

# Вероятная роль ретроэлементов в развитии опухоли Вильмса при хромосомных синдромах

**Р.Н. Мустафин**

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, 3

**Контакты:** Рустам Наилевич Мустафин [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

В обзорной статье приведены результаты анализа накопленных в литературе данных об ассоциации опухоли Вильмса с хромосомными синдромами и поиск возможных причин данного феномена. В 10 % всех случаев нефробластома представлена наследственным опухолевым синдромом вследствие герминальных мутаций в генах-супрессорах, главным образом в гене *WT1*, реже в *WT2*, *WTX*, *CTNNB1*, *TP53*. Данные гены характеризуются связью с ретроэлементами, которые играют важную роль в развитии опухоли Вильмса, способствуя канцерогенезу, вызывая геномную нестабильность. Ретроэлемент LINE-1 – негативный регулятор экспрессии *WT1*, в то время как гены-супрессоры подавляют активность ретроэлементов. Частью патогенеза синдромов Перлмана, Беквита–Видемана, WAGR, трисомии 18, обусловленных герминальными микроделециями, является активация ретроэлементов, способствующих соматическим хромосомным перестройкам, включая делеции, инсерции и транслокации, которые характерны для спорадической опухоли Вильмса. Кроме этого, ретроэлементы являются источниками длинных некодирующих РНК и микроРНК при процессинге их транскриптов или в эволюции генов. При этом длинные некодирующие РНК влияют на развитие опухоли Вильмса различными механизмами: за счет влияния на ферроптоз (*lncRNA AC007406.1*, *AC005208.1*, *LINC01770*, *DLGAP1-AS2*, *AP002761.4*, *STPG3-AS1*, *AC129507.1*, *AC234772.2*, *LINC02447*, *AC009570.1*, *ZBTB20-AS1* и *LINC01179*), на сигнальные пути Wnt/ $\beta$ -катенина (*HOTAIR*, *MEG3*), апоптоз (*HAGLROS*), на регуляцию экспрессии специфических микроРНК (*SNHG6*, *MEG8*, *XIST*, *SNHG16*, *DLEU1*, *CRNDE*, *SNHG6*, *DLGAP1*, *OSTM1-AS1*, *EMX2OS*, *H19*). Анализ базы данных MDTE DB позволил обнаружить ассоциированные с нефробластомой микроРНК, которые происходят от ретротранспозонов. К ним относятся miR-192, -335, -378c, -562, -630, -1248. Эти молекулы перспективны в отношении возможного использования для патогенетического лечения опухоли Вильмса вследствие воздействия на патологически активированные ретротранспозоны.

**Ключевые слова:** канцерогенез, нефробластома, опухоль Вильмса, почка, ретроэлемент, транслокация, хромосомный синдром

**Для цитирования:** Мустафин Р.Н. Вероятная роль ретроэлементов в развитии опухоли Вильмса при хромосомных синдромах. Онкоурология 2022;18(4):99–107. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-99-107

## The probable role of retroelements in the development of Wilms' tumor in chromosomal syndromes

**R.N. Mustafin**

Bashkir State Medical University, Ministry of Health of Russia; 3 Lenina St., Ufa 450008, Russia

**Contacts:** Rustam Nailevich Mustafin [ruji79@mail.ru](mailto:ruji79@mail.ru)

The review article analyzes the data accumulated in the literature on the association of Wilms' tumor with chromosomal syndromes and searches for possible causes of this phenomenon. In 10 % of all cases, nephroblastoma is represented by a hereditary tumor syndrome due to germline mutations in suppressor genes, mainly in the *WT1* gene, less often in *WT2*, *WTX*, *CTNNB1*, *TP53*. These genes are associated with retroelements that play a role in the development of Wilms' tumor, promoting carcinogenesis, causing genome instability. LINE-1 retroelement is a negative regulator of *WT1* expression, while suppressor genes are characterized by suppression of retroelement activity. Part of the pathogenesis of Perlman, Beckwith-Wiedemann, WAGR, and trisomy 18 syndromes caused by germline microdeletions is the activation of retroelements that promote somatic chromosomal rearrangements, including deletions, insertions, and translocations, which are characteristic of sporadic Wilms' tumor. Long noncoding RNAs and microRNAs are formed from retroelements during evolution or directly during the processing of their transcripts. At the same time, long noncoding

RNAs affect the development of Wilms' tumor by various mechanisms: due to the effect on ferroptosis (lncRNA AC007406.1, AC005208.1, LINC01770, DLGAP1-AS2, AP002761.4, STPG3-AS1, AC129507.1, AC234772.2, LINC02447, AC009570.1, ZBTB20-AS1 and LINC01179), Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathways (HOTAIR, MEG3), apoptosis (HAGLROS), regulation of expression of specific miRNAs (SNHG6, MEG8, XIST, SNHG16, DLEU1, CRNDE, SNHG6, DLGAP1, OSTM1-AS1, EMX20S, H19). Analysis of the MDTE DB database revealed nephroblastoma-associated miRNAs that originate from retrotransposons. These include miR-192, -335, -378c, -562, -630, -1248. These molecules are promising for possible use in the pathogenetic treatment of Wilms' tumor due to their effect on pathologically activated retrotransposons.

