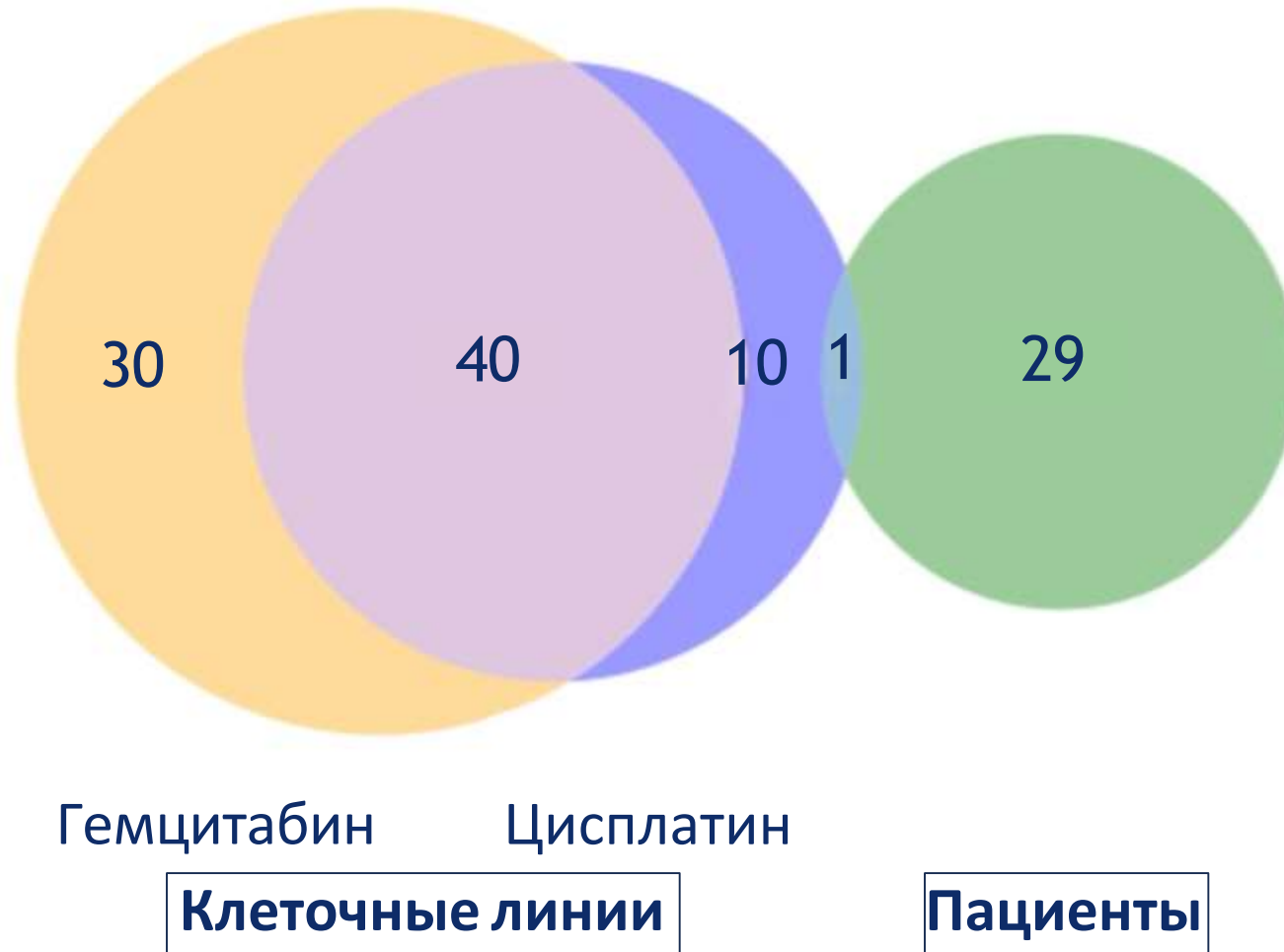


Дизайн исследования - пересечение клеточных линий и пациентов



