

Молекулярно-генетические и цитогенетические характеристики спорадического рака почки: обзор литературы

С.В. Попов¹, Р.Г. Гусейнов^{1,2}, О.Н. Скрябин¹, В.В. Перепелица¹, А.В. Давыдов¹, Р.С. Бархитдинов¹, А.С. Катунин¹, М.М. Мирзабеков¹

¹СПб ГБУЗ Клиническая больница Святителя Луки; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Чугунная, 46;

²кафедра госпитальной хирургии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»; Россия, 199034 Санкт-Петербург, Университетская набережная, 7–9

Контакты: Руслан Гусейнович Гусейнов rusfa@yandex.ru

Источниками для данного обзора литературы послужили не менее 100 публикаций, посвященных генетическим основам патогенеза светлоклеточного, папиллярного и хромофобного спорадического рака почки, в которых рассматривалась роль соматических генных и хромосомных мутаций в инициации, промоции и опухолевой прогрессии спорадического почечно-клеточного рака и подчеркивалась значимость определения мутагенного профиля почечно-клеточного рака для прогноза для пациентов.

Ключевые слова: спорадический почечно-клеточный рак, повреждение генов, *VHL*, *BPRM-1*, *BAP-1*, *SETD-2*, *RASFF-1*, *FHIT*

Для цитирования: Попов С.В., Гусейнов Р.Г., Скрябин О.Н. и др. Молекулярно-генетические и цитогенетические характеристики спорадического рака почки: обзор литературы. Онкоурология 2022;18(3):107–15. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-107-115

Molecular-genetic and cytogenetic characteristics of sporadic kidney cancer: literature review

S.V. Popov¹, R.G. Guseynov^{1,2}, O.N. Skryabin¹, V.V. Perepelitsa¹, A.V. Davydov¹, R.S. Barkhitdinov¹, A.S. Katunin¹, M.M. Mirzabekov¹

¹St. Luka's Clinical Hospital; 46 Chugunnaya St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²Department of Hospital Surgery, Saint Petersburg State University; 7–9 Universitetskaya Naberezhnaya, Saint Petersburg 199034, Russia

Contacts: Ruslan Guseynovich Guseynov rusfa@yandex.ru

To compile this literature review, we studied at least 100 publications devoted to the genetic basis of clear cell, papillary, and chromophobic sporadic kidney cancer pathogenesis. Each of them considered the role of somatic gene and chromosomal mutations in the initiation, promotion, and tumor progression of sporadic renal cell carcinoma, emphasized the importance of determining the mutagenic profile of renal cell carcinoma for the future fate of patients.

Keywords: sporadic renal cell carcinoma, damage to genes, *VHL*, *BPRM-1*, *BAP-1*, *SETD-2*, *RASFF-1*, *FHIT*

For citation: Popov S.V., Guseynov R.G., Skryabin O.N. et al. Molecular-genetic and cytogenetic characteristics of sporadic kidney cancer: literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):107–15. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-107-115

Рак почки в настоящее время остается одной из важнейших медико-социальных проблем. Распространенность рака почки в России за последние 8 лет увеличилась в 1,63 раза (на 38,77 %) — с 78,5 случая на 100 тыс. населения в 2011 г. до 128,2 случая на 100 тыс. населения в 2019 г. Ежегодный прирост показателя составил

в среднем 5,94 %. В 2019 г. рак почки по частоте встречаемости занимал 7-е место. В регистре злокачественных новообразований, включающем 24 позиции, выше находились только опухоли лимфатической и кровеносной систем, ободочной кишки, предстательной железы, тела матки, кожи и молочной железы.

Закономерно в той же степени повышалась и потребность в специализированной медицинской помощи при раке почки [1].

Термином «рак почки» обозначают гетерогенную группу опухолей эпителия почечных канальцев, которая включает различные гистогенетические варианты спорадических (97–98 %) и наследственных (2–3 %) злокачественных новообразований [2].

Морфологическими формами спорадического почечно-клеточного рака (ПКР) являются светлоклеточный (скПКР, светлоклеточная карцинома; ~70–75 % случаев), папиллярный (пПКР; ~10–15 % случаев) и хромофобный (хрПКР; ~5 % случаев) ПКР, а также более редкие онкоцитомы; карциномы из протоков Беллини; медуллярные карциномы; ПКР, связанный с транслокацией гена *TFE3*; почечно-клеточная карцинома, ассоциированная с нейробластомой; муцинозная тубулярная и веретенноклеточная карцинома; фолликулярная карцинома. На долю вышеперечисленных редких вариантов приходится не более 5 % всех случаев ПКР [3]. В основе патогенеза всех спорадических форм ПКР лежат пропуск в митоз эпителиоцитов почечных канальцев с повреждением ДНК и дальнейшая пролиферация пострадавших клеток.

Следует признать тот факт, что на настоящем этапе развития медицинской науки корректнее говорить только об экзогенных факторах риска альтерации ДНК, а не о конкретных причинах повреждений такого рода. Среди факторов риска отмечают табакокурение, ожирение, гипертоническую болезнь, продолжительное влияние трихлорэтилена [4–6]. Объектами повреждающего воздействия становятся протоонкогены, регулирующие митотическое деление здоровых клеток (например, *VHL*, *BPRM-1*, *VAP-1*, *SETD-2*, *RASFF-1*, *FHIT* и др.), результатами альтерации – генные и/или хромосомные соматические мутации.

При светлоклеточной карциноме (название связано со светлой или эозинофильной цитоплазмой клеток, составляющих субстрат опухоли) основными молекулярно-генетическими и цитогенетическими нарушениями являются делеции короткого плеча хромосом 3 и 9, увеличение копий хромосомы 5 и биаллельная инактивация гена *VHL*, а также менее частые мутации генов *BPRM1*, *VAP-1*, *SETD-2*, *KDM5C*, *KDM6A* и совсем редкие мутации генов *TP53*, *RB1*, *BRAF*, *EGFR*, *ERBB2* [7].

Протоонкоген *VHL* локализован на коротком плече хромосомы 3. Продуктом его экспрессии является белок VHL, который совместно с белком CUL2, элонгином В и элонгином С образует специфический мультипротеиновый комплекс, в условиях нормоксии принимающий участие в протеосомной деградации α -субъединицы гетеродимерного белка HIF-1 (фактор, индуцированный гипоксией, транскрипционный белок), предварительно гидроксигированной с помощью

фермента пролилгидроксилазы [8, 9]. Благодаря этому в условиях нормоксии блокируется образование HIF-1, исключается возможность реализации его эффектов [10–12]. В случаях дефицита кислорода в тканях гидроксигирования и разрушения HIF-1 α не происходит. В ядрах клеток накапливается HIF-1, следствием чего становится экспрессия генов эритропоэтина, фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), гликолитических ферментов, стимуляторов клеточной пролиферации, что является основой процессов долговременной адаптации к гипоксии [13–16].

