

Рак нирки: пошук універсального маркера

О.Б. Банира², О.О. Строй¹, О.В. Шуляк¹

¹Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

²2-га Комунальна міська поліклініка м. Львова

Рак нирки — поширена онкоурологічна патологія. За останнє десятиріччя в Україні та у багатьох країнах світу спостерігається стійка тенденція до поступового зростання захворюваності на рак нирки. В той час, коли вже широко застосовуються маркери пухлинного росту для діагностування та контролю за перебігом раку передміхурової залози, сечового міхура, яєчка, роботи з пошуку маркера раку нирки перебувають лише на початковому етапі. У оглядовій статті висвітлено результати основних сучасних досліджень, спрямованих на пошук маркера раку нирки, виділено основні ймовірні претенденти на цю роль.

Ключові слова: рак нирки, маркер, мікро-РНК.

Вступ

Застосування маркерів пухлинного росту сприяє ранньому виявленню різних онкологічних захворювань, дозволяє проводити скринінг їх виживаності та моніторинг відповіді на медикаментозну терапію. Такі маркери онкоурологічних захворювань, як PSA (prostate-specific antigen) при раку передміхурової залози, NMP (nuclear matrix protein)-22 при раку сечового міхура, α -фетопротейн, хоріонічний гонадотропін і лактатдегідрогеназа при раку яєчка, вже давно відомі фахівцям та широко застосовуються у діагностиці та моніторингу цих захворювань. Безумовно, рак нирки (renal cell carcinoma — RCC) як поширена онкоурологічна патологія також потребує виявлення власного маркера, оскільки його впровадження допомогло б встановлювати цей діагноз на початкових стадіях, що значно полегшувало б лікування цієї категорії пацієнтів та підвищувало б їх виживаність. Адже відомо, що за умови виявлення RCC на стадії pT1 та після проведення органозберігаючого втручання виживаність пацієнтів висока. Порівнюючи показники трірічної онкоспецифічної виживаності у 1800 пацієнтів із RCC стадії T1N0M0 I.S. Gill та співавторів (2007) відзначили практично однакові показники: 99,3% у групі лапароскопічної резекції нирки та 99,2% — у групі її відкритої резекції.

Нещодавно була запропонована така класифікація біомаркерів RCC залежно від кінцевої мети, з якою вони можуть застосовуватися (Li M., Rathmell W.K., 2012):

- біомаркери раннього виявлення — дозволяють проводити скринінг пацієнтів на наявність у них RCC;
- діагностичні біомаркери — дозволяють визначити гістологічний тип RCC, а також підтвердити чи виключити діагноз RCC;
- прогностичні біомаркери — виявляють певні ознаки, які корелюють з особливостями клінічного перебігу пухлини та/чи клінічним прогнозом;
- біомаркери передбачення — дозволяють передбачити рівень терапевтичної

відповіді на лікування та проводити моніторинг ефективності медикаментозного лікування.

Після встановлення складових канцерогенезу RCC, систематизації його механізмів та підходів до медикаментозної терапії (Rini B.I., Small E.J., 2005; Банира О.Б., Шуляк А.В., 2011; Возіанов С.О. та співавт., 2011) природним є очікувати на зміни концентрацій компонентів, відповідальних за цей процес, у тканинах пухлини, а також у біологічних рідинах організму хворого на RCC порівняно зі здоровою тканиною нирки і біологічними рідинами здорової людини. Логічним також є очікувати на зміни концентрацій канцерспецифічних субстратів у біологічних середовищах пацієнтів на фоні позитивної терапевтичної відповіді на прийом таргетних препаратів. Можливість визначення вмісту канцерспецифічних субстратів з'явилася за останнє десятиріччя завдяки досягненням у галузях молекулярної біології, генетики, біохімії та появи новітніх діагностичних методик. Принциповим є вид біологічного середовища, у якому визначається наявність кожного субстрату (маркера). Залежно від досліджуваного матеріалу розрізняють такі групи потенційних діагностичних маркерів RCC:

а) тканинні маркери, які визначаються у зразках тканин, отриманих під час прицільних біопсій підозрілих ділянок нирки (ген VHL (von Hippel — Lindau), HIF (hypoxia-inducible factor) 1 α , VEGF (vascular endothelial growth factor), кавеолін (caveolin)-1, miR (microRNA), сурвівін (survivin), CA (carbonic anhydrase) IX, PTEN (phosphatase and tensin homolog), тирозинкінази S6K та Akt, гени EMCN (endomucin), NOS (nitric oxide synthase) 3, CCL (chemokine (C-C motif) ligand) 5 та CXCL (chemokine (C-X-C motif) ligand) 9 та ін.);

б) маркери крові, які визначаються у сироватці крові пацієнтів (VEGF, CA IX, miR та ін.);

в) маркери сечі, які визначаються у сечі пацієнтів (NMP (nuclear matrix protein)-22, hKIM (human kidney injury molecule)-1).

Встановлення цінності у діагностуванні RCC кожного із зазначених маркерів знаходиться на різних етапах.

Нещодавно опубліковані наукові праці, в яких демонструється прогностична цінність окремої групи пухлинних маркерів — «функціональних фізіологічних біомаркерів прогнозування перебігу RCC», таких, як індекс маси тіла (ІМТ) та асоційована з лікуванням гіпертензія (treatment-associated hypertension — HTN). У пацієнтів із надмірною масою тіла та ІМТ >30 кг/м² на фоні VEGF-націленої таргетної терапії спостерігається вища медіана загальної виживаності, ніж у пацієнтів без надмірної маси тіла на фоні такого ж лікування: 32,5 міс порівняно з 20,6 міс (Choueiri T.K. et al., 2010). Асоційована з лікуванням гіпертензія на фоні терапії сунітинібом або комбінацією бевацизумаб + інтерферон альфа корелює із медіанами виживаності без прогресії та загальною виживаністю і є сприятливою прогностичною ознакою (Harzstark A.L. et al., 2010; Rini B.I. et al., 2011).

Найбільша доведена цінність у діагностиці характерних для RCC змін притаманна тканинним маркерам та маркерам крові; завдяки зручності забору досліджуваного матеріалу, а також можливості застосування з метою скринінгу і достатньо високій об'єктивності, саме серед маркерів крові, з найбільшою імовірністю, буде виявлено універсальний маркер RCC.

Тканинні маркери

Ген Гіппеля — Ліндау (VHL)

Встановлено, що вроджені чи набуті мутації гена VHL наявні майже у 90% пацієнтів зі спорадичним світлоклітинним (clear cell — cc) RCC, а виявлення факту цих мутацій у пацієнта є ознакою високого ризику виникнення ccRCC (Brauch H. et al., 2000). Щоправда, стан VHL свідчить про наявний певний генетичний дефект та лише вказує на схильність до виникнення ccRCC, але не може бути біомаркером раннього виявлення чи прогнозування

ефективності медикаментозної таргетної терапії.

Ступінь мутацій гена *VHL* не корелює з рівнем терапевтичної відповіді на терапію пазопанібом або акситинібом у пацієнтів з метастатичним ссRCC (Gad S. et al., 2007; Hutton T. E. et al., 2008).

Гіпоксія-індуцибельний фактор 1 (HIF 1)

HIF 1 — фактор транскрипції білка, основний регулятор адаптації клітин до умов гіпоксії. Він складається з 2 субодиниць: HIF 1 α та HIF 1 β . HIF 1 α — компонент, наявність якого регулюється залежно від насиченості тканини киснем та функції гена *VHL*. При нормальній чи підвищеній концентрації O₂ та нормальній функції *VHL* білковий продукт гена *VHL* — pVHL за участю фермента убіквітин-E₃-лігази зв'язується з протеїногенною амінокислотою гідроксипроліном (hydroxypoline — Hp) та убіквітинованим гіпоксія-індуцибельним фактором HIF 1 α , що призводить до деградації HIF 1 α у протеасомі 26S (рис. 1).