**Keywords:** carcinogenesis, nephroblastoma, Wilms' tumor, kidney, retroelement, translocation, chromosomal syndrome

**For citation:** Mustafin R.N. The probable role of retroelements in the development of Wilms' tumor in chromosomal syndromes. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(4):99–107. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-4-99-107

## Введение

Из всех злокачественных новообразований (ЗНО) у детей рак почки занимает 5–10 %, среди которых опухоль Вильмса (ОВ) составляет около 93 % [1]. Распространенность ОВ в мире – 10 на 100 тыс. населения [2]. По данным Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC; <https://gco.iarc.fr>), статистика Всемирной организации здравоохранения определяет распространенность рака почки у населения от 1,6 (Индия) до 21,3 (Чехия). Заболеваемость (число новых случаев, зарегистрированных за 2020 г.) раком почки у взрослых – 7,2 на 100 тыс. населения, в то время как для возрастной группы от 0 до 19 лет этот показатель значительно ниже (0,6 на 100 тыс.), а для детей до 4 лет – 1,3 на 100 тыс. По данным на 2020 г., в России рак почки составлял 3,8 % всех ЗНО для населения до 30 лет, 4,5 % – от 30 до 59 лет [3]. Средний возраст манифестации ОВ – 2,5 года, при этом у 5–10 % пораженных наблюдается двусторонняя или мультицентрическая ОВ. Данное новообразование, называемое также нефробластомой [4], гистологически имитирует почечный эмбриогенез и состоит из стромальных, бластемальных и эпителиальных элементов [2], 1 или 2 из которых доминируют [4].

В среднем в 10 % случаев (9–17 % [5]) ОВ обусловлена генетическими синдромами (наследственная ОВ) [2]. Наиболее часто причиной наследственной ОВ является герминальная мутация в гене-супрессоре опухолей *WT1*, который локализован на 11p13 и кодирует 4 транскрипционных фактора цинковых пальцев, регулирующих рост, дифференцировку и апоптоз клеток. В норме экспрессия гена *WT1* необходима для созревания бластемальных клеток [6]. В этиологии наследственной ОВ важную играют роль также герминальные мутации в генах *WT2* (расположение – 11p15) [7], *WTX* (хромосома X), *CTNNB1* (хромосома 3), *TP53* (хромосома 17) [2]. Герминальные мутации локуса 11p15 составляют 3 % всех случаев ОВ [8].

Специфической особенностью гена *WT1* является негативный контроль его экспрессии под влиянием ретроэлемента (РЭ) LINE-1 (Long Interspersed Nuclear

Element 1). В связи с этим, поскольку белок WT1 служит транскрипционным фактором для вовлеченных в дифференцировку клеток почки генов (*Bmp7*, *Pax2*, *Egfr*, *Sall1* [9]), гиперактивация РЭ может приводить к нарушению данных процессов с последующим канцерогенезом. Белковые продукты генов-супрессоров опухолей, таких как *TP53*, *RBI*, *VHL*, *BRCA1*, *ATM*, сами негативно контролируют активность РЭ и содержат горячие точки инсерционного мутагенеза [10]. Кроме того, в интроне 3 гена *WT1* расположен транскрипционный сайленсер, содержащий Alu-элемент полной длины [11]. Значение взаимосвязи *WT1* с РЭ было показано при исследовании тканей колоректального рака, в котором гипометилирование LINE сопровождалось эпигенетической инактивацией с гиперметилированием гена *WT1*, что ассоциировалось с худшим прогнозом для пациентов [12].

Ретроэлементы относятся к мобильным генетическим элементам, которые перемещаются в пределах генома путем обратной транскрипции собственных РНК и их встраивания в новый локус. Они подразделяются на автономные (способные перемещаться самостоятельно) и неавтономные. По структуре РЭ классифицируются на 2 класса: содержащие длинные концевые повторы LTR (к ним относят эндогенные ретровирусы человека HERV, занимают около 8 % нуклеотидов генома человека) и не содержащие LTR (включают автономные элементы LINE – 17 % генома, неавтономные SINE (основной из них Alu-элемент) – 11 % и комплексные SVA (SINE-R, VNTR, Alu) – 0,2 %). Согласно анализу многочисленных данных литературы активация РЭ играет важную роль в канцерогенезе органов мочеполовой системы [10]. Взаиморегуляция РЭ и гена *WT1* может служить объяснением высокой частоты встречаемости ОВ при хромосомных синдромах (ХС), поскольку патологическая активация РЭ в половых клетках является вероятной причиной возникновения не только самих ХС (поскольку РЭ вызывают делеции, инсерции и транслокации [13, 14]), но и ОВ при них, так как транспозиции выявляют в 78 % случаев рака почки [14],

т. е. микроделеционные ХС возникают вследствие патологической активации РЭ в половых клетках, что может сопровождаться каскадом дальнейших активаций с вовлечением генов (таких как *WT1*), находящихся под их контролем [9].

### Синдромальная опухоль Вильмса

Наиболее часто ОВ развивается у больных с ХС, обусловленными делецией локуса 11p13, где расположен ген *WT1* [6]. Примером является синдром WAGR (Wilms' tumor, aniridia, genitourinary anomalies, mental retardation) – 0,5 % всех случаев ОВ [15]. В соответствии с названием для данного ХС характерны аниридия, аномалия мочеполовых органов и умственная отсталость [6]. ОВ является также характерным признаком ХС Беквита–Видемана, при котором происходит эпигенетическая инактивация локуса 11p15 [16], где расположен ген *WT2* [7].

В 2006 г. R.H. Scott и соавт. провели анализ накопленных данных литературы о частоте встречаемости ОВ при различных ХС и моногенных заболеваниях, согласно которому распределили эти болезни на 3 категории: риск развития ОВ >20 % (WAGR, синдром Перлмана), риск 5–20 % (синдром Беквита–Видемана) и риск <5 % (трисомия 18) [17]. Однако в дальнейших оригинальных работах показана более высокая частота встречаемости ОВ при некоторых ХС. Так, в 2019 г. исследование данных 67 пациентов с трисомией 18 позволило определить ОВ у 21 (27 %) из них [18].