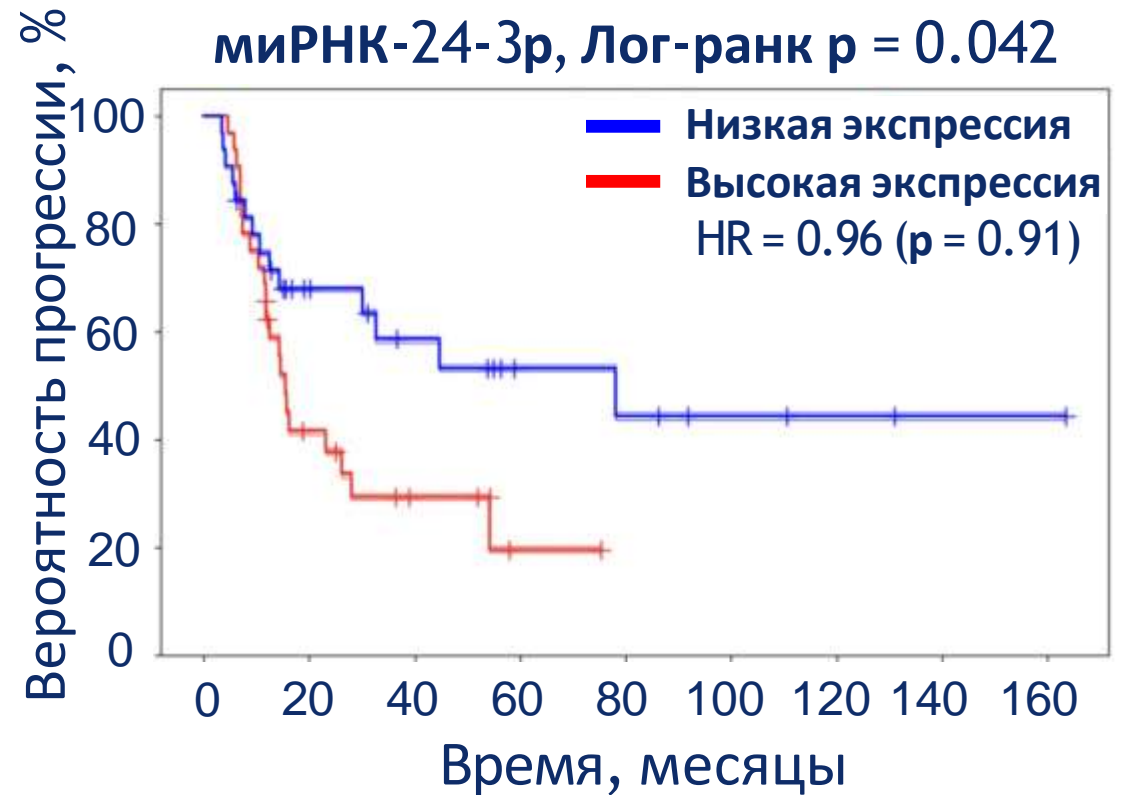
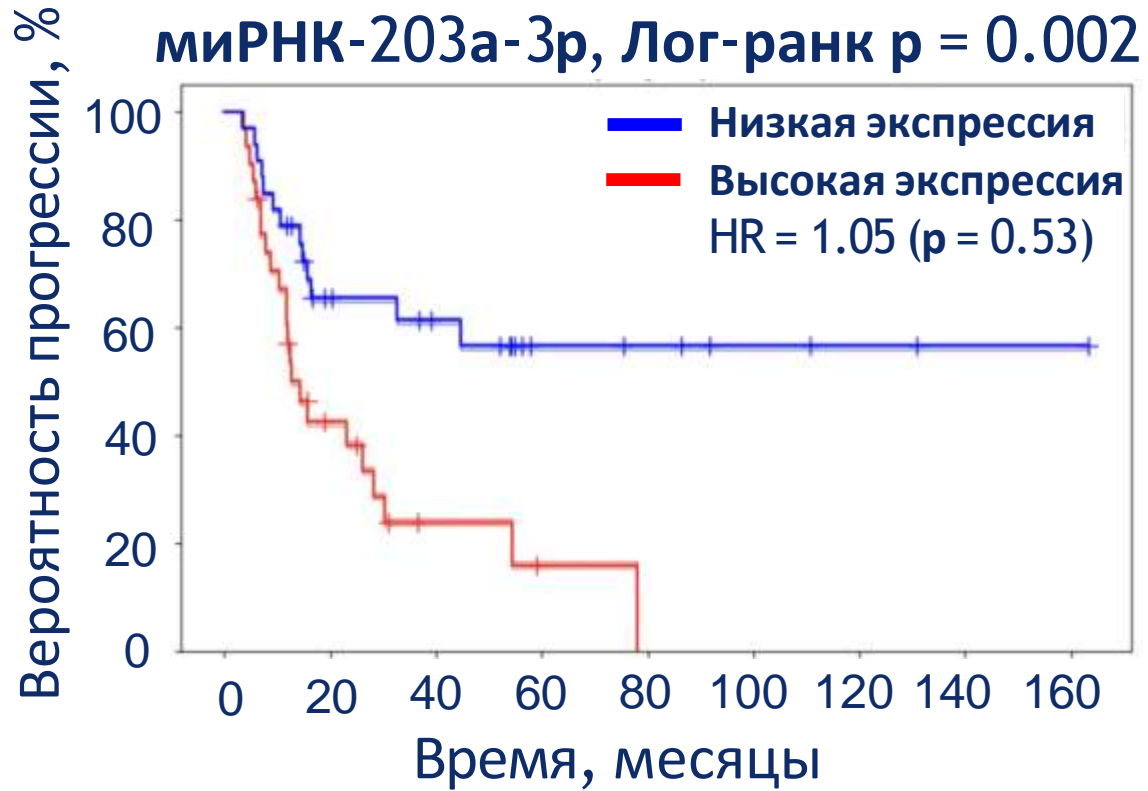