У разі порушень функції гена *VHL* не синтезується білковий продукт цього гена — pVHL, що запобігає утворенню комплексу pVHL + Hp + HIF 1 α . Подібна ситуація виникає в умовах тканинної гіпоксії, коли не відбувається повне убіквітинування HIF 1- α та не утворюються комплекси pVHL + Hp + HIF 1 α зі всіма субодиницями HIF 1 α . Наслідком обох цих процесів є підвищення концентрації вільного HIF 1 α у тканинах, його накопичення, димеризація HIF 1 α з ізоформою HIF 1 β , що призводить до транскрипції гіпоксіяіндукованих генів, експресії судинного фактору росту VEGF і фактору росту тромбоцитів (platelet-derived growth factor — PDGF) та як наслідок — активації процесів ангиогенезу (Na X. et al., 2003) (рис. 2).

Отже, у разі порушення функції гена *VHL* та/чи при тривалій гіпоксії підвищується концентрація HIF 1 α у нирковій паренхімі. Саме аберантна функція гена *VHL* характерна для більшості випадків виникнення ссRCC (Brauch H. et al., 2000). A. Lidgren та співавтори (2006) відзначили прогностичну цінність рівнів HIF 1 α при ссRCC (p=0,02) та відсутність цієї цінності — у разі папілярного раку (p=0,2). T. Klatte та співавтори (2007) встановили, що виживаність серед пацієнтів зі ссRCC з вищими рівнями HIF 1 α нижча, ніж у пацієнтів із нижчими рівнями HIF 1 α у тканинах пухлин.

Хворі з підвищеними рівнями HIF 1 α у тканинах пухлин нирок демонструють об'єктивну терапевтичну відповідь на терапію сунітинібом, а пацієнти з низькими рівнями цього маркера або ж його відсутністю — резистентні до таргетної терапії із застосуванням сунітинібу (Patel P. H., 2008).

У нормі у процесах деградації HIF 1 α поряд із pVHL бере участь також внутрішньоклітинний ензим проліл-гідроксилаза (prolyl hydroxylase domain — PHD). T. Tanaka та співавтори на 27-му щорічному Конгресі Європейської асоціації урологів (European Association of Urology — EAU) у 2012 р. представили результати власних досліджень з вивчення співвідношень експресії рівнів PHD3 у тканинах видалених пухлин нирки

у 133 пацієнтів та медіани виживаності без прогресії захворювання (progression-free survival — PFS). Відзначено, що 5-річна PFS у PHD3-позитивних пацієнтів становила 90,8%, водночас у PHD3-негативних досліджуваних цей показник становив 69,9% (p=0,0032). Підсумовано, що рівні експресії PHD3 у тканинах видалених пухлин нирки можуть бути незалежним прогностичним маркером PFS у пацієнтів із RCC (співвідношення ризиків 0,354; 95% довірчий інтервал 0,132–0,944; p=0,038).

Хемокінетичний рецептор CXCR4 (C-X-C chemokine receptor type 4)

Мутації гена *VHL* значно підвищують транскрипцію HIF-індуцибельних генів та рецепторів. З-поміж різних адгезивних клітинних рецепторів, які беруть участь у канцерогенезі RCC, важливим є хемокінетичний рецептор CXCR4 (Staller P. et al., 2003). Рівень експресії CXCR4 регулюється рівнями pVHL та HIF 1 α . Чим вищі рівні HIF 1 α у тканині, тим більша експресія CXCR4. Підвищення рівнів експресії CXCR4 завжди супроводжує порушення функції *VHL*, а стійке підвищення є ознакою несприятливого прогнозу перебігу ссRCC (D'Alterio C. et al., 2010). Гіперекспресія CXCR4 підвищує здатність пухлини до проникнення крізь міжтканинні бар'єри, до міграції в інші органи та метастазування. Рівень експресії цього рецептора корелює з поширенням пухлинного ураження при RCC (Wehler Th. C. et al., 2008).

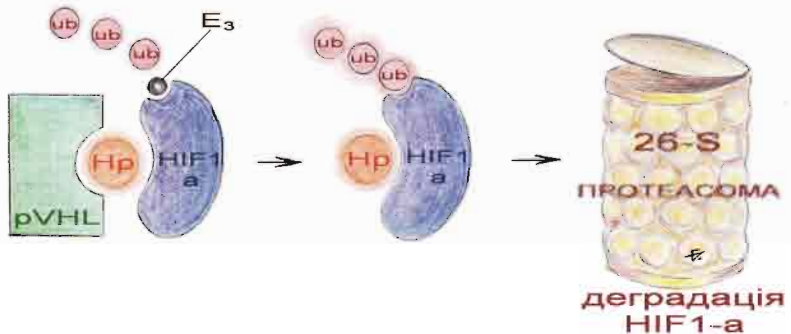
Сурвівін (survivin)

Характерною особливістю канцерогенезу є дерегуляція апоптозу. Сурвівін (baculoviral inhibitor of apoptosis repeat-containing 5 — BIRC5) — представник сімейства протеїнів — інгібіторів апоптозу (inhibitors of apoptosis — IAP), має властивості контролювати мітотичну прогресію та індукувати зміни в експресії генів, відповідальних за інвазивну здатність клітин пухлини. Сурвівін селективно експресується під час ембріогенезу та подальшого розвитку організму новонародженого. Після завершення нормального генетично запрограмованого розвитку організму цей протеїн практично не визначається в нормі або ж експресований у край низьких концентраціях у нормальних тканинах здорової людини. Водночас сурвівін гіперекспресований у разі карциноми уротелію, раку простати (Shariat S. et al., 2004a; b; 2009) та в усіх випадках RCC (Mahotka C. et al., 2002). Вищі рівні експресії сурвівіну асоціюються з нижчою диференціацією ракових клітин, більш агресивним перебігом захворювання та нижчою виживаністю при ссRCC. У разі гіперекспресії сурвівіну при локалізованих формах RCC прогноз несприятливий, це прогностичний фактор високої імовірності прогресії захворювання (Zamparese R. et al., 2008).

PTEN

PTEN (phosphatase and tensin homolog) є білком — супресором пухлинного росту, який кодується геном — супресором кан-

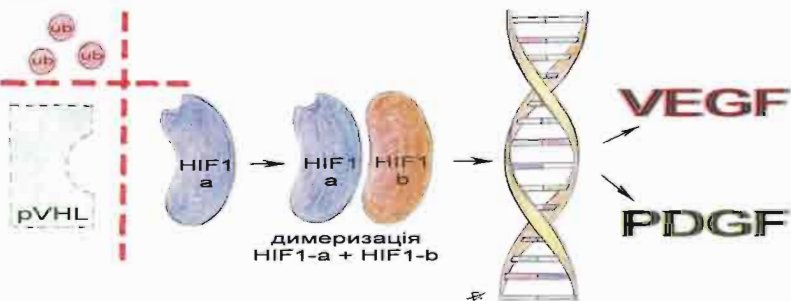
Рис. 1



Деградація HIF 1 α при збереженій функції *VHL* та нормальній чи підвищеній концентрації O₂ у тканинах. E₃ — убіквітин-E₃-лігаза

На рис. 1 і 2: ub — убіквітин

Рис. 2



Механізм експресії факторів росту при порушеній функції *VHL* та/чи тканинній гіпоксії

цереогенезу PTEN. На противагу mTOR (mammalian target of rapamycin — мішень для рапаміцину у ссавців), фосфатаза PTEN регулює mTOR-механізм шляхом інгібіції фосфорилування Akt у PI3K (phosphatidylinositol 3-kinase), тобто зупиняє перетворення Akt → PI3K (Brenner W. et al., 2002, Velickovic M. et al., 2002). Зниження рівнів PTEN відзначається при процесах канцерогенезу та асоціюється із несприятливим прогнозом при RCC. Вища експресія PTEN відзначається на початкових стадіях RCC, при локалізованих його формах. Високі рівні PTEN у тканині пухлини спочатку вважались ознакою сприятливого прогнозу захворювання (Pantuck A.J. et al., 2007). Проте, після недавніх досліджень із залученням більшої кількості пацієнтів, кореляція між експресією PTEN у пухлині та рівнем терапевтичної відповіді на лікування і виживаністю не встановлена (Figlin R.A. et al., 2009; Abou Youssif T. et al., 2010).