Инактивирующие мутации гена *VHL* (делеции, инсерции, миссенс-мутации) при молекулярно-генетических и цитогенетических исследованиях выявляют в 50–80 % случаев спорадической светлоклеточной карциномы. Следствием отмеченных хромосомных, генных и локальных изменений становится нарушение протеосомной деградации α -субъединицы транскрипционного белка HIF-1 с накоплением HIF-1 в ядре пострадавшей клетки и стимуляцией клеточной пролиферации и ангиогенеза [17, 18].

У 30–40 % больных спорадической светлоклеточной карциномой имеют место соматические точковые инактивирующие мутации гена *BPRM-1*, возникающие независимо от повреждения/неповреждения гена *VHL*. Биологическая значимость *BPRM-1* определяется функцией экспрессируемого данным геном белка BAF-180. Последний является субъединицей специфического модуля в комплексе PBAF, входящем в состав семейства SWI/SNF (одного из 4 семейств, ремоделирующих хроматин) [19–22]. Результатом ремоделирования могут стать как активация хроматина и получение доступа для аппарата транскрипции к тем или иным участкам ДНК, так и его инактивация. Спецификой действия BAF-180 в составе PBAF является формирование неактивной структуры хроматина за счет связывания ацетилированных под влиянием SWI/SNF остатков лизина в «хвостах» гистонов, что предопределяет опухолевосупрессирующий характер функции *BPRM-1* и BAF-180 [23]. Эта функция теряется при протяженных делециях в коротком плече хромосомы 3 (где локализуется *BPRM-1*) или при точковых мутациях гена *BPRM-1*. По данным S.J. Nam и соавт., выполнивших молекулярно-генетические исследования у 657 пациентов со скПКР, наличие сниженной экспрессии *BPRM-1* статистически значимо коррелирует с пожилым возрастом больных, увеличением размера новообразования, более высокой стадийностью процесса и более низкой степенью дифференцировки клеток, составляющих субстрат опухоли, худшими показателями онкоспецифической выживаемости по сравнению с таковыми у лиц со спорадическим скПКР, обусловленным инактивацией гена *VHL* без повреждения *BPRM-1* [24].

Примерно у 10 % пациентов со спорадическим скПКР регистрируются инактивирующие мутации

гена-супрессора опухолевого роста *BAP-1*, локализованного на длинном плече хромосомы 3 [25]. Продуктом экспрессии рассматриваемого гена становится белок *BAP-1*, имеющий 3 домена. Один из них – фермент убиквитин-карбокситерминальная гидролаза (UCH). Функцией UCH является участие в убиквитинзависимом протеолизе различных белковых структур, представленных в чрезмерном количестве, выполнивших свою функцию или поврежденных (своего рода цитоплазматический «биологический мусор» белкового происхождения, способный, однако, отрицательно вмешиваться в процессы регуляции клеточного цикла и/или изменять активность различных сигнальных путей с созданием условий для опухолевой трансформации клетки). Выделяют 2 этапа убиквитинзависимого протеолиза: 1-й – к подлежащему деградации белку ковалентно присоединяются молекулы убиквитина; 2-й – осуществляется непосредственное расщепление ненужного белка в протеосоме. Фермент UCH является фигурантом 2-го этапа, отщепляя убиквитин от убиквитинированных объектов протеолиза [26–28]. Таким образом, следствием повреждения гена *BAP-1* и снижения его экспрессии становятся нарушения деградации белков, клеточного цикла, дифференцировочных процессов, функционирования сигнальных путей. Благодаря этому при инактивации гена *BAP-1* формируется высокий риск развития злокачественных новообразований и их метастазирования [29].

По данным М.В. Немцовой и соавт., в 8–15 % случаев sporadicского скПКР одной из причин развития опухоли являются повреждения гена *SETD-2*, ассоциированные со снижением/отсутствием экспрессии белка *SETD-2* – гистоновой метилтрансферазы, ковалентно триметилирующей лизин 36 гистона H3 в нуклеосомах [30]. Обеспечение реакции триметилирования гистона H3 определяет биологическую роль белка *SETD-2*: 1) в целом, участие в процессах модификации гистонов, являющихся, в свою очередь, важнейшими механизмами эпигенетической регуляции транскрипции; 2) в частности (предположительно), восстановление нормальной структуры хроматина после транскрипции [31, 32]. В последние годы появились сообщения о положительной значимости *SETD-2* и белка H3K36me3 (продукт *SETD-2*-зависимого триметилирования лизина 36 гистона H3) для процессов репарации альтерированной ДНК. Так, по данным S. Carvalho и соавт., дефицит экспрессии гена *SETD-2* имеет следствием необнаружение двухцепочечных разрывов ДНК в контрольной точке G₁/S, а также отсутствие в таких случаях сигналов к активации гена-супрессора *p53* и индукции апоптоза к блокированию репликации ДНК с активацией процессов репарации ДНК. Следствием становится пропуск в митоз клетки с поврежденной ДНК [32].

F. Li и соавт. показали значимость триметилата лизина 36 гистона H3 и, следовательно, гена *SETD-2* в реализации 1 из 3 механизмов эксцизионной репарации ДНК – репарации неспаренных оснований (mismatch repair, MMR). Как известно, необходимость в задействовании MMR возникает в случаях, когда в процессе репликации в дочернюю цепь ДНК встраиваются нуклеотиды, некомплементарные соответствующим нуклеотидам в материнской цепи (mismatch, в русском звучании «мисмэтчи», – несоответствия или неправильные пары азотистых оснований, такие как гуанин–тимин, гуанин–гуанин, аденин–цитозин, цитозин–цитозин). Кроме этого, механизм MMR используется при коррекции, например, межнитевых сшивок CpG и других повреждений ДНК, индуцированных влиянием цисплатина, пуриновых аддуктов бензпирен, производных аминофлуорена и др. Распознавание мисмэтчей выполняется с помощью комплекса hMutSα, состоящего из гомологичных белков hMSH2 + hMSH6 [33]. Результаты исследования F. Li и соавт. показали, что белок H3K36me3 необходим для рекрутирования комплекса hMutSα (hMSH2 + hMSH6). Авторы указывают на повышенную частоту спонтанных мутаций, часто лежащих в основе опухолевого роста, при инактивации гена *SETD-2* и дефиците H3K36me3 [31]. Важность *SETD-2* и H3K36me3 для успешной репарации ДНК, патогенетическую значимость при развитии рака почки негативных мутаций *SETD-2* и утраченной функции триметилирования лизина 36 гистона H3 подтверждают также и другие авторы [34–40].

