UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ŞI FARMACIE
„CAROL DAVILA”, BUCUREŞTI
ŞCOALA DOCTORALĂ
MEDICINĂ

Mecanisme moleculare complexe implicate în oncogeneza tumorilor vezicale

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

Conducător de doctorat:

PROF. UNIV. DR. HINESCU MIHAIL EUGEN

Student-doctorand:

PĂVĂLEAN MIHAI IOAN

ANUL
2026

CUPRINS

ABREVIERI 6
LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE 8
LISTA LUCRĂRILOR PREZENTATE 8
I. PARTEA GENERALĂ 9
1. INTRODUCERE 9
1.1 Noțiuni introductive în cancerul vezical 9
1.2 Obiectivele științifice 11
2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII 13
2.1 Date epidemiologice 13
2.2 Concepte genetice care stau la baza apariției tumorilor de vezică urinară 14
2.3 Clasificarea tumorilor de vezică urinară 14
2.4 Factori de risc implicați în etiopatogenia tumorilor vezicale 14
2.4.1 Fumatul 15
2.4.2 Expunerea profesională 16
2.4.3 Radioterapia 16
2.4.4 Dieta 16
2.4.5 Mediul înconjurător 16
2.4.6 Sindromul metabolic 17
2.4.7 Altele 17
2.5 Diagnosticul tumorilor de vezică urinară 18
2.5.1 Manifestări clinice 18
2.5.1.1 TVNMI 18
2.5.1.2 TVMI 18
2.5.2 Metode de localizare a tumorilor de vezica urinară 19
2.5.2.1 TVNMI 19
2.5.2.1.1 Urografia tomografică computerizată (URO-CT) și urografia intravenoasă (UIV) 19
2.5.2.1.2 Ecografia 19
2.5.2.1.3 Imagistică prin rezonanță magnetică multiparametrică (mpMRI) 19

2.5.2.2 TVMI 20
2.5.2.2.1 Stadializarea locală a tumorilor vezicii urinare și a tractului superior 20
2.5.2.2.1.1 IRM 20
2.5.2.2.1.2 CT pentru stadializarea locală a TVMI 20
2.5.2.2.2 Stadializarea la distanță a ganglionilor limfatici 21
2.5.2.2.2.1 Imagistica ganglionilor limfatici din TVMI 21
2.5.2.2.2.2 Metastaze la distanță 21
2.5.3 Citologie urinară 21
2.5.4 Diagnostic histopatologic 22
2.5.4.1 Clasificarea histologică a carcinoamelor uroteliale ale vezicii urinare non-invazive musculare 22
2.5.4.2 Subtipuri de carcinom urotelial 23
2.6 Stadializarea tumorilor cu localizare vezicală 24
2.7 Factori de prognostic 25
2.7.1 Clinici 25
2.7.2 Histopatologici 26
2.8 Tratamentul chirurgical al tumorilor de vezică urinară 26
2.8.1 TVNMI 26
2.8.1.1 Cistoscopie 26
2.8.1.2 Rezecția transuretrală a tumorilor vezicii TaT1 (TUR-TV) 27
2.8.1.2.1 Strategia procedurii 27
2.8.1.2.2 Strategia chirurgicală de rezecție (rezecție seriată/separată, rezecție en-bloc) 27
2.8.1.2.3 Evaluarea calității rezecției 28
2.8.2 TVMI 28
2.8.2.1 Limfodisecție 29
2.8.2.2 Radioterapia externă 30
2.8.2.3 Chimioterapia 30
2.8.2.4 Imunoterapie 30
2.8.2.4.1 Imunoterapie în combinație cu un chimioterapic de primă linie 30
2.8.2.4.2 Imunoterapie ca agent unic de primă linie la pacienții neeligibili pentru chimioterapie pe bază de cisplatină 31
2.8.2.4.3 Imunoterapie de linia a doua pentru pacienții tratați în prealabil cu săruri de platină 31

3. MECANISME MOLECULARE IMPLICATE ÎN ONCOGENEZA TUMORILOR VEZICALE 33
3.1 Descoperirea, structura și expresia lui CD36 33
3.2 CD36 ca reglator endogen pentru numeroase mecanisme celular 35
3.3 Expresia lui CD36 în patologia urologică 35
3.3.1 Țesutul renal 35
3.3.2 Vezica urinară 36
3.4 Implicarea lui CD36 în cancer 37
3.4.1 Proliferarea și creșterea tumorală 37
3.4.2 Angiogeneza 39
3.4.3 Diseminarea la distanță 39
3.4.4 Imunomodularea 40
3.4.5 CD36 ca țintă terapeutică 40
3.4.6 Rezistența la tratament 41
II. CONTRIBUȚIA PERSONALĂ 43
4. POLIMORFISMUL CD36 rs1761667 ȘI IMPACTUL SĂU ASUPRA SEMNATURILOR MOLECULARE ÎN CANCERUL VEZICAL 43
4.1 Introducere 43
4.2 Materiale si metode 44
4.2.1 Designul studiului 44
4.2.2 Extracția ADN și genotiparea 44
4.2.3 Extracția ARN și analiza expresiei genice 47
4.2.4 Analiza statistică 48
4.3 Rezultate 49
4.3.1 Caracteristici demografice și biochimice 49
4.3.2 Genotipuri și frecvența alelelor 55
4.4 Discuții 63
4.5 Limitări 64
4.6 Concluzii 65

5. EXPRESIA GENELOR IMPLICATE ÎN TRANSPORTUL ACIZILOR GRAȘI CU LANȚ LUNG ÎN ȚESUTURILE TUMORALE 65
5.1 Introducere 66
5.2 Materiale şi metode 68
5.3 Rezultate 72
5.3.1 Analiza individuală a expresiei genelor 83
5.3.2 Integrarea biologică a rezultatelor 84
5.4 Discuții 91
5.5 Concluzii 93
6. PROFILUL miARN-URILOR ÎN ȚESUTUL TUMORAL 94
6.1 Introducere 94
6.2 Materiale și metode 94
6.2.1 Analiză statistică 100
6.3 Rezultare 100
6.4 Discuții 112
6.5 Concluzii 114
7. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE 114
BIBLIOGRAFIE 117

LISTA LUCRĂRILOR PUBLICATE

1. **Pavalean MI**, Lambrescu IM, Gaina G, Madan VL, Hinescu ME, Ceafalan LC. CD36 rs1761667 Polymorphism and Its Impact on Molecular Signatures in Bladder Cancer. Diseases. 2026;14:44. doi:10.3390/diseases14020044; https://www.mdpi.com/2079-9721/14/2/44