Мішень для рапаміцину у ссавців (mTOR) та фосфорильовані тирозинкінази pS6K і pAkt

Мішень для рапаміцину у ссавців (mammalian target of rapamycin — mTOR) — внутрішньоклітинний ензим, що активує кінази, відповідальні за підтримання життєдіяльності клітин пухлини. Цей ензим існує у вигляді двох сигнальних комплексів: mTORC1, який відповідає за інтрацелюлярний синтез протеїнів, та mTORC2, що бере участь у формуванні цитоскелету.

Після активації протеїнкіназ (protein kinase — PK) Ca і Akt/PKB за участю mTOR зростає синтез біоактивних протеїнів — HIF 1α та цикліну D. Гіперпродукція HIF 1α, у свою чергу, стимулює експресію VEGF та PDGF, як було зазначено раніше (див. рис. 2). Молекули mTOR, відповідно, активуються під впливом стимуляції позаклітинних рецепторів тирозинкіназ факторами росту наслідок інгібіції генів — супресорів пухлинного росту та безпосередньо дією онкогенів (Faire S. et al., 2006). Концентрацію mTOR опосередковано можна визначати, вимірюючи концентрації у тканинах тирозинкіназ, які активуються mTOR.

Тирозинкіназа S6K — складова mTOR-механізму. Активованій mTOR фосфорильовує S6K, перетворюючи її у фосфорильовану форму (pS6K), відповідальну за ініціацію трансляції протеїнів всередині клітини. Експресія pS6K корелює зі ступенем ядерної атипії у клітинах пухлини, стадією захворювання, наявністю метастазів та канцерспецифічною виживаністю. Досліджуючи рівні pS6K та pAkt у зразках пухлин нирки у 20 пацієнтів, яким проводил терапію темсіролімусом, D. Cho та співавтори у 2007 р. прийшли до висновку, що обидві ці фосфорильовані тирозинкінази можна вважати біомаркерами прогнозування ефективності mTOR-спрямованої терапії.

Інша складова mTOR-механізму — тирозинкіназа Akt, яка регулює клітинний ріст і виживаність завдяки своїй здатності до фосфорилування ряду внутрішньоклітинних молекул, серед яких і mTOR. Вища експресія фосфорильованої Akt (pAkt) у клітин-

них ядрах первинної пухлини вважається показником сприятливого прогнозу, а висока експресія цієї тирозинкінази в цитоплазмі клітин пухлини — навпаки, несприятливою прогностичною ознакою (Pantuck A.J. et al., 2007). Щоправда, недавня праця T. Abou Youssif та співавторів (2010) демонструє відсутність прогностичної цінності визначення експресії Akt у разі метастатичної форми RCC, на відміну від корисності застосування цього прогностичного маркера при локалізованій формі.

Експресія генів у тканині пухлини нирки

За допомогою імуногістохімічних методів B.I. Rini та співавтори (2010) вивчали профілювання експресії генів при локалізованому cCRCC. Дослідники порівнювали експресію 732 генів у кожному із 931 зразка пухлин або до exitus lethalis з приводу cCRCC. Медіана спостереження становила 5,6 року. Дослідженню властива 80% достовірність із похибкою (співвідношення ризиків (CP) ≥ 1,3). Із використанням мультиваріантного аналізу авторами встановлено, що рівні експресії 16 генів чітко корелюють із RFI (CP 0,68–0,80). При цьому підвищення експресії генів, які беруть участь у процесах ангиогенезу (EMCN та NOS3), і генів, відповідальних за імунний статус (CCL5 та CXCL9), асоціюється із низьким ризиком рецидиву захворювання. Похибка не відрізнялася від досліджень із використанням інших прогностичних маркерів. Авторами підсумовано, що результати цього дослідження дозволяють сподіватися на успішне створення мультигенного алгоритму для прогнозування імовірності рецидивування cCRCC.

Мікро-РНК (micro RNA — miRNA, miR)

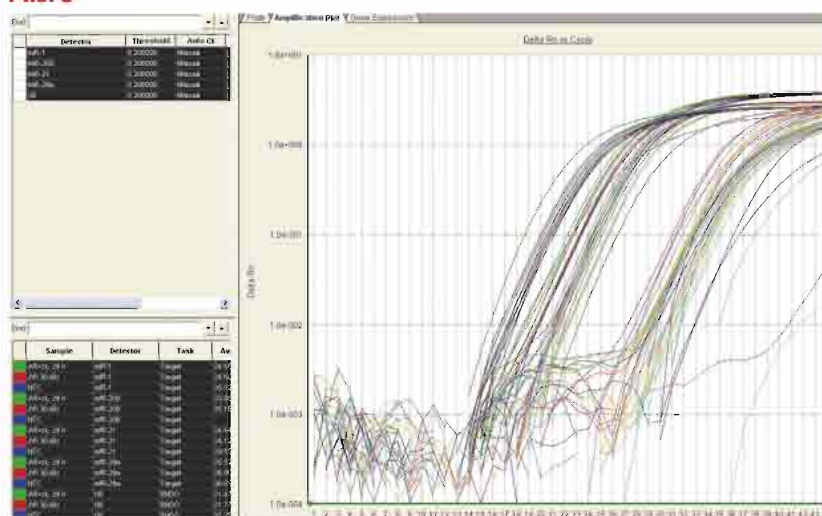
Короткі молекули miRNA складаються у середньому із 22 (18–25) нуклеотидів та

наявні у клітинах еукаріотів. Геном людини здатний кодувати близько 1800 miRNA, які націльні практично на усі наявні в людському організмі гени. Функцією miRNA є посттрансляційна регуляція експресії протеїнів, що здійснюється шляхом пригнічення трансляції або супресією генів-мішеней. В останні роки з'явилися дослідження, які підтверджують здатність miRNA не лише пригнічувати синтез протеїнів, але й стимулювати його шляхом активації процесів транскрипції та трансляції. Різні miRNA у нормі експресовані в усіх тканинах. Рівень їх експресії залежить від функції та стану клітин. Визначати концентрації miRNA можна як у зразках тканин, так і в біологічних рідиних організму (кров, сеча тощо). Для визначення абсолютних показників експресії, а також співвідношень концентрацій різних miRNA («профілювання miRNA») найчастіше застосовується методика, що ґрунтується на полімеразній ланцюговій реакції (ПЛР): кількісна методика зворотної транскрипції — ПЛР (quantitative reverse transcription — polymerase chain reaction, qRT-PCR).

Визначати абсолютні показники експресії miRNA можна також, застосовуючи автоматизовану методику TaqMan. Після опрацювання зразків досліджуваних субстратів результати відображаються у вигляді відповідних графіків (рис. 3).