В 2013 г. А.А. Nakimi и соавт. опубликовали результаты многоцентрового исследования, выполнявшегося в целях оценки влияния генов-супрессоров злокачественного роста *PBRM1*, *SETD-2* и *BAP-1* (хромосома 3p21) на онкоспецифическую выживаемость пациентов со скПКР ($n = 609$). У больных скПКР мутации гена *PBRM1* не оказывают влияния на онкоспецифическую выживаемость, однако, как предполагают авторы, являются ключевыми факторами инициации опухоли. Напротив, наличие у больных повреждений со стороны генов *SETD-2* и *BAP-1* ассоциировано с прогрессированием скПКР и снижением онкоспецифической выживаемости [41].

В настоящее время установлена причинно-следственная связь развития и прогрессирования скПКР с альтерацией ряда генов, контролирующих сигнальный путь PI3K/АКТ/mTOR. Физиологическая функция PI3K/АКТ/mTOR – участие в поддержании количественного и качественного постоянства клеточного состава организма за счет регуляции процессов пролиферации и апоптоза. К ключевым фигурантам PI3K/АКТ/mTOR-каскада относятся: 1) липидные киназы, фосфорилирующие 3-гидроксильную группу фосфоинозитола и фосфоинозитидов (PI3-киназы);

2) серин-треониновая протеинкиназа В (RKB, или АКТ; имеет 3 домена: N-концевой PH-домен, центральный каталитический и короткий C-концевой регуляторный домены); 3) серин-треониновая киназа из семейства Pikk (mammalian target of rapamycin, mTOR). Компонентами mTOR являются 2 мультимерных белковых комплекса – mTORC1 и mTORC2 [42, 43].

Физиологическая активация PI3K/АКТ/mTOR происходит за счет присоединения факторов роста к рецепторным тирозинкиназам. Последние обеспечивают локализацию PI3-киназ класса A1 (PIK3CA) на цитоплазматической мембране. Далее PIK3CA катализирует реакцию фосфорилирования мембранного фосфатидилинозитол-4,5-бифосфата (PIP2) с образованием фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата (PIP3). Затем начинается активация АКТ, которая осуществляется следующим образом: во-первых, PIP3 присоединяется к N-концевому PH-домену АКТ; во-вторых, под влиянием фосфоинозитид-зависимой киназы 1 (phosphoinositide dependent kinase 1, PDK1) и мультимерного белкового комплекса mTORC2 происходит фосфорилирование каталитического домена по Thr308 и короткого C-концевого регуляторного домена по Ser473. Активированная АКТ оказывает ингибирующее воздействие на белки-активаторы гуанозинтрифосфатазы (ГТФаза) для RHEB (Ras homologue enriched in brain). Гиперконцентрация RHEB становится фактором активации mTORC1, фосфорилирующей белки p70S6K и 4EBP1, 4EBP2 и 4EBP3 с функциями усиления трансляции, биосинтеза рибосом и ингибирования механизмов клеточной смерти [44–46].

Кроме этого, активированная АКТ является стимулятором экспрессии гена *MDM2*, продукт которой – ядерно-локализованная E3-убиквитин-протеиновая лигаза MDM2 – распознает и ингибирует транскрипцию гена-супрессора *p53*, отвечающего в норме за запуск апоптотической программы при невозможности репарации поврежденной ДНК в контрольной точке G₁/S [47].

Адекватное функционирование сигнального каскада PI3K/АКТ/mTOR обеспечивается разнообразными регуляторными системами. Наиболее изучены среди них: 1) дефосфорилирование мембранного PIP3 в PIP2 под влиянием липидной фосфатазы (продукт экспрессии гена *PTEN*, расположенного на длинном плече хромосомы 10), запрещающее активацию АКТ [48]; 2) дефосфорилирование АКТ в коротком C-концевом регуляторном домене по Ser473 (соединения-эффекторы – протеиновые фосфатазы PHLPP1 и PHLPP2, кодируемые геном-супрессором *PHLPP*) [49]; 3) активация ГТФазы для RHEB под влиянием комплекса TSC2–TSC1 и, как следствие, ингибирование mTORC1 в условиях гипоконцентрации аденозинтрифосфата [50]; 4) отсутствие дефосфорилирования ключевых субстратов mTOR S6K и 4E-BP1 в условиях гипоэргоза, связанное с активацией гена *REDD1* [51].

Все соединения, участвующие в разветвлении сигнального пути PI3K/АКТ/mTOR, являются продуктами экспрессии соответствующих (в большинстве случаев одноименных) протоонкогенов, каждый из которых теоретически может стать потенциальным геном-кандидатом для возникновения спорадического скПКР. Однако на настоящем этапе развития науки причинно-следственная связь повреждения протоонкогенов, контролирующего каскад PI3K/АКТ/mTOR, с развитием спорадической светлоклеточной карциномы почки, а также с опухолевой прогрессией данного заболевания доказана только в отношении PIK3CA (1–3 % случаев скПКР), MTOR, *TP53* и *PTEN* с частотой встречаемости соответственно 6–7, 1–2 и 5–7 % [30].

Спорадическую папиллярную карциному (пПКР) диагностируют у 15–20 % заболевших спорадическим раком почки [30]. Примерно в 45 % случаев спорадической пПКР регистрируют мультифокальный характер злокачественного роста [52]. Выделяют 2 гистологических варианта пПКР. Субстрат опухолей 1-го типа представлен небольшими клетками с мелким ядром и базофильной цитоплазмой, между которыми заметны скопления ксантомных клеток. Такой вариант встречается приблизительно у 70 % больных пПКР. Клетки в разрастаниях 2-го типа имеют более крупные размеры, в ядрах заметны ядрышки, цитоплазма окрашивается кислыми красителями [53].

Факторами опухолевой трансформации и/или прогрессии для спорадического пПКР 1-го типа могут стать соматические точечные активирующие мутации протоонкогена *MET*, а также появление у дочерних клеток копий хромосом 7 и 17 [54].

Протоонкоген *MET* локализован на хромосоме 7 в локусе 7q21-31, продукт его экспрессии – рецепторная тирозинкиназа (РТК) для эпителиоцитов печени, поджелудочной и предстательной желез, а также почек, эндотелиоцитов сосудистых стенок, меланоцитов. Важнейшая биологическая роль РТК и, следовательно, протоонкогена *MET* – участие в паракринной регуляции пролиферативной активности вышеперечисленных клеток [55]. Лигандом для ТКР служит фактор роста гепатоцитов (HGF), образующийся в неактивной форме в мезенхимальных клетках, а после активации получающий свойства митогенного стимулятора. Связываясь с ТКР, этот лиганд запускает процесс последовательного автофосфорилирования тирозина во всех 3 доменах рецептора. Далее следствием является активация сигнальных каскадов MAPK, PI3K/АКТ, STAT3 [56–58].