Пересечение миРНК



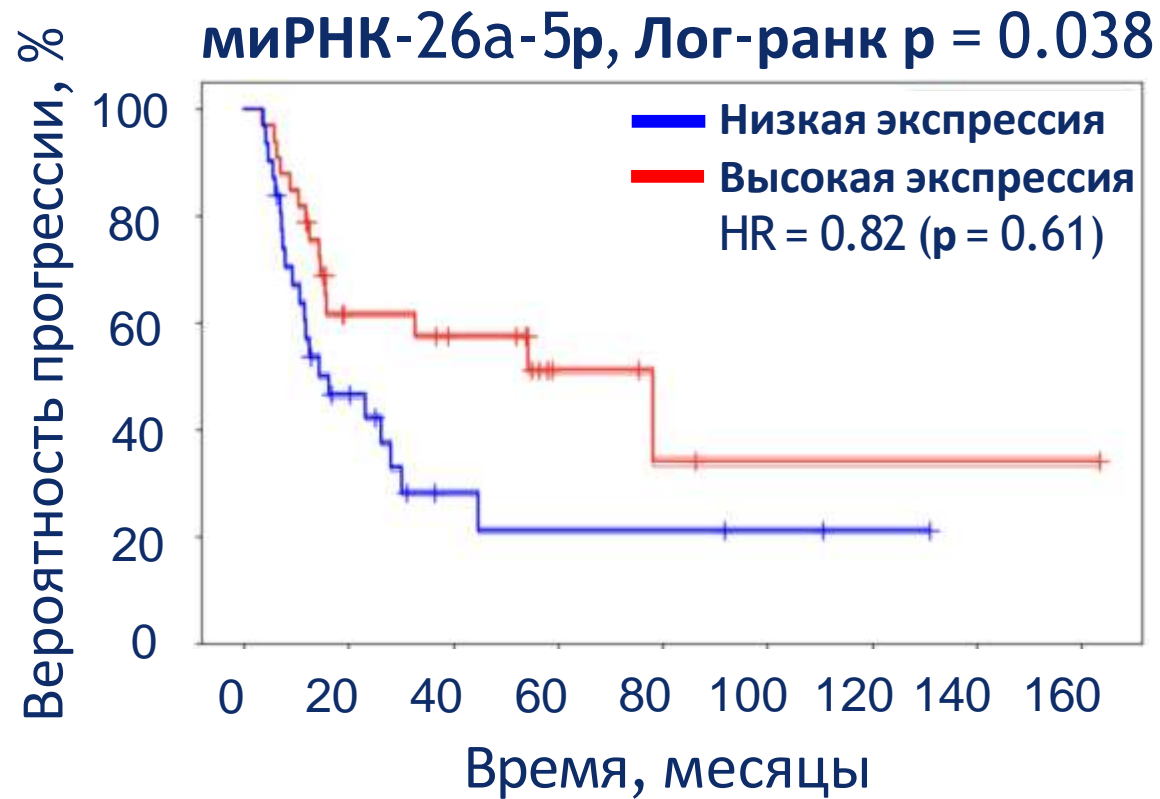


Корреляция миРНК с ответом на химиотерапию цисплатином и гемцитабином





Корреляция миРНК с ответом на химиотерапию цисплатином и гемцитабином





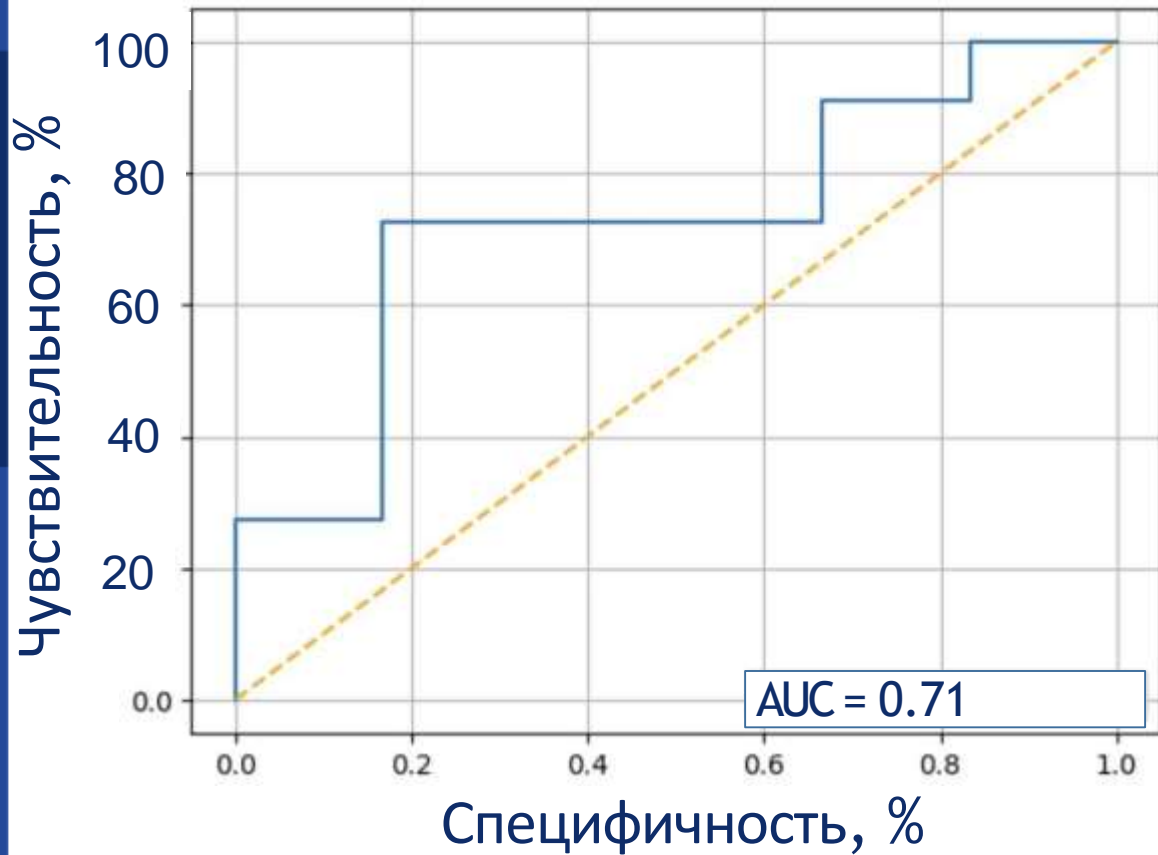
Корреляция клинических характеристик пациентов с ответом на химиотерапию цисплатином и гемцитабином

Клинические характеристики	HR (95% CI)	P-value
Пол	1.28 (0.63-2.61)	0.50
Гистологическая классификация	1.57 (0.99-2.48)	0.05
Опухолевые размеры	1.15 (0.72-1.84)	0.55
Наличие метастазов в отдаленных органах	0.97 (0.68-1.38)	0.87
Наличие метастазов в лимфоузлах	0.81 (0.52-1.27)	0.36
Тип опухоли	0.71 (0.35-1.44)	0.34