Безсумнівною перевагою визначення маркерів у тканинах біоптату (за умови здійснення вдалої прицільної біопсії) є можливість визначати *in vitro* зміни концентрації цих маркерів під впливом локального нанесення у тканину пухлини протипухлинного препарату. Ця властивість тканинних маркерів корисна як при визначенні ефективності вже відомих, зареєстрованих лікарських засобів, так і під час експериментальних досліджень. Так, недавнє дослідження P. Pipeau та співавторів (2009) демонструє, що гіперекспресія miR-221 та miR-222 стимулює канцерогенез гепатокарциноми. Спеціально синтезовані антагоністи miR-221 та miR-222 (antimiR-221

Рис. 3



Результати визначення експресії декількох miRNA в культивованих кардіоміоцитах щура із застосуванням TaqMan-методики на апараті «Fast Real-time PCR System» («Applied Biosystems», США)

та anti-miR-222) після введення у тканину пухлини печінки викликають редукцію клітинного росту на 35 та 22% відповідно. Ці дані дають поштовх не лише до встановлення специфічних miRNA-маркерів онкозахворювань, але й до розробки таргетних препаратів, спрямованих на miR-ланку канцерогенезу при різних формах раку.

Вивчення рівнів експресії певних видів miRNA при різних формах раку, а також можливості створення препаратів, спрямованих на mRNA-ланку канцерогенезу, зараз інтенсивно досліджуються, деякі результати вже оприлюднені (Li C. et al., 2009).

Доведено, що визначення профілю miRNA дозволяє встановлювати схильність хронічної лейкемії як до доброякісного, так і до агресивного, злоякісного перебігу (Mraz M. et al., 2009). Тривають дослідження з визначення діагностичної цінності miRNA для виявлення ранніх форм колоректального раку. Перевагами цього методу діагностики є неінвазивність, незначна кількість крові, необхідної для дослідження (<1 мл), низька вартість, можливість відбирати за результатами тестування групи пацієнтів із високою імовірністю наявності раку кишечника та подальшою прискіпливою колоноскопією для встановлення локалізації пухлини (Nielsen B.S. et al., 2011).

Якщо доведена експресія miRNA при різних формах раку, то, ймовірно, варто очікувати зміни концентрацій певних miRNA і при RCC. В 2008 р. С. Nakada та співавтори після аналізу рівнів експресії основних 470 miRNA констатували, що при ccRCC 43 miRNA експресовані не так, як у пацієнтів зі здоровими нирками. 3-поміж цих абераційно експресованих 43 miRNA концентрації 37 miRNA були знижені, а концентрації 6 miRNA — навпаки, підвищені. Відзначено, що максимальне зниження концентрацій при ccRCC характерне для miRNA-141 та miRNA-200c.

Прогностична цінність miRNA-200c підтверджується також дослідженням D.C. Vergho та співавторів (2012), яке демонструє, що експресія цієї miRNA знижена у 85% хворих на RCC із проростанням пухлини у *vena cava inferior*, причому чим нижча її експресія, тим гірший прогноз захворювання. Варто також зазначити, що вже доведено вплив miR-200c на експресію фактора росту VEGF, який, у свою чергу, стимулює процеси ангиогенезу пухлини. Якщо експресія miR-200c знижується, концентрації VEGF у тканинах зростають, що стимулює розвиток судинної сітки пухлини. Схожа антикореляція відзначається між експресією miR-141 та концентрацією онкогена Semaphorin-6A (SEMA6A) (Liu H., 2010).

V.A. Valera та співавтори у 2011 р. оприлюднили результати досліджень регуляторного впливу miR-92 на експресію гена *VHL*, а також активації miR-210 під впливом гіпоксії. Досліджували зразки біоптатів пухлин у 46 хворих із пухлинами нирки. Після профілювання miRNA відзначено зворотну кореляцію між експресією miR-92 та гена *VHL*. У зразках ccRCC зафіксована значна гіперекспресія miR-210, тоді як у зразках неспітлоклітинних форм RCC цієї

гіперекспресії не відзначалося. Тобто гіперекспресія miR-210 може розглядатися як імовірний маркер ccRCC.

M. Tsukigi та співавтори у 2011 р. на щорічній зустрічі Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology — ASCO) доповіли про свої результати дослідження експресії miR-199a у тканинах пухлин нирок та у здорових тканинах нирок. Констатовано зниження експресії цієї мікро-РНК у 57% зразків ccRCC, причому це зниження корелює зі стадією захворювання та акумуляцією в ядрі клітин *glycogen synthase kinase (GSK)-3 β* — чинника, який сприяє проліферації клітин RCC і подовжує їх виживаність. Заслугує на увагу такий результат цього дослідження: введення у тканину пухлини нирки *in vitro* попередника та агоніста досліджуваної miRNA, а саме — pre-miR-199a, викликає зниження концентрації у зразках GSK-3 β та супресію проліферації клітин раку нирки зі скороченням їх виживаності. Автори підсумували, що зниження експресії miR-199a корелює з підвищенням злоякісного потенціалу RCC, ця miRNA може розглядатися як один із маркерів RCC у перспективі, а використання pre-miR-199a може бути однією зі стратегій у лікуванні цього захворювання.

Застосування з подібною метою імовірно і для miR-135a. За даними K. Kawakami та співавторів (2011a), експресія miR-135a у зразках біоптатів із RCC суттєво знижена порівняно з нормою, а відновлення концентрації цієї miRNA після введення ззовні у досліджуваній біоптат *in vitro* викликає зупинку клітинного циклу злоякісних клітин.

J. Heinzelmapp та співавтори у 2012 р. доповіли про власні дослідження експресії miRNA у зразках пухлин нирок (44 зразки пухлин, з них — 22 пухлини без метастазування та 22 пухлини із метастазуванням) та їх метастазів (21 зразок). Результати дослідження демонструють, що експресія miR у пухлинах, схильних і не схильних до метастазування, є різною. Цікавим результатом є встановлення схожості експресії різних miR між первинною пухлиною та її метастазами. Авторами виділено дві miRNA: miR-30c та miR-451, які по-різному експресовані у пухлинах із метастазуванням та без нього, що дозволяє використовувати їх як маркери локалізованих та дисемінованих форм RCC. На фоні штучного підвищення концентрацій

miR-30c у досліджуваних зразках пухлин *in vitro* пригнічувалися процеси клітинної міграції, що вказує на можливу цінність цієї miRNA як таргетного препарату у лікуванні метастатичного RCC.

На наш погляд, особливої уваги заслуговує дослідження Y.M. Youssef та співавторів (2011), які, базуючись на результатах miR-профілювання у 94 пацієнтів, розробили оригінальну поетапну методику діагностування RCC та встановлення його гістологічного типу. Ця методика дозволяє із чутливістю до 97% віддиференціювати RCC від здорової ниркової тканини. При подальшому встановленні гістологічного підтипу RCC чутливість виявлення ccRCC раку становить 100%, папілярного (papillary (p)RCC) — 97%. З точністю до 100% вдається віддиференціювати наявність у пацієнта доброякісної онкоцитомі нирки від хромобластичного раку (chromophobe (ch)RCC). Аналізуючи молекулярні складові різних гістологічних підтипів RCC та онкоцитомі, автори прийшли до висновку, що розвиток ccRCC за механізмами та молекулярними складовими подібний до pRCC, в той час як механізми розвитку та молекулярні характеристики chRCC подібні до таких при онкоцитомі.

Суть запропонованої методики полягає в оцінці співвідношень концентрацій певних пар miRNA у кожного пацієнта. Залежно від взаємовідношень концентрацій miRNA у декількох парах (тобто від того, концентрація якої саме miRNA переважає в конкретній парі) і визначається наявність у пацієнта нормальної ниркової паренхіми або ж наявність у нього пухлини нирки певного гістологічного типу (таблиця).