У детей с синдромом WAGR риск ОВ составляет от 45 до 60 % [15], с синдромом Перлмана – 67 % (обусловлен делецией области 2q37). Локус 2q37 содержит 38 генов, среди которых важное значение в патогенезе болезни имеет потеря гена *DIS3L2*. Белковый продукт данного гена содержит высококонсервативный домен связывания с РНК и обладает экзорибонуклеазной активностью, участвуя в регуляции пролиферации клеток. Герминальные мутации локуса 2q37 составляют 4 % всех случаев ОВ [19].

Опухоль Вильмса часто встречается также при болезнях, обусловленных специфическими внутригенными мутациями *WT1*: синдромах Дениса–Драша и Фрейзера [5], которые характеризуются резистентным к стероидам нефротическим синдромом, опухолями гонад и мужским псевдогермафродитизмом (женские наружные половые органы у лиц с половыми хромосомами XY). При синдроме Дениса–Драша мутации в экзоне 8 или 9 гена *WT1* приводят к продукции аномального белка, вследствие чего развивается почечная недостаточность в возрасте до 1 года с развитием ОВ. При синдроме Фрейзера точечная мутация сайта сплайсинга интрона 9 гена *WT1* приводит к медленно прогрессирующей гломеруллопатии с последующей протеинурией и нефротическим синдромом в детстве [20].

Опухоль Вильмса является характерной для синдрома Симпсона–Голаби–Бемеля, обусловленного герминальной мутацией в гене *GPC3* (кодирует глипикан 3 и локализован на Xq26). Семейство глипиканов относится к протеогликанам гепарансульфата клеточной поверхности и играет важную роль в регуляции клеточного роста, дифференцировки и миграции [21]. ОВ ассоциирована также с эпигенетическим гиперметилированием промотора *H19* (ген кодирует онкосупрессорную длинную некодирующую РНК (long noncoding RNA, lncRNA)) с потерей импринтинга расположенного рядом гена *IGF2* (инсулиноподобный фактор роста 2). В норме экспрессия гена *H19* происходит только на материнской хромосоме, а гена *IGF2* – на отцовской. При синдроме Беквита–Видемана с ОВ гиперметилирование *H19* наблюдается в 79 % случаев [16].

### Роль ретроэлементов в развитии опухоли Вильмса

Причиной развития микроделеционных синдромов, при которых развивается ОВ, может служить патологическая активность РЭ в половых клетках, что способствует герминальным хромосомным мутациям. Та же закономерность наблюдается при спорадических ОВ, обусловленных соматическими изменениями: инсерциями, делециями или транслокациями, причинами которых являются РЭ [13, 14]. Характерный для рака почки хромотрипсис [22, 23] также часто является следствием патологической активности РЭ [24]. Этим можно объяснить наблюдаемую в ЗНО мочеполовой системы гиперэкспрессию L1, обусловленную гипометилированием CpG динуклеотидов их промоторов [25, 26].

Генетический анализ 2954 образцов различных ЗНО показал наличие транспозиций в 35 % из них, в том числе при раке почки в 78 % случаев [14]. Активированные РЭ способствуют развитию комплексных хромосомных перестроек [27], негомологичных соединений концов [28] и опосредованной микрогомологией, индуцированной микрогомологией репликации [29]. LINE-1 служат причинами делеций, дупликаций или транслокаций участков хромосом [14], HERV при гомологичных рекомбинациях в одной и той же хромосоме – делеций, между разными хромосомами – транслокаций [13].

Неслучайные хромосомные перестройки в тканях ОВ были выявлены в ряде исследований: трисомии хромосом 7, 8, 12 [30], потери локусов 12q24, 18q21 [31], амплификация локусов 2p23–24 [32], 15q, потеря локусов 17p и 11p13 [31], 7p, 11q, 14q, 16q, 2q37.1, 7q31–32, 11q22.3 [33], 1p, 4q, 7p, 9q, 11p, 11q, 14q, 16q, 21q [34], транслокация t(6;15)(q21;q26) [4]. Для клеток ОВ характерны множественные комплексные aberrации кариотипа, такие как транслокации t(7;12)(p22;q22) [35], которые могут вызвать инактивацию генов-супрессоров опухолей, играющих важную роль

в развитии нефробластомы. Например, в образце ткани ОБ была выявлена транслокация t(X;18)(q11;p11), в результате которой инактивировался ген-супрессор *WTX* [36]. Описана также уникальная герминальная инсерционная транслокация хромосомных сегментов 13q14 (содержит ген *RBI*) и 11p13 (содержит ген *WT1*) у девочки с ОБ и последующим обнаружением ретинобластомы [37].

Участие РЭ в развитии ОБ показано в случае опосредованного хромосомной транслокацией превращения гена-супрессора опухоли в доминантный онкоген при слиянии *EWS* (ген саркомы Юинга) с *WT1* в образцах десмопластических мелкокруглоклеточных опухолей брюшной полости [38], для которых характерен именно этот тип транслокаций, способствующий канцерогенезу [39]. Данная транслокация t(11;22)(p13;p12) способствует слиянию 5'-области *EWS* с 3'-локусом *WT1*. Была выявлена роль инсерций LINE-1 в точке геномного разрыва хромосомной транслокации DSRCT (последовательность, гомологичная ORF2 LINE-1, кодирующей белок обратную транскриптазу) между интроном 8 гена *EWS* и экзоном 8 гена *WT1* в соматических клетках опухоли [40].