У лиц, заболевших пПКР 1-го типа, при молекулярно-генетическом и цитогенетическом исследованиях регистрируются активирующие миссенс-мутации гена *MET* (примерно в 10–20 % случаев, по обобщенным данным литературы) и/или амплификация локуса 7q31 (примерно в 45 % случаев). Следствием

является чрезмерная стимуляция (перегрузка) сигнальных путей, что создает условия для пропуска в митоз клеток с поврежденной ДНК [59].

Специфические генетические изменения при пПКР 2-го типа отличаются от таковых при пПКР 1-го типа. По данным W.M. Linehan и соавт., основные события, запускающие патогенез и/или опухолевую прогрессию пПКР 2-го типа, – эпигенетическое подавление экспрессии гена *CDKN2A*, мутации гена *SETD-2* (их значимость в патогенезе рака почки была рассмотрена ранее), образование химер гена *TFE3*, повышенная экспрессия фактора транскрипции Nrf2-антиоксидантного элемента ответа (ARE) [60].

Ген *CDKN2A*, локализованный на хромосоме 9, в физиологических условиях кодирует белки p16 (ингибитор циклинзависимых серин-треониновых протеинкиназ Cdk4 и Cdk6, обеспечивающих в комплексе с соответствующими циклинами продвижение клетки в фазе S) и p14ARF (активатор гена-супрессора *p53*). Следствием «глушения» *CDKN2A* становятся потеря продукции p16 и p14ARF, дальнейшие нарушения регуляции клеточного цикла с инактивацией механизма check-point в точке G₁/S и выключением механизмов, блокирующих репликацию поврежденной ДНК в фазе S [61].

Ген *TFE3* расположен на хромосоме X (локус Xp11.2). Продуктом его экспрессии является транскрипционный фактор E3, входящий в состав семейства факторов транскрипции, кодируемых генами *MiTF*, *TFE3*, *TFEВ* и *TFEC* [62]. Биологическая роль E3 определяется его участием в процессах регуляции транскрипции, жизненного цикла и пролиферативной функцией клеток. Результатом хромосомных транслокаций Xp11.2 могут стать слияние *TFE3* с другими генами (наиболее известны *PRCC*, *ASPL*, *PSF*, *NonO*, *CLTC*) и формирование химерных структур *PRCC-TFE3*, *ASPL-TFE3*, *PSF-TFE3*, *NonO-TFE3*, *CLTC-TFE3*, выступающих в канцерогенезе пПКР в качестве активных клеточных онкогенов, экспрессия которых для фактора транскрипции E3 заметно превышает таковую для *TFE3* «дикого» типа [63].

Редокс-чувствительный фактор транскрипции Nrf2 (nuclear E2-related factor 2) – короткоживущий белок, распадающийся в клетках человека через 15 мин после своего образования [64], с функцией контроля экспрессии более чем 500 ARE-зависимых генов, кодирующих биосинтез ферментов системы антиоксидантной защиты и ферментов II фазы детоксикации ксенобиотиков [65]. Как отмечают В.М. Nybertson и соавт., в составе редокс-чувствительной сигнальной системы Nrf2/Keap1/ARE Nrf2 является «главным регулятором» антиоксидантной реакции, нормализующей внутриклеточный редокс-гомеостаз при гиперпродукции и накоплении в клетке активных форм кислорода [66]. При связывании Nrf2 с ДНК используется антиоксидант-респонсивный элемент (ARE) ДНК. Экспрессию Nrf2 контролирует

репрессивный белок KEAP1 с функцией убиквитинирования Nrf2 и деградации последнего в 26S-протеосомах, а также с функцией регуляции транспорта в ядро Nrf2 и его связывания с ДНК за счет модификации аминокислотных остатков Nrf2 [67]. Кроме этого, факторами, регулирующими активность Nrf2, также являются вспомогательные компоненты системы Nrf2/Keap1/ARE, такие как ген *CUL3*, кодирующий бисинтез белка Cullin 3 с функцией полиубиквитинизации и дальнейшей деградации различных белковых субстратов, в том числе Nrf2 [68]. Снятие KEAP1-репрессирующего влияния на Nrf2 становится возможным при модификации его чувствительных тиольных групп электрофильными и/или окислительными соединениями, в том числе электрофильными метаболитами химических канцерогенных факторов и/или активными формами кислорода [69, 70].

В настоящее время рассматриваются 2 варианта участия Nrf2 в канцерогенезе злокачественных новообразований, в том числе пПКР 2-го типа [71, 72]. Как отмечают многие исследователи, система Nrf2/Keap1/ARE может быть позиционирована, с одной стороны, как фактор защиты на стадии инициации злокачественного роста в условиях воздействия химических и радиационных канцерогенных агентов [73–78], с другой – как важнейший элемент ингибирования апоптоза и формирования резистентности малигнизированных клеток к действию специфических противоопухолевых лекарственных препаратов [71].

Гиперэкспрессия Nrf2 обнаружена при многих злокачественных новообразованиях (при раке легкого, головы и шеи, печени, пищевода, желчного пузыря, кожи), доказана его связь с соматическими мутациями как самого гена *NRF2*, так и генов, регулирующих его биосинтез и активность [79–85]. При спорадическом пПКР гиперэкспрессия Nrf2 является важнейшим фактором прогрессии опухоли и возникает вследствие соматических мутаций генов *NRF2*, *CUL3*, *FH* (кодирует фермент фумаратгидратазу, результатом инактивации FH становятся накопления внутриклеточного фумарата, за счет этого – ингибирование KEAP1 и гиперэкспрессия Nrf2 с *SIRT1*) [82, 86].

Спорадический хрПКР встречается примерно в 5 % случаев спорадического ПКР. Заболевание чаще всего возникает в возрасте 50–60 лет. Летальность среди пациентов, как правило, не превышает 10 % [87]. Субстрат опухоли составляют светлые полигональные клетки (крупные, с широкой цитоплазмой или меньшего размера с меньшим количеством цитоплазмы) в составе тубулокистозных структур или солидных гнезд в отечной строме. Гиперхроматичные ядра имеют неровные контуры, возможна двухъядерность. Выделяют также эозинофильный вариант хрПКР, для которого характерна восприимчивость цитоплазмы опухолевых клеток к кислым красителям.