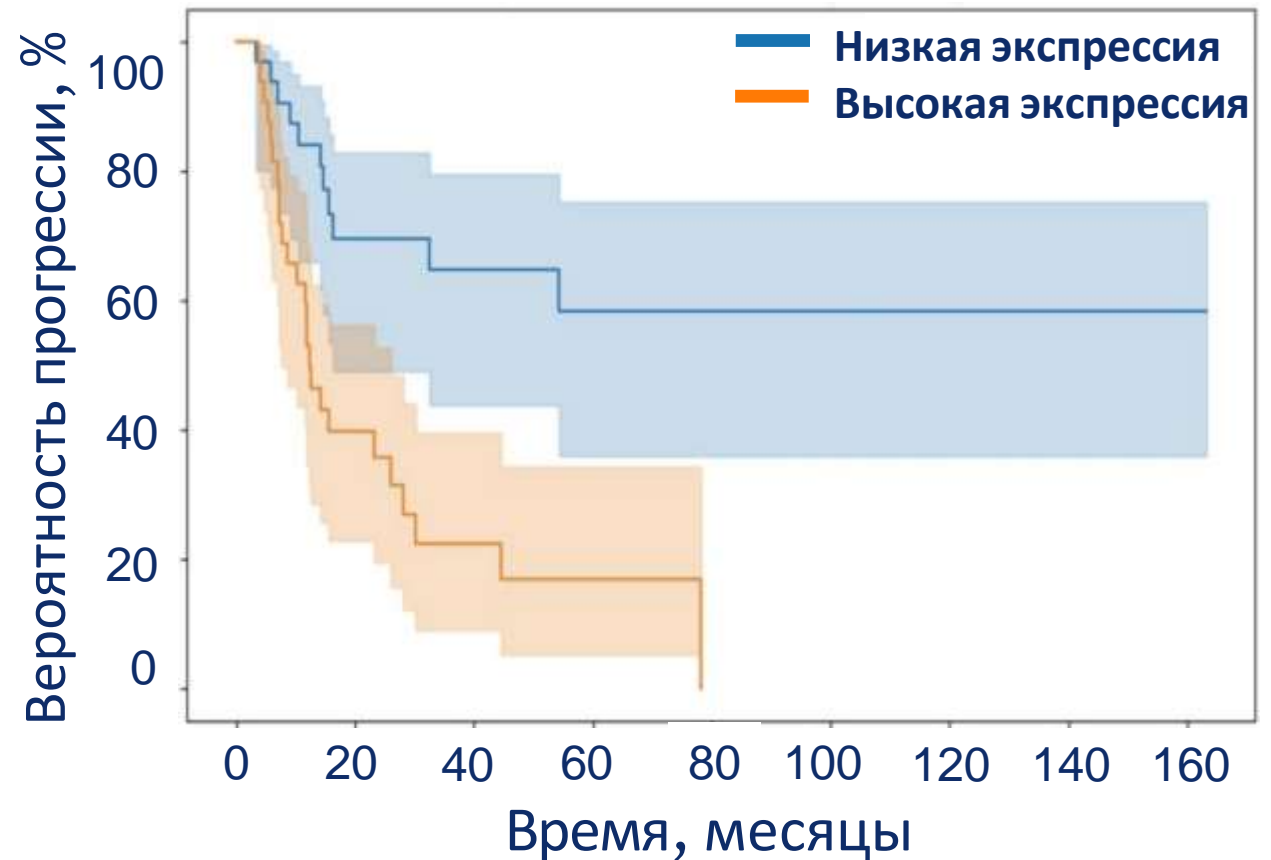


Обучение классификатора

ROC-кривые кросс валидации



Валидация выборки, Лог-ранк $p = 0.0003$



Выводы

- Создан классификатор на основе 9 миРНК для прогнозирования риска рецидивов у больных с раком мочевого пузыря с точностью 78.00%, чувствительностью 72.72% и специфичностью 83.33% (AUC=0.71) ($p < 0.05$).

Частота прогрессии в группе высокого риска прогрессии, определенная с помощью разработанного классификатора, составила 78.12%, медиана до прогрессии - 11.80 мес., в группе низкого риска - 42.42%, медиана составила 30.16 мес.