В эксперименте на клеточных линиях нефробластомы WT\_CLS1 было выявлено, что LINE-1-ORF1p способствует пролиферации и формированию клона опухолевых клеток. На основании этого авторы предположили участие LINE-1 в развитии ОБ [41]. При исследовании образцов ОБ у 47 больных детей было обнаружено глобальное гипометилирование LINE-1 по сравнению с нормальной тканью почки, а также у пациентов с рецидивом ОБ по сравнению с больными без рецидивов [1]. Сходные результаты получены в другой работе при изучении образцов 20 ОБ и 10 нор-

мальных почек – определены снижение уровня метилирования LINE-1 и укорочение теломер при ОБ с их значительной ассоциацией [42].

### Взаимосвязь ретрозлементов с некодирующими РНК и опухолью Вильмса

Роль РЭ в развитии ОБ отражается на изменениях экспрессии некодирующих РНК (включая lncRNA и микроРНК), гены которых либо имеют эволюционное происхождение от РЭ [43, 44], либо процессинг транскриптов РЭ приводит к непосредственному образованию зрелых молекул lncRNA [45, 46]. Соматические мутации, выявляемые приблизительно в 30 % случаев ОБ [47], включают изменения в гене lncRNA LIN28B [48], который регулирует гены, участвующие в биогенезе микроРНК, такие как *DROSHA*, *DICER*, *DGCR8*, *XPO1*, *DIS3L2*, *TARBP2*, *CTNNB1*, *AMER1*, *SIX1*, *SIX2*, *MLL1*, *TP53*, *MYCN* [47–49]. Проведенное в 2014 г. полноэкзомное секвенирование 44 образцов ОБ показало наличие мутаций в гене *DROSHA* в 14 % образцов и в гене *DICER* – в 7 %. Эти мутации вызывали нарушение экспрессии онкосупрессорных микроРНК, включая семейство let-7, которое является регулятором канцерогенеза ОБ [50]. Таким образом, в развитии ОБ важное значение имеет нарушение различных звеньев регуляции микроРНК.

Поскольку РЭ являются источниками lncRNA [44–46], а последние служат ключевыми регуляторами микроРНК (табл. 1), можно предположить, что в патогенезе ОБ существенную роль играет патологическая активация РЭ. Об этом свидетельствуют также нижеизложенные данные.

Взаимосвязь РЭ с lncRNA и микроРНК отражается на экспрессии обоих типов молекул при ОБ. Было

Таблица 1. Длинные некодирующие РНК (lncRNA) и их мишени, влияющие на развитие опухоли Вильмса

Table 1. Long noncoding RNAs (lncRNA) and their targets influencing the development of Wilms' tumor

lncRNA	МикроРНК – мишень lncRNA miRNA – target for lncRNA	Источник Reference	Воздействие на опухоль Effect on the tumor
SNHG6	miR-15a	[51]	Стимуляция роста и прогрессирования за счет регуляции специфических микроРНК Stimulation of growth and progression through the regulation of specific miRNAs
SNHG16	miR-200a-3p	[52]	
DLEU1	miR-300	[53]	
CRNDE	miR-424	[54]	
SNHG6	miR-429	[55]	
DLGAP1	miR-505	[56]	
OSTM1-AS1	miR-514a-3p	[57]	
EMX2OS	miR-654-3p	[58]	
H19	miR-675	[59]	Подавление роста Suppression of development

показано, что lncRNA SNHG6 способствует развитию ОБ за счет влияния на регуляцию miR-429/FRS2 [55] и miR-15a [51], lncRNA CRNDE – на miR-424 [54], SNHG16 – на miR-200a-3p [52], DLEU1 – на miR-300 [53], OSTM1-AS1 – на miR-514a-3p [57], EMX2OS – на miR-654-3p [58], DLGAP1-AS2 – на miR-505 [56]. Помимо роли онкогенов lncRNA могут также оказывать супрессорное воздействие на развитие ОБ. Примером является lncRNA H19, которая ингибирует пролиферацию и способствует апоптозу клеток нефробластомы за счет регуляции путей miR-675/TGFBI [59].

lncRNA являются перспективными молекулами для разработки таргетной терапии ОБ, поскольку они влияют на развитие ОБ различными путями. Например, lncRNA MIAT действует в качестве онкогена за счет регуляторного воздействия на DGCR8 (субъединица комплекса процессинга микроРНК) [60], lncRNA AC007406.1, AC005208.1, LINC01770, DLGAP1-AS2, AP002761.4, STPG3-AS1, AC129507.1, AC234772.2, LINC02447, AC009570.1, ZBTB20-AS1 и LINC01179 вовлечены в патогенез ОБ за счет влияния на ферроптоз [61], HOTAIR [62] и MEG3 [63] – на сигнальные пути Wnt/ $\beta$ -катенина. Нокдаун lncRNA HAGLROS ингибирует метастазы и способствует апоптозу клеток нефробластомы за счет ингибирования аутофагии [64]. Кроме того, lncRNA могут служить эффективными прогностическими биомаркерами ОБ. Так, проведенный в 2020 г. анализ баз данных о профилях экспрессии микроРНК, lncRNA и мРНК при ОБ позволил выявить дифференциально экспрессируемые lncRNA в тканях опухоли, ассоциированные с худшим прогнозом: LINC00473, AL445228.2, DENND5B-AS1, DLEU2, AC123595.1, AC135178.1, LINC00535 и LMO7-AS1 [65].

Поскольку РЭ играют важную роль в иницировании и прогрессировании ОБ, использование некодирующих РНК, влияющих на активность РЭ при данной опухоли, перспективно для патогенетической таргетной терапии. Так, микроРНК miR-144-3p (мишенью которой является ген CCDC88A, кодирующий онкогенный белок Girdin) может ингибировать пролиферацию и метастазы клеток ОБ [66]. В связи с этим по базе данных MDTE DB нами проведен поиск произошедших от РЭ микроРНК [43], ассоциированных с ОБ (табл. 2).