На першому етапі, після аналізу співвідношень концентрацій у кожній із 6 пар miRNA, відбувається принципова диференціація пацієнтів із пухлинами нирки від пацієнтів, у яких відсутні новоутвори у паренхімі нирок. Здійснюється порівняльна характеристика співвідношень концентрацій 6 стандартних пар miRNA. Експериментальним шляхом попередньо було визначено, що у зразках нормальної тканини нирок найчастіше зберігаються такі співвідношення концентрацій miRNA: miR 200c > miR 222; miR 194 > miR 15b; miR 324-5p > miR34a; miR 500 > miR 925; miR 10b > miR 28-3p; miR 532-5p > miR 93.

Тому для достовірного аналізу стану ниркової паренхіми визначають співвідношення miRNA у всіх 6 парах, та, якщо більшість вищенаведених співвідношень збе-

Таблиця

Поетапне визначення гістологічного типу RCC за методикою Y.M. Youssef та співавторів (2011)

1-й етап	Пари miRNA, які порівнюються	miR 200c > miR 222; miR 194 > miR 15b; miR 324-5p > miR34a; miR 500 > miR 425; miR 10b > miR 28-3p; miR 532-5p > miR 93
2-й етап	Пари miRNA, які порівнюються	miR-194 > miR-548, miR-192 > miR-221, miR-424 > miR-183 miR-181b > miR-663, miR-100 > miR-182, miR-15a > miR-222 miR-195 > miR-10a, miR-26b > let-7g
3-й етап	Пари miRNA, які порівнюються	miR-331-3p > miR-139-5p, miR-191 > miR-221, miR-106a > miR-663
4-й етап	Пари miRNA, які порівнюються	pRCC* chRCC, онкоцитомі
	Діагноз	miR-99a > miR-200b, miR-22 > miR-183, miR-625 > miR-1300
	Діагноз	chRCC* онкоцитомі*

*Діагноз, що встановлюється на відповідному етапі.

режена, констатується відсутність пухлинних змін у паренхімі нирок. І навпаки, якщо в більшості пар зазначені співвідношення miRNA не визначаються, діагностується наявність пухлини.

Якщо на першому етапі виявлено невідповідність концентрації miRNA характеристикам здорової тканини нирок, тоді йдеться про наявність у пацієнта пухлинних змін у нирках, і за подібним алгоритмом, але із визначенням співвідношень концентрації вже інших пар miRNA, зазначених у таблиці, відбуваються наступні 3 етапи діагностики, які дозволяють визначити гістологічний тип пухлини нирки.

Другий етап діагностики дозволяє відіференціювати ссRCC від групи пухлин, до якої входять pRCC, chRCC та онкоцитом. Для цього за аналогічною першому етапу методикою вивчається співвідношення у інших 8 парах miRNA.

Якщо на другому етапі не було визначено наявності ссRCC, застосовується третій етап діагностики, який дозволяє відіференціювати pRCC від групи: chRCC + онкоцитом.

І, зрештою, у разі, якщо із застосуванням профілювання miRNA та визначення співвідношень їх концентрацій не виявлено вищенаведених форм RCC, відбувається завершальний, четвертий етап діагностики, на якому chRCC диференціюється від онкоцитом.

Маркери крові

У діагностичному плані маркерами крові належить перевага порівняно з тканинними маркерами, оскільки технічно набагато простіше здійснити забір крові у пацієнта для дослідження, ніж проводити прицільні біопсії із залученням додаткового інструментарію, спеціально навченого персоналу, застосуванням анестезії. Зрозуміло, що ці переваги зумовлюють також нижчу собівартість аналізів для визначення маркерів крові порівняно із тканинними маркерами. Недоліками визначення тканинних маркерів також можна вважати неможливість їх широкого застосування для скринінгових досліджень у великих популяціях, відносно низьку об'єктивність прицільних біопсій пухлин нирки на стадії T1a (як відомо, її об'єктивність не перевищує 70–80,6%), що не гарантує отримання біоптата саме з ділянки новоутворення (Russo P. et al., 2008; Volpe A. et al., 2008).

Особливістю маркерів крові, що розглядаються як можливі маркери раку нирки, є те, що вони можуть також визначатися у тканинах досліджуваних пацієнтів. Частина наукових досліджень ґрунтується саме на такому одночасному подвійному визначенні концентрацій маркерів: у сироватці крові та у тканинах біоптату. В той же час більшості вищеписаних тканинних маркерів властива інформативність лише при локальному їх визначенні у тканинах нирки, а у кров'яному руслі ці субстрати не репрезентовані достатньою мірою, щоб діагностувати RCC.

miRNA

К. Kawakami та співавтори (2011b) вимірювали концентрації miR-1 та miR-133a

у біологічних рідинах та зразках біоптатів у 40 пацієнтів із RCC, використовуючи діагностику за допомогою ПЛР. Відзначено, що рівні цих miRNA у хворих на RCC значно знижені порівняно зі здоровими досліджуваними. Цікавим результатом дослідження є встановлення факту вираженої інгібіції процесів клітинної проліферації, інвазії клітин пухлини у тих ділянках біоптатів пухлини, де локальним введенням відновлювалися концентрації miR-1 та miR-133a. Більше того, у цих ділянках пухлини зі штучно підвищеними концентраціями зазначених miRNA спостерігалася індукція апоптозу ракових клітин та зупинка їх клітинного циклу. Із використанням люциферазного аналізу було визначено, що мішенню обох досліджуваних miRNA є онкоген трансгелін-2 (transgelin-2 — TAGLN2). Встановлено інверсну кореляцію гена TAGLN2 та miR-1 і miR-133a, тобто у зразках хворих на RCC поряд зі зниженням концентрацій наведених двох miRNA відзначається підвищення концентрації онкогена TAGLN2. Отримані дані відкривають перспективи для досліджень із таргетної терапії RCC із використанням певних miRNA.

За даними L.M. Wulfkep та співавторів (2011), miR-1233 експресована у пацієнтів із RCC. Чутливість цього маркера сягає 77,4%, специфічність — 37,6%. У процесі дослідження у 30 здорових пацієнтів та у 33 хворих на RCC визначалися рівні 7 miRNA (miR-7-1, miR-93, miR-106b, miR-210, miR-320b, miR-1233 і miR-1290) у тканинах біоптату та у сироватці крові. Для вимірювання концентрації miRNA застосовували методику кількісного визначення ПЛР за допомогою TaqMan MicroRNA Assays. Одночасно дослідники визначали концентрації цих же miRNA у 13 хворих — з ангіоміолопіомами (n=3) та онкоцитомами (n=10). Відзначено, що концентрації досліджуваних miRNA у цих 13 зразках були подібними до концентрацій у хворих на RCC.

За останні роки проведено ще декілька досліджень щодо визначення концентрації miRNA у хворих на RCC. F. Gottardo та співавтори у 2007 р. дослідили експресію 245 miRNA у пацієнтів із RCC та раком сечового міхура. Встановлено факт суттєвих відмінностей у експресії таких miRNA: miR-28, miR-185, miR-27, miR let-7f-2 у зразках хворих на RCC порівняно зі здоровими досліджуваними. С. Nakada та співавтори у 2008 р. після аналізу рівнів експресії основних 470 miRNA констатували, що при ссRCC знижена експресія miRNA-141 та miRNA-200c порівняно зі здоровими пацієнтами. За даними O. Slaby та співавторів (2010), miRNA-106b може вважатися потенційним маркером, який дозволяє діагностувати появу ранніх метастазів після нефректомії у пацієнтів із RCC.