2. **Pavalean MI**, Dobre M, Pelisenco IA, Madan VL, Milanesi E, Hinescu ME. Association of miRNA-17-92 Cluster with Muscle Invasion in Bladder Cancer. Int J Mol Sci. 2025;26:7546. doi:10.3390/ijms26157546; https://www.mdpi.com/1422-0067/26/15/7546

3. **Pavalean MI**, Madan VL, Pavalean MC, Ceafalan LC, Hinescu ME. The role of CD36 in renal and bladder cancer. Discoveries. 2026;14:e224. doi:10.15190/d.2026.4; https://www.researchgate.net/publication/403549559_The_role_of_CD36_in_renal_and_bladder_cancer

LISTA LUCRĂRILOR PREZENTATE

- Association Between CD36 rs1761667 Polymorphism and Gene Expression Profiles in Bladder Cancer, **Pavalean MI**, Lambrescu I, Gaina G, Ceafalan LC, Hinescu ME - CONGRESUL UNIVERSITĂȚII DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "CAROL DAVILA" DIN BUCUREȘTI, 23-25 OCTOMBRIE, 2025

GRANTURI

- Programului 1 - Dezvoltarea sistemului național de cercetare-dezvoltare, Subprogramul 1.2 - Performanță instituțională - proiecte de finanțare pentru excelență în CDI, Contract PFE 33/2021 și Grant nr. 31PFE/30.12.2021.

1. INTRODUCERE

1.1 Noțiuni introductive în cancerul vezical

Cancerul vezical constituie o problemă majoră de sănătate publică la nivel global, fiind una dintre cele mai frecvente neoplazii ale tractului urinar și asociată cu morbiditate și mortalitate semnificative. În pofida progreselor în diagnostic și tratament, această boală se caracterizează prin rate ridicate de recidivă, eterogenitate biologică și un număr limitat de biomarkeri predictivi, subliniind necesitatea aprofundării mecanismelor moleculare implicate [1–3].

Din perspectivă clinică, cancerul vezical este clasificat în două entități principale: tumori vezicale non-musculo-invazive (TVNMI), caracterizate prin recurență frecventă, și tumori musculo-invazive (TVMI), asociate cu un prognostic rezervat și un risc metastatic crescut. Instrumentele actuale de clasificare nu permit o predicție optimă a evoluției bolii și nici personalizarea eficientă a tratamentului.

Reprogramarea metabolică, în special metabolismul lipidic, are un rol esențial în biologia cancerului. Receptorul CD36, implicat în captarea acizilor grași și în procese inflamatorii și imune, reprezintă o moleculă de interes, însă rolul său în cancerul vezical rămâne insuficient elucidat.

Originalitatea acestei cercetări constă în evaluarea integrativă a CD36 prin corelarea datelor clinice cu cele moleculare și metabolice. Studiul se aliniază tendințelor actuale din medicina personalizată și urmărește identificarea de biomarkeri relevanți și potențiale ținte terapeutice.

Ipoteza centrală a studiului este că CD36 contribuie semnificativ la patogeneza și progresia cancerului vezical, fiind asociat cu parametri clinico-patologici precum stadiul tumoral, gradul de diferențiere și invazivitatea.

1.2 Obiectivele științifice

Variabilitatea genetică a genei CD36

- Analiza distribuției polimorfismului rs1761667 între pacienți și controale
- Evaluarea asocierii genotipurilor cu susceptibilitatea la cancer vezical
- Determinarea impactului genotipului asupra expresiei CD36

Expresia genelor implicate în metabolismul lipidic

- Evaluarea expresiei CD36, SLC27A1, SLC27A4, SLC27A5, ACSL1, ACSL3 și FASN
- Identificarea modificărilor asociate transportului și activării acizilor grași
- Corelarea expresiei genice cu parametri clinicopatologici
- Investigarea valorii prognostice

Profilul miARN-urilor

- Analiza expresiei miARN în țesut tumoral vs. peritumoral
- Identificarea miARN implicate în proliferare și invazie
- Analiza diferențelor între subtipuri tumorale și grupuri de risc
- Evaluarea valorii prognostice

Studiul utilizează o abordare multidisciplinară, integrând date clinice și tehnici de biologie moleculară (PCR, RT-qPCR), împreună cu analize statistice pentru identificarea corelațiilor relevante.

2. STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

2.1 Date epidemiologice

Tumorile vezicii urinare reprezintă cele mai frecvente tumori maligne ale tractului urinar. Aproximativ 96% sunt maligne, iar incidența globală le situează pe locul 10, respectiv locul 7 la bărbați, cu o prevalență de patru ori mai mare comparativ cu femeile [1].

Supraviețuirea la 5 ani variază semnificativ, de la <40% în țările în curs de dezvoltare la aproximativ 80% în SUA [4]. Mortalitatea este mai mare la bărbați (3,1 vs. 0,8/100.000/an) [5].

Aproximativ 75% dintre pacienți prezintă boală non-invazivă (Ta, CIS, T1), cu un prognostic mai favorabil comparativ cu formele invazive [6,7].

Cancerul vezical reprezintă o patologie complexă, caracterizată prin eterogenitate clinică și moleculară, în care factorii genetici, metabolici și de mediu interacționează în determinarea evoluției bolii. În pofida progreselor terapeutice, lipsa biomarkerilor robust validați constituie o limitare majoră.

Integrarea mecanismelor moleculare, în special a metabolismului lipidic și a rolului CD36, constituie o direcție promițătoare pentru dezvoltarea unor strategii diagnostice și terapeutice personalizate.

3. MECANISME MOLECULARE IMPLICATE ÎN ONCOGENEZA TUMORILOR VEZICALE

Cancerul vezical implică mecanisme moleculare distincte care reflectă eterogenitatea clinică a bolii. TVNMI sunt frecvent asociate cu mutații activatoare ale genei FGFR3 și dereglări ale căii RAS–MAPK, ceea ce favorizează proliferarea celulară în condiții de stabilitate genomică relativă [8]. În schimb, TVMI se caracterizează prin instabilitate genomică și mutații ale genelor supresoare tumorale TP53 și RB1, ceea ce determină pierderea controlului ciclului celular și creșterea agresivității tumorale [9].