В настоящее время генетической основой патогенеза спорадического хрПКР считают повреждения генов

TP53, *PTEN*, *CDKN2A*, *NF2*, а также в ряде случаев — *BRAF* и *KRAS* [88]. Инактивирующие соматические миссенс-мутации гена-супрессора *TP53* (расположен на коротком плече хромосомы 17 в локусе 17p13.1) встречаются в 32–42 % случаев хрПКР с частотой, равной примерно 79 и 14 % для саркоматоидных или карциноматозных составляющих опухоли соответственно [89–91]. По данным С.Ф. Давис и соавт., примерно у 9 % пациентов с хрПКР имеют место точковые мутации *PTEN* (хромосома 10, локус 10q23.31), у 10 % больных — разрывы в промоторной области гена *TERT* (хромосома 5, локус 5p15.33) [92].

Молекулярно-генетические повреждения лежат в основе канцерогенеза всех разновидностей спорадического ПКР. Разнообразие их сочетаний характерно не только для той или иной формы ПКР, но также и для каждого конкретного случая в отдельности.

Безусловна научная значимость молекулярно-генетических и цитогенетических исследований для изучения всех подробностей инициации, промоции и опухолевой прогрессии злокачественных новообразований почки

на молекулярно-генетическом уровне. Еще большую ценность имеет использование полученных сведений для индивидуализации терапевтического лечения спорадического ПКР.

На данном этапе развития медицинской науки таргетная терапия ПКР включает ингибиторы рецепторных тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, аксинитиниб, кабозантиниб, ленватиниб), ингибиторы ангиогенеза (пазопаниб), моноклональные антитела против циркулирующего VEGF (бевацизумаб, интерферон α), ингибиторы mTOR (темсиролимус, эверолимус). Однако эффективность применения этих препаратов остается предметом дискуссий [93].

Тем не менее представляется очевидным, что получение мутационного профиля опухоли у каждого конкретного пациента существенно повышает точность верификации диагноза и является инструментом определения потенциальных мишеней для фармакологического воздействия при условии дальнейшей эффективной научной разработки проблемы.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. 239 с. State of oncological care in Russia in 2019. Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2020. 239 p. (In Russ.).
2. Михайленко Д.С. Анализ молекулярно-генетических нарушений, ассоциированных с развитием злокачественных новообразований почки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 123 с. Mikhaylenko D.S. Analysis of molecular genetic disorders associated with the development of malignant neoplasms of the kidney. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2008. 123 p. (In Russ.).
3. Брага Э.А., Жинжило Т.А., Колпаков А.В. и др. Профили экспрессии и метилирования генов при светлоклеточной карциноме почки. Альманах клинической медицины 2016;44(5):546–57. DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-546-557 Braga E.A., Zhinzhiilo T.A., Kolpakov A.V. et al. Expression profiles and methylation genes in clear cell renal carcinoma. Al'manakh klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine 2016;44(5): 546–57. (In Russ.). DOI: 10.18786/2072-0505-2016-44-5-546-557
4. Chow W.H., Dong L.M., Devesa S.S. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. Nat Rev Urol 2010;7(5):245–57. DOI: 10.1038/nrurol.2010.46
5. Welch H.G., Black W.C. Overdiagnosis in cancer. J Nat Cancer Inst 2010;102(9):605–13. DOI: 10.1093/jnci/djq099
6. Li P., Znaor A., Holcatova I. et al. Regional geographic variations in kidney cancer incidence rates in European countries. Eur Urol 2015;67(6):1134–41. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.11.001
7. Choueiri T.K., Fay A.P., Gagnon R. et al. The role of aberrant VHL/HIF pathway elements in predicting clinical outcome to pazopanib therapy in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. Clin Cancer Res 2013;19(18):5218–26. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0491
8. Audenet F., Yates D.R., Cancel-Tassin G. et al. Genetic pathways involved in carcinogenesis of clear cell renal cell carcinoma: genomics towards personalized medicine. BJU Int 2012;109(12): 1864–70. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10661.x
9. Bader H.L., Hsu T. Systemic VHL gene functions and the VHL disease. FEBS Lett 2012;586(11):1562–9. DOI: 10.1016/j.febslet.2012.04.032
10. Портниченко В.И., Носарь В.И., Портниченко А.Г. и др. Фазовые изменения энергетического метаболизма. Физиол журн 2012;58(4):3–20. DOI: 10.15407/fz58.04.003 Portnichenko V.I., Nosar V.I., Portnichenko A.G. et al. Phase changes in energy metabolism. Fiziologichnyi Zhurnal 2012;58(4):3–20. (In Russ.). DOI: 10.15407/fz58.04.003
11. Semenza G.L. Regulation of oxygen homeostasis by hypoxia-inducible factor 1. Physiology (Bethesda) 2009;24:97–106. DOI: 10.1152/physiol.00045.2008
12. Myllyharju J., Koivunen P. Hypoxia-inducible factor prolyl 4-hydroxylases: common and specific roles. Biol Chem 2013;394(4):435–48. DOI: 10.1515/hsz-2012-0328
13. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф., Румянцев А.Г. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 299 с. Pavlov A.D., Morshchakova E.F., Rummyantsev A.G. Erythropoiesis, erythropoietin, iron. Molecular and clinical aspects. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 299 p. (In Russ.).
14. Zagorska A., Dulak J. HIF-1: knowns and unknowns of hypoxia sensing. Acta Biochimica Polonica 2004;51(3):563–85.
15. Qingdong K., Costa M. Hypoxia-inducible factor-1. Mol Pharmacol 2006;70(5):1469–80. DOI: 10.1124/mol.106.027029
16. Sandoel A., Kohler I., Fellmann C. et al. HIF-1 antagonizes p53-mediated apoptosis through a secreted neuronal tyrosinase. Nature 2010;465(7298):577–83. DOI: 10.1038/nature09141
17. Rechsteiner M.P., von Teichman A., Nowicka A. et al. VHL gene mutations and their effects on hypoxia inducible factor HIF- α : identification of potential driver and passenger mutations. Cancer Res 2011;71(16):5500–11. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0757