За даними M. Redova та співавторів (2012), рівні miR-378 у сироватці крові хворих на RCC підвищені (p=0,0003, площа під кривою (area under curve — AUC)=0,71), а рівні miR-451, навпаки, знижені (p<0,0001, AUC=0,77) у порівнянні зі здоровими досліджуваними. Одночасне визначення концентрацій miR-378 та miR-451 у сироватці

крові дозволяє ідентифікувати RCC у досліджуваних пацієнтів із чутливістю 81% та специфічністю 83% (AUC=0,86).

Усі вищенаведені дослідники відзначають перспективність визначення експресії miRNA у діагностиці RCC та ранніх метастазів після нефректомії з приводу RCC, а також схиляються до думки про необхідність більшої кількості досліджень у цьому напрямку із залученням великої кількості пацієнтів. Цей метод діагностики RCC може бути корисним як для встановлення діагнозу RCC, так і для визначення гістологічного підтипу раку ще до оперативного втручання та патогістологічного дослідження.

Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF)

Рівні VEGF у плазмі крові прямо корелюють із рівнями експресії VEGF у тканинах (p=0,01) (Rioux-Leclercq N. et al., 2007). Важливим є те, що сироваткові рівні VEGF корелюють із клінічною стадією ссRCC та ступенем ядерної атипії за шкалою Fuhrman (Jacobsen J. et al., 2000; Klatte T. et al., 2007; Rioux-Leclercq N. et al., 2007), судинною інвазією (p=0,03), розмірами пухлини (p=0,01) та виживаністю. Так, у дослідженні, проведеному S. Negrier та співавторами (2004), аналізували виживаність 302 пацієнтів із метастатичним RCC після лікування та рівні VEGF у сироватці крові. Доказано, що вищі рівні VEGF визначають виживаність без прогресії (CP 1,19; p<0,01) та загальну виживаність (CP 1,39; p<0,01) у пацієнтів після хірургічного лікування.

Рівень VEGF у сироватці крові може свідчити про ступінь ефективності терапії хворих на RCC таргетними препаратами. T.E. Hutson та співавтори у 2008 р. встановили, що зниження на 14-ту добу лікування пазопанібом рівня VEGF-2 плазми крові у пацієнтів із метастатичним RCC є ознакою кращого прогнозу та збільшення медіани виживаності без прогресії. Результати другої фази клінічних досліджень із визначення рівнів VEGF та його розчинних форм (sVEGF-2, sVEGF-3) у плазмі крові пацієнтів із метастатичним RCC на фоні терапії сунінітібом демонструють, що у пацієнтів із позитивною терапевтичною відповіддю на це лікування суттєво знижуються рівні наведених маркерів крові порівняно з тими особами, в яких спостерігається лише стабілізація перебігу захворювання або відсутність терапевтичного ефекту (p<0,05 для кожної з груп) (Deprieto S.E. et al., 2007).

Вуглецева ангідраза IX (CAIX)

CAIX — локалізований на клітинній поверхні регулятор внутрішньоклітинного pH; також бере участь у процесах клітинної проліферації, канцерогенезу та пухлинної прогресії. Високі концентрації CAIX у крові свідчать про наявність ссRCC (86%, p=0,001) (McKierpa J.M. et al., 1999). Також наявна кореляція експресії CAIX зі стадією пухлини та ступенем клітинної атипії (Zhou G.X. et al., 2010), з імовірністю рецидиву пухлини (Li G. et al., 2008) та смертністю (Gilbert S.M. et al., 2006). Результати досліджень M. Atkins та співа-

торів (2005), а також А. J. Pantuck та співавторів (2005) демонструють, що рівень експресії CAIX є біомаркером прогнозування ефективності терапії препаратом інтерлейкіну-2 у хворих на метастатичний RCC.

Подальші дослідження Е. М. Гепеда та співавторів (2010), показали, що CAIX може вважатися незалежним прогностичним біомаркером RCC. Зараз триває дослідження SELECT, мета якого — визначити цінність CAIX як прогностичного маркера у хворих на RCC (McDermott D. F. et al., 2010).

Маркери сечі

Враховуючи той факт, що сеча екскретується нирками, у деяких дослідників з'явилася гіпотеза про можливість детекції канцерспецифічних субстратів у сечі пацієнтів із RCC.

Визначалася концентрація у сечі хворих на RCC білка ядерного матриксу (nuclear matrix protein 22, NMP-22), який успішно застосовується для діагностики раку сечового міхура, що правда, у дослідженнях було задіяно незначну кількість пацієнтів. Роботи S. Хаупта та співавторів (2000) демонструють, що серед 30 хворих на рак нирки у 12 (40%) відзначали рівень NMP-22 ≥ 10 Од/мл. Хибно-позитивний рівень цього маркера спостерігали у 2 пацієнтів контрольної групи.

Ще в одному дослідженні у 23 пацієнтів із RCC визначали рівні NMP-22 до та після оперативного лікування та порівнювали із результатами у контрольній групі, що складалася із 20 хворих. У групі RCC концентрація NMP-22 була вищою, ніж у здорових досліджуваних (10,65 \pm 5,49 та 4,64 \pm 3,10 Од/мл відповідно; $p < 0,001$). Через 10 днів після оперативного лікування у групі RCC відзначали статистично достовірне зниження рівнів маркера у сечі до 5,98 \pm 3,86 Од/мл ($p < 0,001$) (Ozer G. et al., 2002).

Заданими К. Кауа та співавторів (2005), із 38 пацієнтів із RCC у 23 (60,5%) відзначали позитивний NMP-22-тест (порівняно з лише 4 (13,3%) випадками у контрольній групі, в яку було включено 30 досліджуваних із сечокам'яною хворобою та простими кістами нирок).

Ще одним імовірним маркером RCC у сечі є молекула ушкодження нирки людини (human kidney injury molecule-1 — hKIM-1) — трансмембранний протеїн, наявний у низьких концентраціях усередині епітеліальних клітин проксимальних каналців здорових нирок. Експресія hKIM-1 зростає при ішемічному чи токсичному ушкодженні тканини нирок. W.K. Хап та співавтори у 2005 р. відзначили, що підвищенню рівнів hKIM-1 в сечі притаманна чутливість 82% та специфічність 90% у 21 досліджуваного пацієнта із сRCC.

Робити висновки про цінність маркерів сечі у діагностиці RCC поки неможливо, оскільки відсутні масштабні та вірно побудовані рандомізовані дослідження з цього питання.

Висновки

1. На сьогодні встановлено багато ймовірних маркерів раку нирки (miR-1, miR-27, miR-28, miR-106b, miR-133a, miR-141, miR-135a, miR-185, miR-199a, miR-

200c, miR-210, miR-378, miR-451, miR-1233, let-7f-2, VEGF, CAIX, HIF 1 α , тирозинкінази pS6K та pAkt, кавеолін-1, сурвівін, PTEN та ін.).

2. Визначення маркерів крові технологічно простіше та зручніше, ніж тканинних маркерів. За умови доведення їх діагностичної цінності маркери крові можна застосовувати для скринінгових досліджень захворюваності на рак нирки, а також для раннього виявлення його метастазів та контролю за перебігом захворювання.

3. Пошук універсального діагностичного маркера раку нирки триває. Доведено, що miRNA-профілюванню властива певна цінність у діагностиці RCC. Цей метод діагностики RCC може бути корисним як для встановлення діагнозу «рак нирки», так і для визначення із чутливістю 97–100% гістологічного підтипу раку.

4. Для встановлення справжньої діагностичної цінності miRNA та інших маркерів RCC необхідна більша кількість досліджень із залученням значної кількості пацієнтів.

Список використаної літератури

Баньра О.Б., Шуляк А.В. (2011) Блокада ангиогенеза в терапії рака почки: механизмы, особенности и перспективы. Эксперим. и клин. урология, 1: 59–68.