Согласно MDTE DB, miR-335 происходит от SINE/MIRb. Данная микроРНК характеризуется повышенной экспрессией в ОБ [67]. В 2016 г. при исследовании 36 образцов бластемальных ОБ определено значительное повышение уровня miR-335 и уровня miR-630 [68] (произошла от SINE/MIRc [43]). МикроРНК miR-192, уровень которой понижен в ОБ по сравнению с нормальной почкой [69], произошла от LINE/L2c [43]; miR-562 возникла от LINE/L1MB7 [43], ее уровень ассоциирован с повышенным риском развития ОБ [70]. Экспрессия miR-562 повышена в ткани ОБ. Мишенью miR-562 является мРНК гена *EYA1* (кодирует белок, участвующий в развитии почек, жаберных дуг, глаз и ушей) [70]. По результатам количественной полимеразной цепной реакции в реальном времени было выявлено, что в ткани и клеточной линии ОБ снижается экспрессия miR-378c. Использование данной микроРНК перспективно для борьбы с ОБ, поскольку miR-378c нарушает рост и метастазирование опухолевых клеток, воздействуя на SAMKK2 [71]. Согласно MDTE DB, семейство miR-378(a-f) происходит от SINE/MIR [43]. Низкая экспрессия miR-1248, происходящей от SINE AluJB [43], связана с прогрессированием ОБ и низким уровнем выживаемости у пациентов с ОБ [72].

Таблица 2. Происходящие от ретроэлементов микроРНК, вовлеченные в патогенез опухоли Вильмса

Table 2. Retroelement-derived miRNAs involved in Wilms' tumor pathogenesis

МикроРНК miRNA	Ретроэлемент – источник микроРНК Retroelement – ancestor of miRNA	Экспрессия в ткани опухоли Expression in tumor tissue	Источник Reference
miR-192	LINE/L2c	Снижена Lowered	[69]
miR-335	SINE/MIRb	Повышена Increased	[67, 68]
miR-378c	SINE/MIR	Снижена Lowered	[71]
miR-562	LINE/L1MB7	Повышена Increased	[70]
miR-630	SINE/MIRc	Повышена Increased	[68]
miR-1248	SINE AluJB	Снижена Lowered	[72]

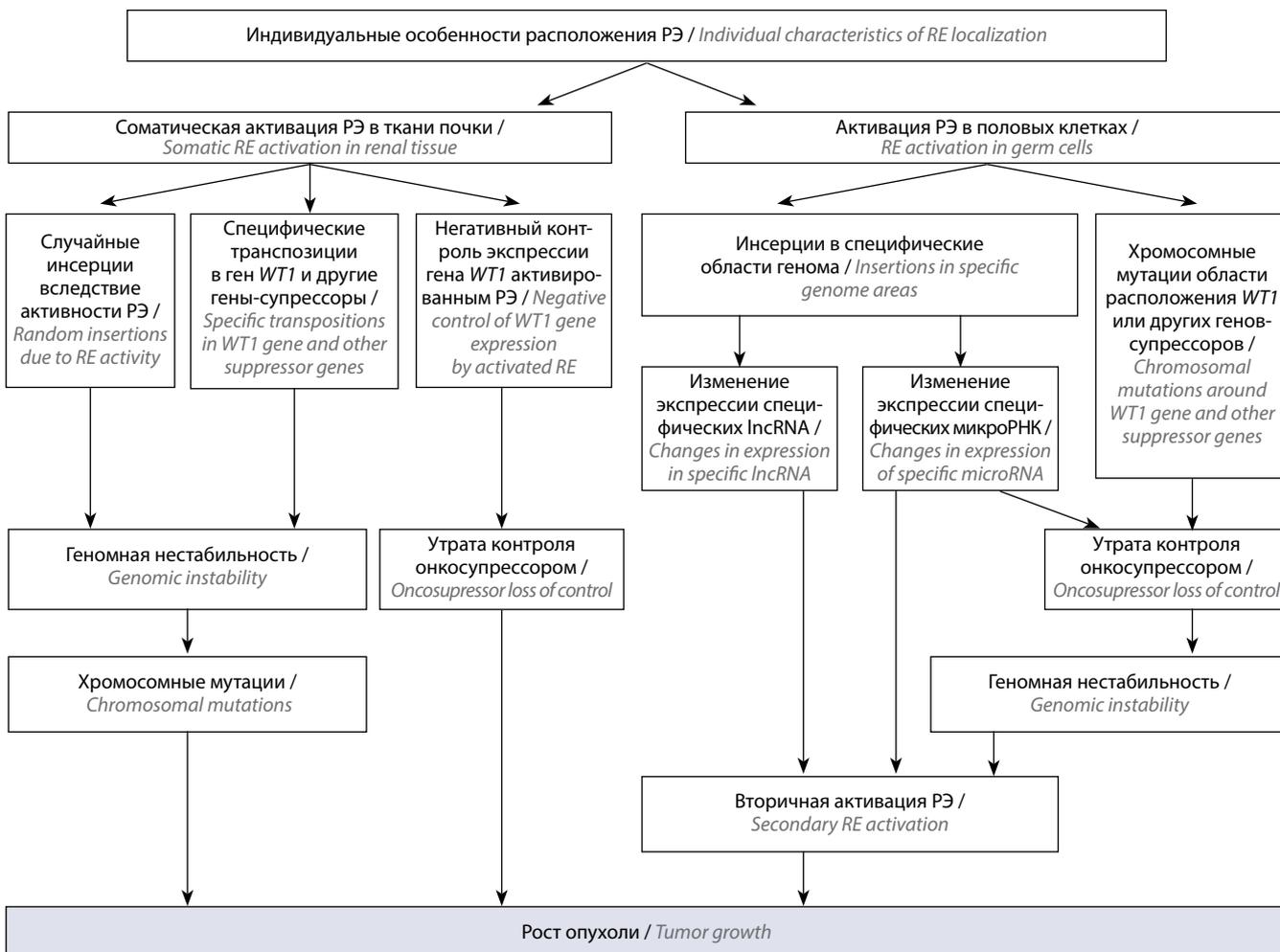


Схема влияния ретроэлементов на развитие спорадической и наследственной опухоли Вильмса. РЭ – ретроэлементы; lncRNA – длинная некодирующая РНК