18. Arjumand W., Sultana S. Role of the *VHL* gene mutation in human renal cell carcinoma. *Tumor Biol* 2012 33(1):9–16. DOI: 10.1007/s13277-011-0257-3
19. Шейнов А.А., Татарский В.В., Азиева А.М. и др. Функции изоформ PHF10 субъединицы PBAF комплекса, ремоделирующего хроматин. *Вавиловский журнал генетики и селекции* 2019; 23(2):184–9. DOI: 10.18699/VJ19.480
- Sheynov A.A., Tatarskiy V.V., Azieva A.M. et al. Different functions of PHF10 isoforms – subunits of the PBAF chromatin remodeling complex. *Vavilovskiy zhurnal genetiki i seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding* 2019;23(2):184–9. (In Russ.). DOI: 10.18699/VJ19.480
20. Clapier C.R., Cairns B.R. The biology of chromatin remodeling complexes. *Annu Rev Biochem* 2009;78:273–304. DOI: 10.1146/annurev.biochem.77.062706.153223
21. Thompson M. Polybromo-1: the chromatin targeting subunit of the PBAF complex. *Biochimie* 2009;91(3):309–19. DOI: 10.1016/j.biochi.2008.10.019
22. Roy D.M., Walsh L.A., Chan T.A. Driver mutations of cancer epigenomes. *Protein Cell* 2014;5(4):265–96. DOI: 10.1007/s13238-014-0031-6
23. Brownlee P.M., Chambers A.L., Oliver A.W., Downs J.A. Cancer and the bromodomains of BAF180. *Biochem Soc Trans* 2012;40(2):364–9. DOI: 10.1042/BST20110754
24. Nam S.J., Lee C., Park J.H., Moon K.C. Decreased *PBRM1* expression predicts unfavorable prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol* 2015;33(8):340e9–16. DOI: 10.1016/j.urolonc.2015.01.010
25. Keefe S.M., Nathanson K.L., Rathmell W.K. The molecular biology of renal cell carcinoma. *Semin Oncol* 2013;40(4):421–8. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2013.05.006
26. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы. *Неонатология: новости, мнения, обучение* 2017;(1):47–57. DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00016
- Zadvornov A.A., Golomidov A.V., Grigoriev E.V. Biomarkers of perinatal lesions of the central nervous system. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie = Neonatology: News, Opinions, Training* 2017;(1):47–57. (In Russ.). DOI: 10.24411/2308-2402-2017-00016
27. Komander D. The emerging complexity of protein ubiquitination. *J Biochem Soc Trans* 2009;37(5):937–53. DOI: 10.1042/BST0370937
28. Kimura Y., Tanaka K. Regulatory mechanisms involved in the control of ubiquitin homeostasis. *J Biochem* 2010;147(6):793–8. DOI: 10.1093/jb/mvq044
29. Amaro A. The biology of uveal melanoma. *Cancer and Metastasis Rev* 2017;36(1):109–40. DOI: 10.1007/s10555-017-9663-3
30. Немцова М.В., Михайленко Д.С., Морозов А.А. и др. Молекулярно-генетические исследования спорадических опухолей почки. *Вестник Тамбовского государственного университета* 2017;22(6):1405–15.
- Nemtsova M.V., Mikhaylenko D.S., Morozov A.A. et al. Molecular-genetic research of sporadic tumors of the kidney. *Vestnik Tambovskogo gosudarstvennogo universiteta = Bulletin of the Tambov State University* 2017;22(6):1405–15. (In Russ.).
31. Li F., Mao G., Tong D. et al. The mark H3K36me3 regulates human DNA mismatch repair through its interaction with MutS- α . *Cell* 2013;153(3):590–600. DOI: 10.1016/j.cell.2013.03.025
32. Carvalho S., Vitor A.C., Sridhara S.C. et al. *SETD2* is required for DNA double-strand break repair and activation of the p53-mediated checkpoint. *Elife* 2014;3:e02482. DOI: 10.7554/eLife.02482
33. Спивак И.М. Экология. Повреждение и репарация ДНК: учебное пособие. СПб.: Издательство политехнического университета, 2006. DOI: 10.18720/SPBPU/2/si20-713
- Spivak I.M. Ecology. DNA damage and repair: a study guide. Saint Petersburg: Izdatel'stvo politekhnicheskogo universiteta, 2006. (In Russ.). DOI: 10.18720/SPBPU/2/si20-713
34. Kanu N., Grönroos E., Martinez P. et al. *SETD2* loss-of-function promotes renal cancer branched evolution through replication stress and impaired DNA repair. *Oncogene* 2015;34(46):5699–708. DOI: 10.1038/onc.2015.24
35. Stone L. *SETD2* affects DNA replication. *Nat Rev Urol* 2015;12(4):183. DOI: 10.1038/nrurol.2015.53
36. Giaccia A.J. A new chromatin-cytoskeleton link in cancer. *Mol Cancer Res* 2016;14(12):1173–5. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-16-0250
37. Hacker K.E., Fahey C.C., Shinsky S.A. et al. Structure/function analysis of recurrent mutations in SETD2 protein reveals a critical and conserved role for a SET domain residue in maintaining protein stability and histone H3 Lys-36 trimethylation. *J Biol Chem* 2016; 291(40):21283–95. DOI: 10.1074/jbc.M116.739375
38. Fahey C.C., Davis I.J. SETting the stage for cancer development: *SETD2* and the consequences of lost methylation. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(5):a026468. DOI: 10.1101/cshperspect.a026468
39. Dronamraju R., Jha D.K., Eser U. et al. Set2 methyltransferase facilitates cell cycle progression by maintaining transcriptional fidelity. *Nucleic Acids Res* 2018;46(3):1331–44. DOI: 10.1093/nar/gkx1276
40. Li J., Ahn J.H., Wang G.G. et al. Understanding histone H3 lysine 36 methylation and its deregulation in disease. *Cell Mol Life Sci* 2019;76(15):2899–916. DOI: 10.1007/s00018-019-03144-y
41. Hakimi A.A., Ostrovskaya I., Reva B. et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators *BAP-1* and *SETD2*: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clin Cancer Res* 2013;19(12):3259–67. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-3886
42. Papadimitrakopoulou V., Adjei A.A. The Akt/mTOR and mitogen-activated protein kinase pathways in lung cancer therapy. *J Thorac Oncol* 2006;1(7):749–51.
43. Engelman J.A. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. *Nat Rev Cancer* 2009;9(8):550–62. DOI: 10.1038/nrc2664
44. Bader A.G., Kang S., Zhao L., Vogt P.K. Oncogenic *PI3K* deregulates transcription and translation. *Nat Rev Cancer* 2005;5(12):921–9. DOI: 10.1038/nrc1753
45. Sarbassov D.D., Guertin D.A., Ali S.M., Sabatini D.M. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005;307(5712):1098–101. DOI: 10.1126/science.1106148
46. Shaw R.J., Bardeesy N., Manning B.D. et al. The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling. *Cancer Cell* 2004;6(1):91–9. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.06.007
47. Murphy M., Brown G., Wallin C. et al. Gene Help: Integrated Access to Genes of Genomes in the Reference Sequence Collection. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2005 (Last Updated: August 15, 2019). 69 p.
48. Keniry M., Parsons R. The role of *PTEN* signaling perturbations in cancer and in targeted therapy. *Oncogene* 2008;27(41):5477–85. DOI: 10.1038/onc.2008.248
49. Gao T., Furnari F., Newton A.C. PHLPP: a phosphatase that directly dephosphorylates Akt, promotes apoptosis, and suppresses tumor growth. *Mol Cell* 2005;18(1):13–24. DOI: 10.1016/j.molcel.2005.03.008
50. Shaw R.J., Cantley L.C. Ras, PI(3)K and mTOR signaling controls tumour cell growth. *Nature* 2006;441(7092):424–30. DOI: 10.1038/nature04869
51. Sofer A., Lei K., Johannessen C.M. Regulation of mTOR and cell growth in response to energy stress by *REDD1*. *Mol Cell Biol* 2005;25(14):5834–45. DOI: 10.1128/MCB.25.14.5834-5845.2005
52. Reutor V.E., Presti J.C.Jr. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. *Semin Oncol* 2000;27(2):124–37.
53. Ku J.H., Moon K.C., Kwak C. et al. Is there a role of the histologic subtypes of papillary renal cell carcinoma as a prognostic factor? *Jpn J Clin Oncol* 2009;39(10):664–70. DOI: 10.1093/jcco/hyp075
54. Courthod G., Tucci M., Di Maio M., Scaqliotti G.V. Papillary renal cell carcinoma: a review of the current therapeutic landscape. *Crit*