Mecanismele epigenetice, precum metilarea ADN-ului și modificările histonice, contribuie la carcinogeneză prin reglarea expresiei genice fără modificarea secvenței ADN-ului. Hipermetilarea promotorilor genelor supresoare tumorale conduce la inactivarea acestora și facilitează progresia tumorală. În același timp, microARN-urile (miARN) reglează expresia genică post-transcripțional, influențând procese precum proliferarea, apoptoza și metastazarea. Reprogramarea metabolică, în special modificările metabolismului lipidic, constituie o caracteristică definitorie a cancerului vezical. Proteine precum CD36, implicate în captarea acizilor grași, contribuie la progresia tumorală și la interacțiunea cu microambientul tumoral. Dereglarea căilor PI3K/AKT/mTOR și Wnt/β-catenină susține proliferarea, supraviețuirea și rezistența la tratament [8,10].

3.1 Descoperirea, structura și expresia lui CD36

Receptorii scavenger sunt clasificați în zece clase (A–J), pe baza structurii și similarității secvențiale, însă similaritatea între clase este redusă (154,155). CD36, cunoscut și ca SR-B2, este receptorul reprezentativ al clasei B, fiind inițial identificat ca receptor pentru trombospondină (TSP) [11].

CD36 poate lega o gamă largă de liganzi, inclusiv acizi grași, lipoproteine oxidate (oxLDL), produși finali de glicozilare avansată (AGE), colagen, fosfolipide și trombospondină, ceea ce îl poziționează drept un regulator central al metabolismului lipidic și al inflamației [12–15].

CD36 este exprimat în diverse tipuri celulare, inclusiv celule endoteliale microvasculare, celule stromale și celule imune [16,17]. Nivelul expresiei sale variază în funcție de contextul biologic (18).

Numeroase studii evidențiază o corelație între supraexpresia CD36 și evoluția nefavorabilă în diverse tipuri de cancer, inclusiv carcinom oral, melanom, cancer mamar,

gastric, prostatic și colorectal [10,18–22]. Inhibarea CD36 determină reducerea proliferării și metastazării, subliniind rolul său oncogenic.

CD36 are un rol esențial în metastazare prin reglarea metabolismului lipidic [23]. Supraexpresia sa crește semnificativ capacitatea metastatică, inclusiv diseminarea ganglionară [10]. De asemenea, expresia crescută a transportorilor lipidici, precum CD36, FATP4 și ACSL1, este asociată cu progresia tumorală [24].

Deși aceste mecanisme sunt bine documentate în alte tipuri de cancer, rolul CD36 în rezistența la tratament în cancerul vezical rămâne insuficient elucidat și necesită investigații suplimentare.

Mecanismele moleculare implicate în oncogeneza cancerului vezical includ interacțiuni complexe între alterări genetice, epigenetice și metabolice. CD36 se evidențiază ca un regulator central al metabolismului lipidic și al progresiei tumorale, fiind implicat în proliferare, metastazare, angiogeneză și imunomodulare.

4. POLIMORFISMUL CD36 rs1761667 ȘI IMPACTUL SĂU ASUPRA SEMNATURILOR MOLECULARE ÎN CANCERUL VEZICAL

4.1 Introducere

Gena CD36, localizată pe cromozomul 7q11.2 și formată din 15 exoni, codifică un receptor scavenger implicat în captarea acizilor grași, metabolismul lipidic și semnalizarea inflamatorie. Polimorfismul rs1761667 (G>A), situat într-o regiune intronică 5′ cu rol regulator, a fost identificat ca un posibil expression Quantitative Trait Locus (eQTL), sugerând un impact direct asupra nivelului de expresie al ARNm CD36 [25]. Această variantă genetică a fost studiată extensiv în patologia cardiometabolică, fiind asociată cu boli cardiovasculare, diabet zaharat de tip 2, obezitate și preferințe alimentare pentru lipide [26–30], precum și cu valoare prognostică la pacienții obezi diabetici [31].

Dovezi recente sugerează implicarea rs1761667 și în oncologie, inclusiv în susceptibilitatea la cancer colorectal și variabilitatea fenotipică în polipoza adenomatoasă familială [32,33]. În cancerul vezical, această variantă a fost asociată cu un risc crescut și cu niveluri circulante mai mari de CD36 în formele metastatice [34]. Având în vedere rolul CD36 în metabolismul lipidic, inflamație și interacțiunile dintre tumoră și microambient, variațiile genetice care îi influențează expresia pot contribui la eterogenitatea biologică și clinică a cancerului vezical.

Analiza expresiei CD36 în sângele periferic poate evidenția mecanisme dependente de gazdă, complementare celor tumorale, și poate oferi informații despre interacțiunea dintre metabolism, inflamație și progresia tumorală [35].

4.2 Materiale si metode

Studiul caz–control a inclus 49 de participanți (30 pacienți cu cancer vezical și 19 controale sănătoase), recrutați într-un singur centru. Obiectivul a fost evaluarea simultană a genotipului rs1761667 și a expresiei ARNm CD36 în sângele periferic, folosind tehnici standardizate de biologie moleculară.

Genotiparea s-a realizat prin metoda PCR-RFLP, care implică amplificarea unei regiuni specifice și digestia enzimatică pentru diferențierea alelelor pe baza fragmentelor rezultate.

Expresia genică a fost cuantificată prin RT-qPCR, folosind metoda $2^{\Delta\Delta Ct}$ și normalizarea la gena de referință GAPDH.

Analiza statistică a inclus teste neparametrice (Kruskal–Wallis, Mann–Whitney), teste parametrice (ANOVA), evaluarea echilibrului Hardy–Weinberg și asocieri categoriale (χ^2 Pearson).

Această abordare integrativă corelează variația genetică germinală cu nivelurile funcționale de expresie genică, oferind perspective asupra mecanismelor moleculare implicate în cancerul vezical.

4.3 Rezultate

În studiu au fost incluși un total de 49 de participanți, dintre care 30 de pacienți cu cancer vezical (TV) și 19 indivizi sănătoși în grupul de control.

Distribuția genotipurilor rs1761667 nu a diferit semnificativ între pacienți și controale ($p = 0,053$), deși s-a observat o tendință spre asociere. Genotipul heterozigot GA a predominat la pacienți (50%), față de o frecvență mult mai redusă în grupul de control (15,8%), iar genotipul GG a fost mai frecvent la controale (57,9%).

Această distribuție sugerează un posibil efect diferențial al genotipurilor asupra susceptibilității la boală, însă lipsa semnificației statistice evidențiază necesitatea unor cohorte mai mari pentru confirmare. Abaterea de la echilibrul Hardy–Weinberg în grupul de control ($p = 0,018$) subliniază limitările legate de dimensiunea eșantionului.