Diagram depicting the effect of RE on the development of sporadic and hereditary Wilms' tumor. RE – retroelements; lncRNA – long noncoding RNA

### Заключение

Проведенный нами анализ научных данных литературы позволил получить сведения, свидетельствующие о роли РЭ в развитии ОБ при ХС (см. рисунок). Это связано с иницилирующей ролью РЭ в возникновении хромосомных мутаций в половых клетках, в результате чего появляются эти синдромы. Патологически активированные РЭ служат в дальнейшем драйверами для канцерогенеза ткани почки за счет негативного контроля гена *WT1*, белковый продукт которого регулирует дифференцировку клеток почки. Данная взаимосвязь может иметь значение и в возникновении спорадической ОБ, в которой также обнаруживают мутации в гене *WT1* и других генах-супрессорах опухолей. В пользу этого предположения свидетельствуют данные о высокой частоте встречаемости (78 %) транспозиций при раке почки, основным типом

которого у детей является ОБ (93 %). В патогенезе нефробластомы ключевую роль играют lncRNA, основными источниками которых служат РЭ. Приведены данные ряда работ, свидетельствующие о разнообразном влиянии lncRNA на развитие ОБ, в том числе за счет регуляции экспрессии специфических микроРНК. РЭ являются также источниками микроРНК. Анализ базы данных MDTE DB позволил выявить 6 специфических микроРНК (miR-192, -335, -378с, -562, -630, -1248), непосредственно происходящих от РЭ и участвующих в патогенезе ОБ. Таким образом, имеется достаточно свидетельств в пользу выдвинутой гипотезы о роли РЭ в развитии нефробластомы при ХС. Использование lncRNA и микроРНК, влияющих на активность определенных РЭ, может стать перспективным направлением эффективной таргетной терапии ОБ.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- De Sa Pereira B.M., Montalvao-de-Azevedo R., Faria P.A. et al. Association between long interspersed nuclear element-1 methylation levels and relapse in Wilms tumors. *Clin Epigenetics* 2017;9:128. DOI: 10.1186/s13148-017-0431-6
- Al-Hussain T., Ali A., Akhtar M. Wilms tumor: an update. *Adv Anat Pathol* 2014;21(3):166–73. DOI: 10.1097/PAP.000000000000017
- Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.  
Malignant tumors in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shachzadova. Moscow: MNIОI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2021. 252 p. (In Russ.).
- Rassekh S.R., Rajcan-Separovic E. Comparative genomic hybridization of Wilms’ tumor. *Methods Mol Biol* 2013;973:249–65. DOI: 10.1007/978-1-62703-281-0\_16
- Liu E.K., Suson K.D. Syndromic Wilms tumor: a review of predisposing conditions, surveillance and treatment. *Transl Androl Urol* 2020;9(5):2370–81. DOI: 10.21037/tau.2020.03.27
- Fischbach B.V., Trout K.L., Lewis J. et al. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005;116(4):984–8. DOI: 10.1542/peds.2004-0467
- Lu M.Y., Weng W.C., Hou T.C. et al. Methylation statuses of H19DMR and KvDMR at WT2 in Wilms tumors in Taiwan. *Pathol Oncol Res* 2020;26(4):2153–9. DOI: 10.1007/s12253-020-00802-6
- Scott R.H., Douglas J., Baskcomb L. et al. Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet* 2008;40(11):1329–34. DOI: 10.1038/ng.243
- Ramos K.S., Montoya-Durango D.E., Teneng I. et al. Epigenetic control of embryonic renal cell differentiation by L1 retrotransposon. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(8):693–702. DOI: 10.1002/bdra.20786
- Мустафин Р.Н. Взаимосвязь гена *TP53* с ретроэлементами в канцерогенезе. *Онкоурология* 2022;18(1):136–42. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
- Mustafin R.N. Relationship of *TP53* gene with retroelements in urogenital organs carcinogenesis. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(1):136–42. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-136-142
- Hewitt S.M., Fraizer G.C., Saunders G.F. Transcriptional silencer of the Wilms’ tumor gene *WT1* contains an Alu repeat. *J Biol Chem* 1995;270(30):17908–12. DOI: 10.1074/jbc.270.30.17908
- Sahnane N., Magnoli F., Bernasconi B. et al. Aberrant DNA methylation profiles of inherited and sporadic colorectal cancer. *Clin Epigenetics* 2015;7:131. DOI: 10.1186/s13148-015-0165-2
- Hermetz K.E., Surti U., Cody J.D., Rudd M.K. A recurrent translocation is mediated by homologous recombination between *HERV-H* elements. *Mol Cytogenet* 2012;5(1):6. DOI: 10.1186/1755-8166-5-6
