

RESUMEN

El cáncer constituye la segunda causa de muerte en España. El tromboembolismo venoso (TEV), una complicación del cáncer, conlleva gran gasto del presupuesto sanitario y representa la segunda causa de muerte en estos pacientes. Sin embargo, las herramientas actuales disponibles para la identificación de pacientes oncológicos con elevado riesgo trombótico son limitadas. Adicionalmente, no existen métodos simples, mínimamente invasivos y económicos de diagnóstico de cáncer vesical. Por este motivo, se utilizan técnicas dañinas como la tomografía computarizada la cual implica una elevada dosis de exposición a radiación y procedimientos invasivos como la cistoscopia. Además, un estado hipercoagulable parece tener una relación directa con una mayor carga tumoral y un peor pronóstico. El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es explorar la utilidad clínica de nuevos métodos diagnósticos y pronósticos para el cáncer y sus complicaciones trombóticas. En la primera parte de la Tesis, nos hemos centrado en el papel de miRNAs en orina como biomarcadores de cáncer vesical. Hemos identificado al miR-29c-3p como el miRNA más estable por lo que fue utilizado como normalizador. Hemos ajustado un modelo de regresión logística ordinal para el diagnóstico y estratificación de cáncer vesical utilizando la expresión de miRNAs en orina de pacientes y controles. Este modelo incluyó la expresión de 7 miRNAs: miR-221-3p, miR-93-5p, miR-362-3p, miR-191-5p, miR-200c-3p, miR-192-5p y miR-21-5p. En la segunda parte de la Tesis, nos centramos en el estudio de nuevos biomarcadores para la trombosis asociada a cáncer. Analizamos el potencial predictivo de los miRNAs y de marcadores de activación de neutrófilos en pacientes con cáncer pancreático y pacientes con glioma y meningioma. En cáncer pancreático, obtuvimos un perfil de 7 miRNAs (miR-486-5p, miR-106b-5p, let-7i-5p, let-7g-5p, miR-144-3p, miR-19a-3p y miR-103a-3p) capaz de estimar el riesgo de TEV al diagnóstico con dianas incluidas en las rutas *pancreatic cancer* y *complement and coagulation cascades*. En el estudio de los marcadores de activación de neutrófilos, obtuvimos un nuevo modelo predictivo de TEV con la calprotectina como variable predictora. Respecto al estudio de trombosis asociada a cáncer en tumores intracraneales, en pacientes con glioma, ajustamos y validamos un modelo predictivo de embolismo pulmonar (EP) postquirúrgico con 6 miRNAs: miR-363-3p, miR-93-3p, miR-22-5p, miR-451a, miR-222-3p y miR-140-3p y otro con cfDNA y mieloperoxidasa como predictores. Además, hemos combinado los dos tipos de marcadores y hemos obtenido un modelo con mayor capacidad predictiva

que incluye a miR-140-3p y a la mieloperoxidasa como predictores. En pacientes con meningioma, ajustamos y validamos un modelo predictivo de EP postquirúrgico con 6 miRNAs: miR-29a-3p, miR-660-5p, miR-331-3p, miR-126-5p, miR-23a-3p y miR-23b-3p. En conclusión, proponemos diferentes perfiles de biomarcadores para el diagnóstico de cáncer de vejiga y para la identificación de pacientes oncológicos con elevado riesgo de trombosis.