Rezultatul principal al studiului este identificarea unei relații semnificative între genotipul rs1761667 și expresia ARNm CD36 la pacienții cu cancer vezical. S-a observat un gradient clar de expresie (AA < GA < GG), diferențele fiind semnificative statistic (Kruskal–Wallis, p = 0,02), cu o expresie semnificativ mai redusă la genotipul AA față de GG (p = 0,008).

În grupul de control nu au fost identificate diferențe semnificative între genotipuri (ANOVA, p = 0,137), ceea ce sugerează că efectul rs1761667 asupra expresiei CD36 depinde de contextul patologic. Acest rezultat susține ipoteza că factorii specifici bolii, inclusiv microambientul tumoral, inflamația sistemică și statusul metabolic, pot amplifica efectele funcționale ale variațiilor genetice.

Din perspectivă biologică, CD36 se află la intersecția dintre metabolismul lipidic și procesele tumorale, inclusiv invazia, metastazarea și adaptarea metabolică. Astfel, variațiile de expresie dependente de genotip pot reflecta fenotipuri metabolice distincte, relevante pentru progresia bolii.

Analiza caracteristicilor clinice a evidențiat un profil tipic pentru cancerul vezical: predominanța sexului masculin, vârstă înaintată și prezența factorilor de risc precum fumatul și comorbiditățile metabolice. Pacienții cu tumori non-musculo-invazive (TVNMI) au prezentat o încărcătură metabolică mai mare (obezitate, dislipidemie), sugerând mecanisme biologice distincte între subtipurile tumorale.

Nu s-a identificat o asociere semnificativă între dislipidemie și genotipul rs1761667 (p = 0,394), însă această observație trebuie interpretată în contextul limitărilor metodologice și al dimensiunii reduse a eșantionului. De asemenea, nu s-a evidențiat o relație clară între genotip sau expresia CD36 și statusul de fumător.

Un rezultat important este asocierea semnificativă între gradul de diferențiere tumorală și mortalitatea la 2 ani (p = 0,024), cu o tendință liniară semnificativă (p = 0,013). Aceste date confirmă valoarea prognostică a gradului histologic și relevanța factorilor biologici care influențează agresivitatea tumorală.

4.4 Discuții

Rezultatele sugerează că rs1761667 este un determinant funcțional al expresiei CD36, contribuind la eterogenitatea interindividuală a cancerului vezical. Gradientul de expresie observat poate reflecta diferențe în programarea metabolică a celulelor tumorale, cu implicații asupra invazivității și răspunsului la tratament.

Din perspectivă clinică, genotiparea CD36 ar putea ajuta la stratificarea pacienților și la identificarea unor subgrupuri cu profil metabolic distinct. Totuși, aplicabilitatea clinică necesită validare în studii mai ample și integrarea cu alte date moleculare.

4.5 Limitări

Principalele limitări ale studiului sunt dimensiunea redusă a eșantionului, lipsa analizei expresiei la nivel tumoral și absența unei urmăriri clinice pe termen lung. Abaterea de la echilibrul Hardy–Weinberg în grupul de control subliniază necesitatea unor cohorte mai mari pentru validare.

4.6 Concluzii

În concluzie, acest studiu arată că polimorfismul rs1761667 al genei CD36 nu este asociat semnificativ cu riscul de cancer vezical, dar influențează semnificativ expresia ARNm a genei CD36 într-un mod dependent de genotip, efect amplificat în contextul bolii [36]. Aceste rezultate susțin rolul rs1761667 ca determinant funcțional al expresiei CD36 și sugerează implicarea sa în eterogenitatea metabolică a cancerului vezical.

Deși promițătoare, aceste observații necesită validare suplimentară înainte de a fi integrate în practica clinică și reprezintă un punct de plecare pentru explorarea unor noi strategii terapeutice bazate pe metabolismul lipidic tumoral.

5. EXPRESIA GENELOR IMPLICATE ÎN TRANSPORTUL ACIZILOR GRAȘI CU LANȚ LUNG ÎN ȚESUTURILE TUMORALE

5.1 Introducere

Celulele tumorale demonstrează o plasticitate metabolică semnificativă, utilizând atât captarea exogenă a acizilor grași, cât și sinteza de novo a lipidelor, în funcție de condițiile microambientale. Această adaptabilitate este controlată de o rețea complexă de proteine implicate în transportul, activarea și utilizarea acizilor grași, incluzând receptorul CD36, transportorii din familia SLC27 (FATP), enzima fatty acid synthase (FASN) și acil-CoA sintetazele (ACSL1 și ACSL3).

CD36 are un rol esențial în captarea acizilor grași cu lanț lung și în integrarea semnalelor metabolice și inflamatorii. În context oncologic, CD36 a fost asociat cu progresia tumorală și metastazarea, fiind implicat în adaptarea la microambientul tumoral și în reglarea

răspunsului imun (154,167). Familia SLC27 contribuie la transportul și activarea acizilor grași, în timp ce FASN și ACSL modulează sinteza și utilizarea intracelulară a acestora.

În cancerul vezical, rolul acestor gene nu este pe deplin elucidat, iar caracterizarea profilului lor de expresie poate furniza informații relevante privind mecanismele metabolice implicate în carcinogeneză și progresia bolii.

5.2 Materiale şi metode

Studiul a inclus 41 de pacienți diagnosticați cu cancer vezical, fără tratament anterior. Expresia genelor implicate în metabolismul lipidic a fost analizată în țesut tumoral comparativ cu țesut peritumoral. Expresia genică a fost evaluată prin qRT-PCR, utilizând metoda $2^{\Delta\Delta Ct}$, cu normalizare față de genele de referință RPS23 și TPT1.

Abordarea a inclus o analiză caz–control (tumoral vs. peritumoral) și analize stratificate în funcție de recurență și risc tumoral. Această strategie permite evaluarea modificărilor metabolice atât la nivel global, cât și în funcție de parametrii clinico-patologici relevanți.

5.3 Rezultate

Cohorta studiată prezintă caracteristicile tipice ale pacienților cu cancer vezical: vârstă medie avansată (~69 de ani), predominanță masculină (≈78%) și prevalență crescută a factorilor de risc precum fumatul și comorbiditățile metabolice. Majoritatea cazurilor au fost TVNMI, însă un subgrup relevant a inclus TVMI, caracterizate printr-un profil clinic mai agresiv.

TVMI au fost asociate cu rate crescute de recurență, predominanța gradului histologic G3 și stadii TNM avansate, confirmând agresivitatea biologică a acestor tumori. Analiza parametrilor biochimici a evidențiat, de asemenea, anemie accentuată și un status imun alterat (limfopenie) în TVMI, sugerând implicații sistemice ale bolii avansate.