- Rodriguez-Martin B., Alvarez E.G., Baez-Ortega A. et al. Pan-cancer analysis of whole genomes identifies driver rearrangements promoted by LINE-1 retrotransposition. *Nat Genet* 2020;52:306–19. DOI: 10.1038/s41588-019-0562-0
- Hol J.A., Jongmans M.C.J., Sudour-Bonnange H. et al. Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: the 30-year SIOP-RTSG experience. *Cancer* 2021;127(4):628–38. DOI: 10.1002/cncr.33304
- Niemitz E.L., Feinberg A.P., Brandenburg S.A. et al. Children with idiopathic hemihypertrophy and Beckwith-Wiedemann syndrome have different constitutional epigenotypes associated with Wilms tumor. *Am J Hum Genet* 2005;77(5):887–91. DOI: 10.1086/497540
- Scott R.H., Stiller C.A., Walker L. et al. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumor. *J Med Genet* 2006;43(9):705–15. DOI: 10.1136/jmg.2006.041723
- Farmakis S.G., Barnes A.M., Carey J.C. et al. Solid tumor screening recommendations in trisomy 18. *Am J Med Genet A* 2019;179(3):455–66. DOI: 10.1002/ajmg.a.61029
- Morris M.R., Astuti D., Maher E.R. Perlman syndrome: overgrowth, Wilms tumor predisposition and *DIS3L2*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2013;163C(2):106–13. DOI: 10.1002/ajmg.c.31358
- Ezaki J., Hashimoto K., Asano T. et al. Gonadal tumor in Frasier syndrome: a review and classification. *Cancer Prev Res (Phila)* 2015;8(4):271–6. DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-14-0415
- Chan E.S., Pawel B.R., Corao D.A. et al. Immunohistochemical expression of glypican-3 in pediatric tumors: an analysis of 414 cases. *Pediatr Dev Pathol* 2013;16(4):272–7. DOI: 10.2350/12-06-1216-OA
- Gullett J.C., Znoyko I.Y., Wolff D.J., Schandi C.A. Chromothripsis in two patients with renal cell carcinoma: a case series. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(1):e137–43. DOI: 10.1016/j.clgc.2016.06.005
- Adashek J.J., Leonard A., Roszik J. et al. Cancer genetics and therapeutic opportunities in urologic practice. *Cancers (Basel)* 2020;12(3):710. DOI: 10.3390/cancers12030710
- Hancks D.C. A role for retrotransposons in chromothripsis. *Methods Mol Biol* 2018;1769:169–81. DOI: 10.1007/978-1-4939-7780-2\_11
- Pisanic 2<sup>nd</sup> T.R., Asaka S., Lin S.F. et al. Long interspersed nuclear element 1 retrotransposons become deregulated during the development of ovarian cancer precursor lesions. *Am J Pathol* 2019;189(3):513–20. DOI: 10.1016/j.ajpath.2018.11.005
- Ardeljan D., Steranka J.P., Liu C. et al. Cell fitness screens reveal a conflict between LINE-1 retrotransposition and DNA replication. *Nat Struct Mol Biol* 2020;27(2):168–78. DOI: 10.1038/s41594-020-0372-1
- Ribeiro I.P., Carreira I.M., Esteves L. et al. Chromosomal breakpoints in a cohort of head and neck squamous cell carcinoma patients. *Genomics* 2020;112(1):297–303. DOI: 10.1016/j.ygeno.2019.02.009
- Suzuki J., Yamaguchi K., Kajikawa M. et al. Genetic evidence that the non-homologous end-joining repair pathway is involved in LINE retrotransposition. *PLoS Genet* 2009;5(4):e1000461. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000461
- Erwin J.A., Paquola A.C.M., Singer T. et al. L1-associated genomic regions are deleted in somatic cells of the healthy human brain. *Nat Neurosci* 2016;19(12):1583–91. DOI: 10.1038/nn.4388
- Hoglund M., Gisselsson D., Hansen G.B. et al. Wilms tumors develop through two distinct karyotypic pathways. *Cancer Genet Cytogenet* 2004;150(1):9–15. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2003.08.017
- Natrajan R., Williams R.D., Hing S.N. et al. Array CGH profiling of favourable histology Wilms tumours reveals novel gains and losses associated with relapse. *J Pathol* 2006 210(1):49–58. DOI: 10.1002/path.2021
- Schaub R., Burger A., Bausch D. et al. Array comparative genomic hybridization reveals unbalanced gain of the *MYCN* region in Wilms tumors. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;172(1):61–5. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2006.08.010
- Rassekh S., Chan S., Harvard C. et al. Screening for submicroscopic chromosomal rearrangements in Wilms tumor using whole genome microarrays. *Cancer Genet Cytogenet* 2008;182(2):84–94. DOI: 10.1016/j.cancergencyto
- Hawthorn L., Cowell J.K. Analysis of Wilms tumors using SNP mapping arraybased comparative genomic hybridization. *PLoS One* 2011;6(4):e18941. DOI: 10.1371/journal.pone.0018941
- Lobbart R.W., Klemm G., Gruttner H.P. et al. Novel WT1 mutation, 11p LOH, and t(7;12)(p22;q22) chromosomal translocation identified in Wilms’ tumor case. *Genes Chromosomes Cancer*