Возіанов С.О., Баньра О.Б., Шуляк О.В. та ін. (2011) Рак нирки. Кварт, Львів, 150 с.

Abou Youssef T., Fahmy M.A., Koumakpayi I.H. et al. (2011) The mammalian target of rapamycin pathway is widely activated without PTEN deletion in renal cell carcinoma metastases. Cancer, 117(2): 290–300.

Atkins M., Regan M., McDermott D. et al. (2005) Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. Clin. Cancer Res., 11(10): 3714–3721.

Brauch H., Weirich G., Brieger J. et al. (2000) VHL alterations in human clear cell renal cell carcinoma: association with advanced tumor stage and a novel hot spot mutation. Cancer Res., 60(7): 1942–1948.

Brenner W., Färber G., Herget T. et al. (2002) Loss of tumor suppressor protein PTEN during renal carcinogenesis. Int. J. Cancer, 99(1): 53–57.

Cho D., Signoretti S., Dabora S. et al. (2007) Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. Clin. Genitourin. Cancer, 5(6): 379–385.

Choueiri T.K., Xie W., Kollmannsberger C.K. et al. (2010) The impact of body mass index (BMI) and body surface area (BSA) on treatment outcome to vascular endothelial growth factor (VEGF)-targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: Results from a large international collaboration. J. Clin. Oncol., 28 (15 suppl.): 4524.

D'Alterio C., Cindolo L., Portella L. et al. (2010) Differential role of CD133 and CXCR4 in renal cell carcinoma. Cell Cycle, 9(22): 4492–4500.

Deprimo S.E., Bello C.L., Smeraglia J. et al. (2007) Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: modulation of VEGF and VEGF-related proteins. J. Transl. Med., 5: 32.

Faivre S., Kroemer G., Raymond E. et al. (2006) Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. Nat. Rev. Drug Discov., 5(8): 671–688.

Figlin R.A., de Souza P., McDermott D. et al. (2009) Analysis of PTEN and HIF-1 α and correlation with efficacy in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus versus interferon- α . Cancer, 115(16): 3651–3660.

Gad S., Sultan-Amar V., Meric J.-B. et al. (2007) Somatic von Hippel-Lindau (VHL) gene analysis and clinical outcome under antiangiogenic treatment in metastatic renal cell carcinoma: preliminary results. Targeted Oncol., 1(2): 3–6.

Genega E.M., Ghebremichael M., Najarian R. et al. (2010) Carbonic anhydrase IX expression in renal neoplasms: correlation with tumor type and grade. Am. J. Clin. Pathol., 134(6): 873–879.

Gilbert S.M., Whitson J.M., Mansukhani M. et al. (2006) Detection of carbonic anhydrase-9 gene expression in peripheral blood cells predicts risk of disease recurrence in patients with renal cortical tumors. Urology, 67(5): 942–945.

Gill I.S., Kavoussi L.R., Lane B.R. et al. (2007) Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. J. Urol., 178(1): 41–46.

Gottardo F., Liu C.G., Ferracin M. et al. (2007) Micro-RNA profiling in kidney and bladder cancers. Urol. Oncol., 25(5): 387–392.

Han W.K., Ailani A., Wu C.L. et al. (2005) Human kidney injury molecule-1 is a tissue and urinary tumor marker of renal cell carcinoma. J. Am. Soc. Nephrol., 16(4): 1126–1134.

Harzstark A.L., Halabi S., Stadler W.M. et al. (2010) Hypertension is associated with clinical outcome for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) treated with interferon and bevacizumab on CALGB 90206. 2010 Genitourinary Cancer Symposium, abstr. 351.

Heinzelmann J., Stapf M., Unrein A. et al. (2012) Functional analysis and target identification of specific miRNAs involved in development of metastases in renal cell carcinoma. Eur. Urol., Suppl. 11: e307.

Huang S., Rhee E., Patel H. et al. (2000) Urinary NMP22 and renal cell carcinoma. Urology, 55(2): 227–230.

Hutson T.E., Davis I.D., Macheils J.H. et al. (2008) Biomarker analysis and final efficacy and safety results of a phase II renal cell carcinoma trial with pazopanib (GW786034), a multikinase angiogenesis inhibitor. J. Clin. Oncol., 26 (15s): 5046.

Jacobsen J., Rasmussen T., Grankvist K., Ljungberg B. (2000) Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. J. Urol., 163(1): 343–347.

Kaya K., Ayan S., Gokce G. et al. (2005) Urinary nuclear matrix protein 22 for diagnosis of renal cell carcinoma. Scand. J. Urol. Nephrol., 39(1): 25–29.

Kawakami K., Chiyomaru T., Enokida H. et al. (2011a) Mir-135a as a novel tumor-suppressive microRNA in renal cell carcinoma. AJA Annual Meeting 14–19 May 2011, Washington DC, USA: abstr. 114.

Kawakami K., Enokida H., Chiyomaru T. et al. (2011b) The functional significance of miR-1 and miR-133a in renal cell carcinoma. Eur. J. Cancer, Jul 9 [Epub ahead of print].

Klatte T., Seligson D.B., Riggs S.B. et al. (2007) Hypoxia-inducible factor 1 α in clear cell renal cell carcinoma. Clin. Cancer Res., 13(24): 7388–7393.

Li C., Feng Y., Coukos G., Zhang L. (2009) Therapeutic microRNA strategies in human cancer. AAPS J., 11(4): 747–757.

Li G., Feng G., Gentil-Perret A. et al. (2008) Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. J. Urol., 180(2): 510–513.

Li M., Rathmell W.K. (2012) Biomarkers for Renal Cell Carcinoma. Kidney Cancer: Principles and Practice, Primo N. Lara Jr., Jonasch Eric (Eds.), Springer: p. 47–65.

Lidgren A., Hedberg Y., Grankvist K. et al. (2006) Hypoxia-inducible factor 1 α expression in renal cell carcinoma analyzed by tissue microarray. Eur. Urol., 50(6): 1272–1277.

Liu H., Brannon A.R., Reddy A.R. et al. (2010) Identifying mRNA targets of microRNA dysregulated in cancer: with application to clear cell Renal Cell Carcinoma. BMC Syst. Biol., 4: 51.

Mahotka C., Krieg T., Krieg A. et al. (2002) Distinct in vivo expression patterns of survivin splice

variants in renal cell carcinomas. *Int. J. Cancer*, 100(1): 30–36.

McDermott D.F., Ghebremichael M.S., Signoretti S. et al. (2010) The high-dose aldesleukin (HD IL-2) SELECT trial in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 2010 ASCO Annual Meeting Proceedings, 15(28): suppl. 4514.

McKiernan J.M., Buttyan R., Bander N.H. et al. (1999) The detection of renal carcinoma cells in the peripheral blood with an enhanced reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay for MN/CA9. *Cancer*, 86(3): 492–497.

Mraz M., Pospisilova S., Malinova K. et al. (2009) MicroRNAs in chronic lymphocytic leukemia pathogenesis and disease subtypes. *Leuk. Lymphoma*, 50(3): 506–509.

Na X., Wu G., Ryan C.K. et al. (2003) Overproduction of vascular endothelial growth factor related to von Hippel-Lindau tumor suppressor gene mutations and hypoxia-inducible factor-1 alpha expression in renal cell carcinomas. *J. Urol.*, 170 (2 Pt. 1): 588–592.

Nakada C., Matsuura K., Tsukamoto Y. et al. (2008) Genome-wide microRNA expression profiling in renal cell carcinoma: significant down-regulation of miR-141 and miR-200c. *J. Pathol.*, 216(4): 418–427.