Analiza comparativă între țesutul tumoral și cel peritumoral a evidențiat un profil metabolic distinct, marcat de modificări diferențiale ale expresiei genelor implicate în metabolismul lipidic.

Gene implicate în captarea acizilor grași, CD36 și SLC27A1, au fost semnificativ reduse în țesutul tumoral. Această scădere indică o diminuare a captării directe a acizilor grași din mediul extracelular sau o reorientare metabolică către alte surse lipidice. Pentru

SLC27A1, nivelurile reduse au fost asociate cu recurența tumorală, sugerând un posibil rol prognostic.

În contrast, ACSL1 și, în special, ACSL3 au prezentat o supraexpresie semnificativă în țesutul tumoral. ACSL3 a evidențiat cea mai pronunțată diferență de expresie ($p < 0,001$), sugerând un rol central în activarea acizilor grași și susținerea proceselor metabolice necesare proliferării tumorale. Activarea indică o intensificare a conversiei acizilor grași în acil-CoA, un pas esențial pentru β-oxidare, sinteză lipidică și semnalizare oncogenică.

Membrii familiei SLC27 au prezentat un profil variabil:

- SLC27A4 și SLC27A5 au fost supraexprimate în țesutul tumoral și semnificativ crescute în grupurile cu risc tumoral ridicat;
- SLC27A2 și SLC27A3 nu au prezentat diferențe semnificative.

Aceste rezultate indică o activare selectivă a transportorilor lipidici, posibil adaptată cerințelor metabolice ale tumorii.

Deși FASN este considerată un marker clasic al sintezei de novo a acizilor grași, în acest studiu nu au fost observate diferențe semnificative de expresie. Acest rezultat indică faptul că, în cancerul vezical analizat, captarea și activarea acizilor grași pot avea un rol mai important decât sinteza endogenă.

Analiza stratificată a evidențiat relații relevante clinic:

- SLC27A1 este semnificativ redusă în cazurile recurente, sugerând un rol în progresia bolii;
- SLC27A4, SLC27A5 și ACSL1 sunt semnificativ supraexprimate în tumorile cu risc crescut.

Acest model arată că tumorile agresive prezintă o activare accentuată a metabolismului lipidic, susținând conceptul de „dependență lipidică” (lipid addiction) în cancer.

Această reorientare indică faptul că celulele tumorale nu depind exclusiv de aportul exogen de lipide, ci optimizează utilizarea acestora prin activare metabolică eficientă. Activarea selectivă a transportorilor poate reflecta, de asemenea, adaptări specifice microambientului tumoral.

5.4 Discuții

Rezultatele susțin rolul central al metabolismului lipidic în carcinogeneza vezicală și evidențiază potențialul genelor analizate drept biomarkeri și ținte terapeutice. ACSL1 apar ca elemente cheie în susținerea metabolismului tumoral, iar supraexpresia lor poate fi asociată cu agresivitatea și progresia bolii. În paralel, expresia redusă a SLC27A1 poate avea valoare prognostică în recurență.

Supraexpresia SLC27A4 și SLC27A5 în tumorile cu risc crescut indică implicarea acestora în dezvoltarea unui fenotip tumoral agresiv, posibil prin facilitarea captării și utilizării acizilor grași din microambient.

Studiul evidențiază că reprogramarea metabolismului lipidic reprezintă un mecanism central în cancerul vezical. Profilul de expresie genică este caracterizat printr-un echilibru dinamic între captarea, activarea și utilizarea acizilor grași, mai degrabă decât prin sinteza de novo.

Supraexpresia ACSL3 și ACSL1, împreună cu activarea selectivă a SLC27A4 și SLC27A5, indică o intensificare a metabolismului lipidic în tumorile agresive. În schimb, scăderea expresiei CD36 și SLC27A1 sugerează adaptări metabolice complexe, dependente de contextul tumoral.

5.5 Concluzii

Aceste rezultate oferă perspective noi asupra biologiei metabolice a cancerului vezical și susțin potențialul genelor implicate în metabolismul lipidic drept biomarkeri și ținte terapeutice, necesitând însă validare suplimentară în studii viitoare.

6. PROFILUL miARN-URILOR ÎN ȚESUTUL TUMORAL

6.1 Introducere

MicroARN-urile (miARN-urile) sunt molecule mici de ARN necodant care reglează expresia genelor post-transcripțional, prin legarea de ARNm țintă și inhibarea traducerii sau inducerea degradării acestuia. Un singur miARN poate viza sute de ARNm, iar un ARNm poate fi reglat de mai multe miARN-uri, formând o rețea complexă de reglare moleculară [37]. Această reglare multiplă permite miARN-urilor să controleze simultan numeroase căi biologice esențiale.

Modificările nivelului de expresie al miARN-urilor pot deregla expresia genelor țintă și perturba procesele biologice implicate în proliferare, diferențiere, apoptoză și răspuns imun, contribuind la inițierea și progresia tumorală [38]. În funcție de genele țintă, miARN-urile pot acționa ca oncogene sau ca supresori tumorali.

În cancerul vezical, dovezile recente susțin rolul miARN-urilor în progresia tumorală, metastazare și rezistență la tratament, acestea fiind intens studiate ca potențiali biomarkeri diagnostici și prognostici [39]. Un avantaj major al miARN-urilor este stabilitatea lor crescută față de ARNm, datorită dimensiunii reduse, ceea ce le face potrivite pentru analize moleculare chiar și după procesare chirurgicală [37,39].

Identificarea miARN-urilor exprimate diferențial între țesutul tumoral și non-tumoral poate clarifica mecanismele moleculare ale carcinogenezei și oferi noi direcții pentru dezvoltarea strategiilor terapeutice [40].

6.2 Materiale și metode

Studiul a inclus aceeași cohortă de 41 de pacienți cu cancer vezical analizată anterior, asigurând coerență între datele clinice și moleculare. Probele de țesut tumoral și peritumoral au fost colectate, conservate în condiții optime pentru prevenirea degradării ARN-ului și stocate la -80 °C.

Izolarea ARN total, inclusiv a fracției de miARN, s-a realizat cu kitul miRNeasy Mini Kit, folosind liza cu fenol și tiocianat de guanidină și purificare pe coloană de siliciu. Calitatea și cantitatea ARN-ului au fost evaluate prin spectrofotometrie UV, utilizând raporturile A260/A280 și A260/A230 ca indicatori ai purității.