- Rev Oncol Hematol 2015;96(1):100–12.
DOI: 10.1016/j.critrevonc.2015.05.008
55. Wang K., Yuen S.T., Xu J. et al. Whole-genome sequencing and comprehensive molecular profiling identify new driver mutations in gastric cancer. *Nat Genet* 2014;46(6):573–82. DOI: 10.1038/ng.2983
56. Garcia-Guzman M., Dolfi F., Zeh K., Vuori K. Met-induced JNK activation is mediated by the adapter protein Crk and correlates with the Gab1-Crk signaling complex formation. *Oncogene* 1999;18(54):7775–86. DOI: 10.1038/sj.onc.1203198
57. Paumelle R., Tulasne D., Kherrouche Z. et al. Hepatocyte growth factor/scatter factor activates the ETS1 transcription factor by a RAS-RAF-MEK-ERK signaling pathway. *Oncogene* 2002;21(15):2309–19. DOI: 10.1038/sj.onc.1205297
58. Syed Z.A., Yin W., Hughes K. et al. HGF/c-met/Stat3 signaling during skin tumor cell invasion: indications for a positive feedback loop. *BMC Cancer* 2011;11:180. DOI: 10.1186/1471-2407-11-180
59. Kang X.L., Zou H., Pang L.J. et al. Chromosomal imbalances revealed in primary renal cell carcinomas by comparative genomic hybridization. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(4):3636–47.
60. Linehan W.M., Spellman P.T., Ricketts C.J. et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *Cancer Genome Atlas Research Network. N Engl J Med* 2016;374(2):135–45. DOI: 10.1056/NEJMoa1505917
61. Zhao R., Choi B.Y., Lee M.H. et al. Implications of genetic and epigenetic alterations of *CDKN2A*(p16(INK4a)) in cancer. *EBioMedicine* 2016;8:30–9. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.04.017
62. Kuiper R.P., Schepens M., Thijssen J. et al. Regulation of the *MITF/TFE* bHLH LZ transcription factors through restricted spatial expression and alternative splicing of functional domains. *Nucleic Acids Res* 2004;32(8):2315–22. DOI: 10.1093/nar/gkh571
63. Liu R., Peng J., Wang H. et al. Oxyphocarpine retards the growth and metastasis of oral squamous cell carcinoma by targeting the Nrf2/HO-1 axis. *Cell Physiol Biochem* 2018;49(5):1717–33. DOI: 10.1159/000493615
64. Ткачев В.О., Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К. Механизм работы сигнальной системы Nrf2/Keap1/ARE. *Биохимия* 2011;76(4):502–19.
Tkachev V.O., Menshchikova E.B., Zenkov N.K. The mechanism of operation of the Nrf2/Keap1/ARE signaling system. *Biokhimiya = Biochemistry* 2011;76(4):502–19. (In Russ.).
65. Chapple S.J., Siow R.C., Mann G.E. Crosstalk between Nrf2 and the proteasome: therapeutic potential of Nrf2 inducers in vascular disease and aging. *Int J Biochem Cell Biol* 2012;44(8):1315–20. DOI: 10.1016/j.biocel.2012.04.021
66. Hybertson B.M., Gao B., Bose S.K., McCord J.M. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. *Mol Aspects Med* 2011;32(4–6):234–46. DOI: 10.1016/j.mam.2011.10.006
67. Pandey P., Singh A.K., Singh M. et al. The see-saw of Keap1-Nrf2 pathway in cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;116:89–98. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.02.006
68. Зенков Н.К., Кожин П.М., Вчерашняя А.В. и др. Особенности редокс-регуляции в опухолевых клетках. *Сибирский научный медицинский журнал* 2019;39(2):17–26. DOI: 10.15372/SSMJ20190202
Zenkov N.K., Kozhin P.M., Vcherashnyaya A.V. et al. Peculiarities of redox regulation in tumor cells. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2019;39(2):17–26. (In Russ.). DOI: 10.15372/SSMJ20190202
69. Турпаев К.Т. Сигнальная система Nrf2-Keap1. Механизм регуляции и значение для защиты клеток от токсического действия ксенобиотиков и электрофильных соединений. *Биохимия* 2013;78(2):147–66.
Turpaev K.T. Nrf2-Keap1 signaling system. Regulatory mechanism and significance for protecting cells from the toxic effects of xenobiotics and electrophilic compounds. *Biokhimiya = Biochemistry* 2013;78(2):147–66. (In Russ.).
70. Jeddi F., Soozangar N., Sadeghi M.R. et al. Contradictory roles of Nrf2/Keap1 signaling pathway in cancer prevention/promotion and chemoresistance. *DNA Repair* 2017;54:13–21. DOI: 10.1016/j.dnarep.2017.03.008
71. Kim J., Keum Y.S. *NRF2*, a key regulator of antioxidants with two faces towards cancer. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:276457. DOI: 10.1155/2016/2746457
72. Menegon S., Columbano A., Giordano S. The dual roles of *NRF2* in cancer. *Trends Mol Med* 2016;22(7):578–93. DOI: 10.1016/j.molmed.2016.05.002
73. Jaramillo M.C., Zhang D.D. The emerging role of the Nrf2-Keap1 signaling pathway in cancer. *Genes Dev* 2013;27(20):2179–91. DOI: 10.1101/gad.225680.113
74. Suzuki T., Motohashi H., Yamamoto M. Toward clinical application of the Keap1-Nrf2 pathway. *Trends Pharm Sci* 2013;34(6):340–6. DOI: 10.1016/j.tips.2013.04.005
75. Basak P., Sadhukhan P., Sarkar P., Sil P.C. Perspectives of the Nrf-2 signaling pathway in cancer progression and therapy. *Toxicol Rep* 2017;4:306–18. DOI: 10.1016/j.toxrep.2017.06.002
76. Ngo H.K.C., Kim D.H., Cha Y.N. et al. Nrf2 mutagenic activation drives hepatocarcinogenesis. *Cancer Res* 2017;77(18):4797–808. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-3538
77. Li C., Cheng L., Wu H. et al. Activation of the KEAP1-NRF2-ARE signaling pathway reduces oxidative stress in Hep2 cells. *Mol Med Rep* 2018;18(3):2541–50. DOI: 10.3892/mmr.2018.9288
78. Raghunath A., Sundarraj K., Arfuso F. et al. Dysregulation of Nrf2 in hepatocellular carcinoma: role in cancer progression and chemoresistance. *Cancers* 2018;10(12):481. DOI: 10.3390/cancers10120481
79. Shibata T., Ohta T., Tong K.I. et al. Cancer related mutations in *NRF2* impair its recognition by Keap1-Cul3 E3 ligase and promote malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(36):13568–73. DOI: 10.1073/pnas.0806268105
80. Adam J., Hatipoglu E., O'Flaherty L. et al. Renal cyst formation in Fh1-deficient mice is independent of the HIF/PHD pathway: roles for fumarate in KEAP1 succination and Nrf2 signaling. *Cancer Cell* 2011;20(4):524–37. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.09.006
81. Hu Y., Ju Y., Lin D. et al. Mutation of the *Nrf2* gene in non-small cell lung cancer. *Mol Biol Rep* 2012;39(4):4743–7. DOI: 10.1007/s11033-011-1266-4
82. Ooi A., Dykema K., Ansari A. et al. *CUL3* and *NRF2* mutations confer an *NRF2* activation phenotype in a sporadic form of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2013;73(7):2044–51. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3227
83. Best S.A., Sutherland K.D. “Keaping” a lid on lung cancer: the Keap1-Nrf2 pathway. *Cell Cycle* 2018;17(14):1696–707. DOI: 10.1080/15384101.2018.1496756
84. Kerins M.J., Ooi A. A catalogue of somatic *NRF2* gain-of-function mutations in cancer. *Sci Rep* 2018;8(1):12846. DOI: 10.1038/s41598-018-31281-0
85. Liu Y., Xu B., Chen F. Recent advances in renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocations/*TFE* gene fusions. *N Am J Med Sci* 2012;5(1):43–7.
86. Kinch L., Grishin N.V., Brugarolas J. Succination of Keap1 and activation of Nrf2-dependent antioxidant pathways in FH-deficient papillary renal cell carcinoma type 2. *Cancer Cell* 2011;20(4):418–20. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.10.005
87. Dabbs D.J. *Diagnostic immunohistochemistry*. 2nd edn. Elsevier Inc., 2006. 848 p.
88. Oda H., Nakatsuru Y., Ishikawa T. Mutations of the *p53* gene and *p53* protein overexpression are associated with sarcomatoid transformation in renal cell carcinomas. *Cancer Res* 1995;55(3):658–62.
89. Должанский О.В., Пальцева Е.М., Букаева А.А. и др. Морфологическая и молекулярно-генетическая характеристика саркоматоидной хромофобной почечно-клеточной карциномы. *Архив патологии* 2018;80(4):39–46. DOI: 10.17116/patol201880439
Dolzansky O.V., Pal'tseva E.M., Bukaeva A.A. et al. The morphological and molecular genetic characteristics of sarcomatoid chro-