Negrier S., Perol D., Menetrier-Caux C. et al. (2004) Interleukin-6, interleukin-10, and vascular endothelial growth factor in metastatic renal cell carcinoma: prognostic value of interleukin-6 — from the Groupe Français d'Immunothérapie. *J. Clin. Oncol.*, 22(12): 2371–2378.

Nielsen B.S., Jørgensen S., Fog J.U. et al. (2011) High levels of microRNA-21 in the stroma of colorectal cancers predict short disease-free survival in stage II colon cancer patients. *Clin. Exp. Metastasis*, 28(1): 27–38.

Ozer G., Altinel M., Kocak B. et al. (2002) Value of urinary NMP-22 in patients with renal cell carcinoma. *Urology*, 60(4): 593–597.

Pantuck A.J., Fang Z., Liu X. et al. (2005) Gene expression and tissue microarray analysis of interleukin-2 complete responders in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 4: 535.

Pantuck A.J., Seligson D.B., Klatte T. et al. (2007) Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer*, 109(11): 2257–2267.

Patel P.H., Chadalavada R.S., Ishill N.M. et al. (2008) Hypoxia-inducible factor (HIF) 1α and 2α levels in cell lines and human tumor predicts response to sunitinib in renal cell carcinoma (RCC). *J. Clin. Oncol.*, 26 (15s): 5008.

Pineau P., Volinia S., McJunkin K. et al. (2010) miR-221 overexpression contributes to liver tumorigenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 107(1): 264–269.

Redova M., Poprach A., Nekvindova J. et al. (2012) Circulating miR-378 and miR-451 in serum are potential biomarkers for renal cell carcinoma. *J. Transl. Med.*, 10(1): 55.

Rini B.I., Small E.J. (2005) Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor-targeted therapy in renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 23(5): 1028–1043.

Rini B.I., Cohen D.P., Lu D.R. et al. (2011) Hypertension as a biomarker of efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J. Natl. Cancer Inst.*, 103(9): 763–773.

Rini B.I., Zhou M., Aydin H. et al. (2010) Identification of prognostic genomic markers in patients with localized clear cell renal cell carcinoma (ccRCC). *J. Clin. Oncol.*, 28 (15s): 4501.

Rioux-Leclercq N., Fergelot P., Zerrouk S. et al. (2007) Plasma level and tissue expression of vascular endothelial growth factor in renal cell carcinoma: a prospective study of 50 cases. *Hum. Pathol.*, 38(10): 1489–1495.

Russo P., Jang T.L., Pettus J.A. et al. (2008) Survival rates after resection for localized kidney cancer: 1989 to 2004. *Cancer*, 113(1): 84–96.

Shariat S.F., Anwuri V.A., Lamb D.J. et al. (2004a) Association of preoperative plasma levels of vascular endothelial growth factor and soluble vascular cell adhesion molecule-1 with lymph node status and biochemical progression after radical prostatectomy. *J. Clin. Oncol.*, 22(9): 1655–1663.

Shariat S.F., Lotan Y., Saboorian H. et al. (2004b) Survivin expression is associated with features of biologically aggressive prostate carcinoma. *Cancer*, 100(4): 751–757.

Shariat S.F., Karakiewicz P.I., Godoy G. et al. (2009) Survivin as a prognostic marker for urothelial carcinoma of the bladder: a multicenter external validation study. *Clin. Cancer Res.*, 15(22): 7012–7019.

Slaby O., Jancovicova J., Lakomy R. et al. (2010) Expression of miRNA-106b in conventional renal cell carcinoma is a potential marker for prediction of early metastasis after nephrectomy. *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, 29: 90.

Staller P., Sulitkova J., Lisztwan J. et al. (2003) Chemokine receptor CXCR4 downregulated by von Hippel-Lindau tumour suppressor pVHL. *Nature*, 425(6955): 307–311.

Tanaka T., Kitamura H., Torigoe T. et al. (2012) PHD3 expression is a predictor of progression-free survival in clear cell renal cell carcinoma. *Eur. Urol.*, 11 (suppl): e199.

Tsukigi M., Bilim V., Yuuki K. et al. (2011) An analysis of low miR-199a expression in renal cell carcinoma (RCC) and its association with regulation of GSK-3β. *J. Clin. Oncol.*, 29 (suppl): e15020.

Valera V.A., Walter B.A., Linehan W.M., Merino M.J. (2011) Regulatory Effects of microRNA-92 (miR-92) on VHL Gene Expression and the Hypoxic Activation of miR-210 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J. Cancer*, 2: 515–526.

Velickovic M., Delahunt B., McIver B., Grebe S.K. (2002) Intragenic PTEN/MMAC1 loss of heterozygosity in conventional (clear-cell) renal cell carcinoma is associated with poor patient prognosis. *Mod. Pathol.*, 15(5): 479–485.

Vergho D.C., Kalogirou C., Spahn M. et al. (2012) MiR200c as outcome predictor of renal cell cancer patients with tumor thrombus of the inferior vena cava. *Eur. Urol.*, 11 (suppl): e314.

Volpe A., Mattar K., Finelli A. et al. (2008) Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J. Urol.*, 180(6): 2333–2337.

Wehler T.C., Graf C., Biesterfeld S. et al. (2008) Strong expression of chemokine receptor CXCR4 by renal cell carcinoma correlates with advanced disease. *J. Oncol.*, 2008 (suppl.): 626340.

Wulfken L.M., Moritz R., Ohmann C. et al. (2011) MicroRNAs in renal cell carcinoma: diagnostic implications of serum miR-1233 levels. *PLoS One*, 6(9): e25787.

Youssef Y.M., White N.M., Grigull J. et al. (2011) Accurate molecular classification of kidney

cancer subtypes using microRNA signature. *Eur. Urol.*, 59(5): 721–730.

Zamparese R., Pannone G., Santoro A. et al. (2008) Survivin expression in renal cell carcinoma. *Cancer Invest.* 26(9): 929–935.

Zhou G.X., Ireland J., Rayman P. et al. (2010) Quantification of carbonic anhydrase IX expression in serum and tissue of renal cell carcinoma patients using enzyme-linked immunosorbent assay: prognostic and diagnostic potentials. *Urology*, 75(2): 257–261.

Рак почки: поиск универсального маркера

О.Б. Баныра, А.А. Строй, А.В. Шуляк

Резюме. Рак почки — распространенная онкоурологическая патология. На протяжении последнего десятилетия в Украине и большинстве стран мира наблюдается стойкая тенденция к постепенному возрастанию заболеваемости раком почки. В то время как маркеры опухолевого роста уже давно и широко используются для диагностики и контроля течения при раке предстательной железы, мочевого пузыря, яичка, поиск маркера рака почки находится пока на начальных этапах. В обзорной статье освещены результаты основных современных исследований, направленных на поиск маркера рака почки, указаны основные вероятные претенденты на эту роль.

Ключевые слова: рак почки, маркер, микро-РНК.

Renal cell carcinoma: searching for universal marker

O.B. Banyra, O.O. Stroy, O.V. Shulyak

Summary. Renal cell carcinoma (RCC) is wide-spread oncological pathology. RCC morbidity increased in Ukraine and overall the world during the last decades. While tumor markers for diagnosing and monitoring of prostate, bladder and testicular cancer are widely used, the search of kidney cancer markers are only on the initial stages. Our review article highlights the main results of contemporary researches aimed at finding a marker of kidney cancer. We also tried to identify the main likely candidates for this role.

Key words: renal cell carcinoma, tumor marker, microRNA.

Адреса для листування:

Шуляк Олександр Владиславович
79059, Львів, вул. Миколайчука, 9
Лікарня швидкої медичної допомоги
E-mail: www.avshulyak@yandex.ua