Expresia miARN-urilor a fost analizată cu tehnologia miRCURY LNA PCR Array, care permite cuantificarea simultană a 84 de miARN-uri relevante în oncologie. Oligonucleotidele LNA (Locked Nucleic Acids) au asigurat specificitate și stabilitate termică ridicată a hibridizării, facilitând detecția secvențelor scurte și similare.

Analiza expresiei s-a realizat prin metoda $2^{\Delta\Delta Ct}$, cu normalizare față de miARN-uri de referință (SNORD38B, SNORD49A). Pentru comparabilitatea între plăci, s-a folosit un factor de calibrare bazat pe controalele interplacă (IPC). Datele au fost analizate statistic cu teste non-parametrice (Mann-Whitney, Wilcoxon, Kruskal-Wallis), având în vedere distribuția non-gaussiană.

6.3 Rezultare

Analiza caz–control (41 probe tumorale vs. 28 peritumorale) a identificat 26 de miARN-uri exprimate diferențial, dintre care 25 au fost confirmate în analiza pereche (24 T vs. 24 PT), demonstrând robustețea rezultatelor.

Majoritatea miARN-urilor identificate (15 din 26) au prezentat scădere semnificativă a expresiei în țesutul tumoral, sugerând un rol predominant de supresori tumorali. Cele mai puternic subexprimate sunt:

- miR-133a-3p (FR = -13.49)
- miR-1 (FR = -9.20)
- miR-100-5p (FR = -8.12)
- miR-99a-5p (FR = -7.95)
- miR-125b-5p (FR = -7.15)

Aceste miARN-uri controlează proliferarea, diferențierea și ciclul celular, iar pierderea expresiei lor poate deregla homeostazia celulară și favoriza progresia tumorală.

Alte miARN-uri cu rol supresor identificate includ miR-143-3p, miR-145-5p, miR-126-3p și membrii familiei let-7, cunoscuți pentru inhibarea invaziei și metastazării.

Validarea externă a fost realizată prin analiza setului de date GSE40355, unde 24 dintre cele 26 de miARN-uri identificate au fost confirmate, iar 22 au prezentat aceeași direcție de expresie, consolidând relevanța biologică a rezultatelor.

Analiza diferențelor între TVMI și TVNMI a evidențiat supraexpresia a șapte miARN-uri în TVMI, inclusiv:

- miR-17-5p
- miR-18a-5p
- miR-19a-3p
- miR-19b-3p

Aceste miARN-uri aparțin clusterului miR-17-92, cunoscut pentru rolul oncogenic în mai multe tipuri de cancer. Supraexpresia acestui cluster este asociată cu proliferare crescută, inhibarea apoptozei și progresie tumorală.

MiR-17-5p a fost asociat cu recurența tumorală, sugerând un rol potențial ca biomarker prognostic. De asemenea, miR-18a-5p a prezentat o asociere semnificativă cu gradul de diferențiere tumorală, fiind mai exprimat în tumorile de grad înalt (G3).

Analiza pacienților cu TVNMI a identificat patru miARN-uri supraexprimate în grupul cu risc crescut:

- miR-7-5p
- miR-20b-5p (FR = 7.17)
- miR-195-5p
- miR-196a-5p (FR = 4.94)

Aceste rezultate sugerează implicarea acestor miARN-uri în mecanismele moleculare ale progresiei tumorale, inclusiv proliferarea celulară, angiogeneza și remodelarea microambientului tumoral.

Dintre acestea, miR-20b-5p și miR-196a-5p au cea mai mare relevanță biologică și sunt potențiali candidați pentru biomarkeri de prognostic.

6.4 Discuții

Profilul global al expresiei miARN evidențiază un dezechilibru între miARN-uri supresoare și oncogene, reflectând complexitatea rețelelor de reglare din carcinogeneză.

Subexpresia miARN-urilor supresoare dereglează controlul proliferării și diferențierii, iar supraexpresia miARN-urilor activează căile oncogenice și adaptarea tumorală la stres, inclusiv hipoxia.

Rezultatele acestui studiu demonstrează un profil distinct de expresie a miARN-urilor în cancerul vezical, caracterizat prin subexpresia predominantă a miARN-urilor supresoare și supraexpresia unui subset de miARN-uri oncogene.

Identificarea clusterului miR-17-92 ca asociat cu invazia musculară, recurența și gradul tumoral evidențiază rolul său central în progresia bolii. În plus, miR-20b-5p și miR-196a-5p apar ca potențiali biomarkeri ai riscului de progresie [41].

6.5 Concluzii

Aceste rezultate susțin potențialul miARN-urilor ca instrumente utile în diagnosticul, prognosticul și managementul cancerului vezical. Totuși, sunt necesare studii suplimentare pe cohorte mai mari și analize funcționale pentru validarea acestor observații și integrarea lor în practica clinică.

1. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Această teză de doctorat se aliniază tendințelor actuale ale cercetării oncologice, axate pe elucidarea mecanismelor moleculare implicate în carcinogeneză și pe identificarea biomarkerilor relevanți pentru diagnosticul și prognosticul cancerului vezical. Printr-o abordare integrativă, structurată în trei studii complementare, au fost investigate simultan variabilitatea genetică a CD36, expresia genelor implicate în transportul și activarea acizilor grași și expresia miARN-urilor în țesutul tumoral, respectiv peritumoral, oferind astfel o perspectivă cuprinzătoare asupra biologiei tumorale.

Rezultatele obținute validează ipoteza centrală a tezei, demonstrând că atât dereglarea miARN-urilor, cât și reprogramarea metabolismului lipidic contribuie semnificativ la dezvoltarea și progresia cancerului vezical.

Primul studiu, focalizat pe polimorfismul CD36 (rs1761667), a evidențiat diferențe în distribuția genotipurilor între pacienți și controale, sugerând un rol potențial al acestui polimorfism. Deși semnificația statistică a fost limitată, analiza expresiei în funcție de genotip indică un posibil efect funcțional, subliniind implicarea CD36 în eterogenitatea tumorală și adaptarea metabolică.

Al doilea studiu a evidențiat un profil distinct de expresie a genelor implicate în metabolismul acizilor grași la nivel tumoral. Subexpresia CD36 și SLC27A1, asociată cu recurența, sugerează modificări ale mecanismelor de captare lipidică. Supraexpresia SLC27A4, SLC27A5 și ACSL1 în grupurile cu risc crescut indică activarea unor căi metabolice alternative implicate în progresia tumorală. Creșterea semnificativă a expresiei ACSL3 evidențiază rolul central al activării acizilor grași în susținerea proliferării celulare, iar lipsa modificărilor semnificative pentru FASN sugerează o dependență mai redusă de sinteza de novo în acest context tumoral.