- phobe renal cell carcinoma. *Arkhiv patologii = Archive of Pathology* 2018;80(4):39–46. (In Russ.). DOI: 10.17116/patol201880439
90. Cserni G., Kovács B.R., Tarján M. et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma with foci of chromophobe carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2002;8(2):142–4. DOI: 10.1007/BF03033725
91. Yang Y., Vocke C.D., Ricketts C.J. et al. Genomic and metabolic characterization of a chromophobe renal cell carcinoma cell line model(UOK276). *Genes Chromosomes Cancer* 2017;56(10): 719–29. DOI: 10.1002/gcc.22476
92. Davis C.F., Ricketts C.J., Wang M. et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. *Cancer Cell* 2014;26(3):319–30. DOI: 10.1016/j.ccr.2014.07.014
93. Носов Д.А. Таргетная терапия при диссеминированном раке почки: успехи и перспективы. *Практическая онкология* 2010;11(3):171–81.
- Nosov D.A. Targeted therapy for disseminated kidney cancer: progress and prospects. *Prakticheskaya onkologiya = Practical Oncology* 2010;11(3):171–81. (In Russ.).

Вклад авторов

С.В. Попов: разработка дизайна исследования;

Р.Г. Гусейнов, О.Н. Скрябин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных;

В.В. Перепелица, А.В. Давыдов: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста рукописи;

Р.С. Бархитдинов, А.С. Катунин, М.М. Мирзабеков: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных.

Authors' contributions

S.V. Popov: developing the research design;

R.G. Guseynov, O.N. Skryabin: developing the research design, analysis of the obtained data;

V.V. Perepelitsa, A.V. Davydov: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, article writing;

R.S. Barkhitdinov, A.S. Katunin, M.M. Mirzabekov: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.В. Попов / S.V. Popov: <https://orcid.org/0000-0003-2767-7153>

Р.Г. Гусейнов / R.G. Guseynov: <https://orcid.org/0000-0001-9935-0243>

О.Н. Скрябин / O.N. Skryabin: <https://orcid.org/0000-0002-6664-2861>

В.В. Перепелица / V.V. Perepelitsa: <https://orcid.org/0000-0002-7656-4473>

А.В. Давыдов / A.V. Davydov: <https://orcid.org/0000-0003-3062-5119>

Р.С. Бархитдинов / R.S. Barkhitdinov: <https://orcid.org/0000-0001-7580-6197>

А.С. Катунин / A.S. Katunin: <https://orcid.org/0000-0003-3676-6246>

М.М. Мирзабеков / M.M. Mirzabekov: <https://orcid.org/0000-0001-5792-1589>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 03.03.2021. Принята к публикации: 06.06.2022.

Article submitted: 03.03.2021. Accepted for publication: 06.06.2022.