Al treilea studiu a identificat un profil specific de expresie a miARN-urilor în țesutul tumoral, caracterizat prin subexpresia predominantă a miARN-urilor cu rol supresor și supraexpresia unui subset de miARN-uri oncogene. Asocierea acestor modificări cu invazivitatea musculară, gradul tumoral și riscul de progresie susține valoarea lor ca biomarkeri potențiali. Implicarea clusterului miR-17-92 în agresivitatea tumorală evidențiază importanța reglării post-transcripționale în evoluția bolii.

Integrarea rezultatelor celor trei studii evidențiază o interacțiune complexă între variabilitatea genetică, reglarea miARN-urilor și metabolismul lipidic, care contribuie la

definirea fenotipului tumoral și a evoluției clinice. Această interdependență reflectă complexitatea rețelelor moleculare implicate în carcinogeneză și subliniază necesitatea unor abordări multidisciplinare în cercetarea oncologică.

Limitările studiului, precum dimensiunea redusă a eșantionului, lipsa validării funcționale și caracterul observațional, impun prudență în interpretarea rezultatelor și evidențiază necesitatea unor studii suplimentare. Direcțiile viitoare de cercetare includ validarea acestor date pe cohorte extinse, integrarea analizelor și elucidarea mecanismelor prin care miARN-urile și genele implicate în metabolismul lipidic interacționează în microambientul tumoral.

În concluzie, această teză demonstrează că reprogramarea metabolismului lipidic și reglarea post-transcripțională prin miARN-uri sunt determinanți esențiali ai comportamentului biologic al cancerului vezical. Identificarea unor profile moleculare specifice și a unor potențiali biomarkeri oferă perspective relevante pentru dezvoltarea strategiilor de diagnostic, prognostic și terapie personalizată, contribuind la avansarea cunoașterii în oncologia urologică.

BIBLIOGRAFIE

1. Lobo N, Afferi L, Moschini M, Mostafid H, Porten S, Psutka SP, et al. Epidemiology, Screening, and Prevention of Bladder Cancer. Eur Urol Oncol. 2022;5:628–39. doi:10.1016/j.euo.2022.10.003

2. Teoh JYC, MacLennan S, Chan VWS, Miki J, Lee HY, Chiong E, et al. An International Collaborative Consensus Statement on En Bloc Resection of Bladder Tumour Incorporating Two Systematic Reviews, a Two-round Delphi Survey, and a Consensus Meeting. Eur Urol. 2020;78:546–69. doi:10.1016/j.eururo.2020.04.059

3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68:394–424. doi:10.3322/caac.21492

4. Filho AM, Briganti A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. Eur Urol. 2025;S030228382504864X. doi:10.1016/j.eururo.2025.12.011

5. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209–49. doi:10.3322/caac.21660 PubMed PMID: 33538338.

6. Compérat E, Larré S, Roupret M, Neuzillet Y, Pignot G, Quintens H, et al. Clinicopathological characteristics of urothelial bladder cancer in patients less than 40 years old. Virchows Arch. 2015;466:589–94. doi:10.1007/s00428-015-1739-2

7. Burger M, Catto JWF, Dalbagni G, Grossman HB, Herr H, Karakiewicz P, et al. Epidemiology and Risk Factors of Urothelial Bladder Cancer. Eur Urol. 2013;63:234–41. doi:10.1016/j.eururo.2012.07.033

8. Brown PM, Kennedy DJ, Morton RE, Febbraio M. CD36/SR-B2-TLR2 Dependent Pathways Enhance Porphyromonas gingivalis Mediated Atherosclerosis in the Ldlr KO Mouse Model. El Khoury J, editor. PLOS ONE. 2015;10:e0125126. doi:10.1371/journal.pone.0125126

9. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. Nature. 2014;507:315–22. doi:10.1038/nature12965

10. Pascual G, Avgustinova A, Mejetta S, Martín M, Castellanos A, Attolini CSO, et al. Targeting metastasis-initiating cells through the fatty acid receptor CD36. Nature. 2017;541:41–5. doi:10.1038/nature20791

11. Asch AS, Barnwell J, Silverstein RL, Nachman RL. Isolation of the thrombospondin membrane receptor. J Clin Invest. 1987;79:1054–61. doi:10.1172/JCI112918

12. Ohgami N, Nagai R, Ikemoto M, Arai H, Kuniyasu A, Horiuchi S, et al. CD36, a Member of the Class B Scavenger Receptor Family, as a Receptor for Advanced Glycation End Products. J Biol Chem. 2001;276:3195–202. doi:10.1074/jbc.M006545200

13. Febbraio M, Hajjar DP, Silverstein RL. CD36: a class B scavenger receptor involved in angiogenesis, atherosclerosis, inflammation, and lipid metabolism. J Clin Invest. 2001;108:785–91. doi:10.1172/JCI14006

14. Fujimoto E, Kobayashi T, Fujimoto N, Akiyama M, Tajima S, Nagai R. AGE-Modified Collagens I and III Induce Keratinocyte Terminal Differentiation through AGE Receptor CD36: Epidermal–Dermal Interaction in Acquired Perforating Dermatosis. J Invest Dermatol. 2010;130:405–14. doi:10.1038/jid.2009.269

15. Park YM. CD36, a scavenger receptor implicated in atherosclerosis. Exp Mol Med. 2014;46:e99–e99. doi:10.1038/emm.2014.38

16. Ren Y, Silverstein RL, Allen J, Savill J. CD36 gene transfer confers capacity for phagocytosis of cells undergoing apoptosis. J Exp Med. 1995;181:1857–62. doi:10.1084/jem.181.5.1857

17. Kitamura T, Doughty-Shenton D, Cassetta L, Fragkogianni S, Brownlie D, Kato Y, et al. Monocytes Differentiate to Immune Suppressive Precursors of Metastasis-Associated Macrophages in Mouse Models of Metastatic Breast Cancer. Front Immunol. 2018;8:2004. doi:10.3389/fimmu.2017.02004

18. Yang L, Sun J, Li M, Long Y, Zhang D, Guo H, et al. Oxidized Low-Density Lipoprotein Links Hypercholesterolemia and Bladder Cancer Aggressiveness by Promoting Cancer Stemness. Cancer Res. 2021;81:5720–32. doi:10.1158/0008-5472.CAN-21-0646

19. Yang P bo, Hou P pei, Liu F yuan, Hong W bin, Chen H zi, Sun X yu, et al. Blocking PPARγ interaction facilitates Nur77 interdiction of fatty acid uptake and suppresses breast cancer progression. Proc Natl Acad Sci. 2020;117:27412–22. doi:10.1073/pnas.2002997117

20. Deng M, Cai X, Long L, Xie L, Ma H, Zhou Y, et al. CD36 promotes the epithelial–mesenchymal transition and metastasis in cervical cancer by interacting with TGF-β. J Transl Med. 2019;17:352. doi:10.1186/s12967-019-2098-6

21. Li C, Zhang L, Qiu Z, Deng W, Wang W. Key Molecules of Fatty Acid Metabolism in Gastric Cancer. Biomolecules. 2022;12:706. doi:10.3390/biom12050706

22. Watt MJ, Clark AK, Selth LA, Haynes VR, Lister N, Rebello R, et al. Suppressing fatty acid uptake has therapeutic effects in preclinical models of prostate cancer. Sci Transl Med. 2019;11:eaau5758. doi:10.1126/scitranslmed.aau5758

23. Li Z, Kang Y. Lipid Metabolism Fuels Cancer's Spread. Cell Metab. 2017;25:228–30. doi:10.1016/j.cmet.2017.01.016

24. Jeong H, Oh HE, Kim H, Lee JH, Lee ES, Kim YS, et al. Upregulation of Fatty Acid Transporters is Associated With Tumor Progression in Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. Pathol Oncol Res. 2021;27:594705. doi:10.3389/pore.2021.594705

25. Zhang Y, Ling ZY, Deng SB, Du HA, Yin YH, Yuan J, et al. Associations between CD36 gene polymorphisms and susceptibility to coronary artery heart disease. Braz J Med Biol Res. 2014;47:895–903. doi:10.1590/1414-431X20143825

26. Boghdady A, Arafa UA, Sabet EA, Salama E, El Sharawy A, Elbadry MI. Association between rs1761667 polymorphism of CD36 gene and risk of coronary atherosclerosis in Egyptian population. Cardiovasc Diagn Ther. 2016;6:120–30. doi:10.21037/cdt.2015.12.15

27. Banerjee M, Gautam S, Saxena M, Bid HK, Agrawal CG. Association of CD36 gene variants rs1761667 (G>A) and rs1527483 (C>T) with Type 2 diabetes in North Indian population. Int J Diabetes Mellit. 2010;2:179–83. doi:10.1016/j.ijdm.2010.08.002

28. Sayed A, Šerý O, Plesnik J, Daoudi H, Rouabah A, Rouabah L, et al. CD36 AA genotype is associated with decreased lipid taste perception in young obese, but not lean, children. Int J Obes. 2015;39:920–4. doi:10.1038/ijo.2015.20

29. Bayoumy NM, El-Shabrawi MM, Hassan HH. Association of cluster of differentiation 36 gene variant rs1761667 (G>A) with metabolic syndrome in Egyptian adults. Saudi Med J. 2012;33:489–94. PubMed PMID: 22588808.

30. Shukla AK, Shamsad A, Kushwah AS, Singh S, Usman K, Banerjee M. CD36 gene variant rs1761667(G/A) as a biomarker in obese type 2 diabetes mellitus cases. Egypt J Med Hum Genet. 2024;25:9. doi:10.1186/s43042-024-00478-6

31. Holmes M, Connor T, Oldmeadow C, Pockney PG, Scott RJ, Talseth-Palmer BA. CD36 – a plausible modifier of disease phenotype in familial adenomatous polyposis. Hered Cancer Clin Pract. 2018;16:14. doi:10.1186/s13053-018-0096-y

32. Abdel-Hamed AR, Fakhry MM, Mesbah NM, Abo-Elmatty DM, Sayed-Ahmed MM, Osman AMM, et al. CD-36 variants and circulating miRNAs as prognostic biomarkers and potential therapeutic targets in breast cancer patients. Gene Rep. 2024;35:101906. doi:10.1016/j.genrep.2024.101906

33. El Ouali EM, Kartibou J, Del Coso J, El Makhzen B, Bouguenouch L, El Akbir R, et al. Exploring the Association Between CD36 rs1761667 Polymorphism and Susceptibility to Non-Contact Tissue Injuries in Moroccan Elite Cyclists and Field Hockey Players: A Pilot Study. Genes. 2025;16:651. doi:10.3390/genes16060651

34. Alattar AG, Storry JR, Olsson ML. Evidence that CD36 is expressed on red blood cells and constitutes a novel blood group system of clinical importance. Vox Sang. 2024;119:496–504. doi:10.1111/vox.13595

35. Beloribi-Djefaflia S, Vasseur S, Guillaumond F. Lipid metabolic reprogramming in cancer cells. Oncogenesis. 2016;5:e189–e189. doi:10.1038/oncsis.2015.49

36. Pavalean MI, Lambrescu IM, Gaina G, Madan VL, Hinescu ME, Ceafalan LC. CD36 rs1761667 Polymorphism and Its Impact on Molecular Signatures in Bladder Cancer. Diseases. 2026;14:44. doi:10.3390/diseases14020044

37. Braicu C, Buiga R, Cojocneanu R, Buse M, Raduly L, Pop LA, et al. Connecting the dots between different networks: miRNAs associated with bladder cancer risk and progression. J Exp Clin Cancer Res. 2019;38:433. doi:10.1186/s13046-019-1406-6

38. Hui A, How C, Ito E, Liu FF. Micro-RNAs as diagnostic or prognostic markers in human epithelial malignancies. BMC Cancer. 2011;11:500. doi:10.1186/1471-2407-11-500

39. Yerukala Sathipati S, Tsai MJ, Shukla SK, Ho SY, Liu Y, Beheshti A. MicroRNA signature for estimating the survival time in patients with bladder urothelial carcinoma. Sci Rep. 2022;12:4141. doi:10.1038/s41598-022-08082-7

40. Hecker N, Stephan C, Mollenkopf HJ, Jung K, Preissner R, Meyer HA. A New Algorithm for Integrated Analysis of miRNA-mRNA Interactions Based on Individual Classification Reveals Insights into Bladder Cancer. Benos PV, editor. PLoS ONE. 2013;8:e64543. doi:10.1371/journal.pone.0064543

41. Pavalean MI, Dobre M, Pelisenco IA, Madan VL, Milanesi E, Hinescu ME. Association of miRNA-17-92 Cluster with Muscle Invasion in Bladder Cancer. Int J Mol Sci. 2025;26:7546. doi:10.3390/ijms26157546