- 1998;21(4):347–50. DOI: 10.1002/(sici)1098-2264(199804)21:4<347::aid-gcc9>3.0.co;2-z
36. Han M., Rivera M.N., Batten J.M. et al. Wilms' tumor with an apparently balanced translocation t(X;18) resulting in deletion of the WT1 gene. *Genes Chromosomes Cancer* 2007;46(10):909–13. DOI: 10.1002/gcc.20476
  37. Punnett A., Teshima I., Heon E. et al. Unique insertional translocation in a childhood Wilms' tumor survivor detected when his daughter developed bilateral retinoblastoma. *Am J Med Genet A* 2003; 120A(1):105–9. DOI: 10.1002/ajmg.a.20116
  38. Rauscher 3<sup>rd</sup> F.J. Chromosome translocation-mediated conversion of a tumor suppressor gene into a dominant oncogene: fusion of EWS1 to WT1 in desmoplastic small round cell tumors. *Curr Top Microbiol Immunol* 1997;220:151–62. DOI: 10.1007/978-3-642-60479-9\_10
  39. Hayes-Jordan A.A., Ma X., Menegaz B.A. et al. Efficacy of ONC201 in desmoplastic small round cell tumor. *Neoplasia* 2018;20(5):524–32. DOI: 10.1016/j.neo.2018.02.006
  40. Liu J., Nau M.M., Zucman-Rossi J. et al. LINE-1 element insertion at the t(11;22) translocation breakpoint of a desmoplastic small round cell tumor. *Genes Chromosomes Cancer* 1997;18(3):232–9. DOI: 10.1002/(sici)1098-2264(199703)18:3<232::aid-gcc10>3.0.co;2-k
  41. Tang M.L., Xiao P., Zou J.Z. et al. Effect of LINE1-ORFp overexpression on the proliferation of nephroblastoma WT<sub>1</sub>CLS1 cells. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2018;20(6):501–7. (In Chinese). DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2018.06.014
  42. Chang H.B., Zou J.Z., He C. et al. Association between long interspersed nuclear element-1 methylation and relative telomere length in Wilms tumor. *Chin Med J (Engl)* 2015;128(22):3055–61. DOI: 10.4103/0366-699.169071
  43. Wei G., Qin S., Li W. et al. MDTE DB: a database for microRNAs derived from Transposable element. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2016;13(6):1155–60. DOI: 10.1109/TCBB.2015.2511767
  44. Kelley D., Rinn J. Transposable elements reveal a stem cell specific class of long noncoding RNAs. *Genome Biol* 2012;13(11):R107. DOI: 10.1186/gb-2012-13-11-r107
  45. Lu X., Sachs F., Ramsay L. et al. The retrovirus HERVH is a long noncoding RNA required for human embryonic stem cell identity. *Nat Struct Mol Biol* 2014;21(4):423–5. DOI: 10.1038/nsmb.2799
  46. Honson D.D., Macfarlan T.S. A lncRNA-like Role for LINE1s in Development. *Dev Cell* 2018;46(2):132–4. DOI: 10.1016/j.devcel.2018.06.022
  47. Scott R.H., Murray A., Baskcomb L. et al. Stratification of Wilms tumor by genetic and epigenetic analysis. *Oncotarget* 2012;3(3):327–35. DOI: 10.18632/oncotarget.468
  48. Gadd S., Huff V., Walz A.L. et al. A children's oncology group and TARGET initiative exploring the genetic landscape of Wilms tumor. *Nat Genet* 2017;49(10):1487–94. DOI: 10.1038/ng.3940
  49. Mahamdallie S., Yost S., Poyastro-Pearson E. et al. Identification of new Wilms tumour predisposition genes: an exome sequencing study. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3(5):322–31. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30018-5
  50. Rakheja D., Chen K.S., Liu Y. et al. Somatic mutations in DROSHA and DICER1 impair microRNA biogenesis through distinct mechanisms in Wilms tumours. *Nat Commun* 2014;2:4802. DOI: 10.1038/ncomms5802
  51. Su L., Wu A., Zhang W., Kong X. Silencing long noncoding RNA SNHG6 restrains proliferation, migration and invasion of Wilms' tumour cell lines by regulating miR-15a. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2019;47(1):2670–7. DOI: 10.1080/21691401.2019.1633338
  52. Zhao X.S., Tao N., Zhang C. et al. Long noncoding RNA SNHG16 acts as an oncogene in Wilms' tumor through sponging miR-200a-3p. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(14):7562. DOI: 10.26355/eurrev\_202007\_22219
  53. Fisher L. Retraction: long noncoding RNA DLEU1 promotes cell proliferation and migration of Wilms tumor through the miR-300/HOXC8 axis. *RSC Adv* 2021;11(9):5267. DOI: 10.1039/d1ra90051j
  54. Cui W.W., Sun Y.L., Chen C. et al. LncRNA CRNDE promotes the development of Wilms' tumor by regulating microRNA-424. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(3):1088–97. DOI: 10.26355/eurrev\_202002\_20159
  55. Wang Y., Liu J., Yao Q. et al. LncRNA SNHG6 promotes Wilms' tumor progression through regulating miR-429/FRS2 axis. *Cancer Biother Radiopharm* 2021. DOI: 10.1089/cbr.2020.3705
  56. Liu Z., Pan L., Yan X., Duan X. The long noncoding RNA DLGAP1-AS2 facilitates cholangiocarcinoma progression via miR-505 and GALNT10. *FEBS Open Bio* 2021;11(2):413–22. DOI: 10.1002/2211-5463.13061
  57. Du J., Xiao J., Zhou Y. et al. LncRNA OSTM1-AS1 acts as an oncogenic factor in Wilms' tumor by regulating the miR-514a-3p/MELK axis. *Anticancer Drugs* 2022;33(8):720–30. DOI: 10.1097/CAD.0000000000001320
  58. Chen Z.H., Cui M.Y., Zhang H.M. EMX2OS Delays Wilms' tumor progression via targeting miR-654-3p. *Ann Clin Lab Sci* 2022;52(1):12–20.
  59. Liu H.C., Zhu W.Y., Ren L.Y. LncRNA H19 inhibits proliferation and enhances apoptosis of nephroblastoma cells by regulating the miR-675/TGFBI axis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(11):3800–6. DOI: 10.26355/eurrev\_202206\_28947
  60. Zhao X.S., Tao N., Zhang C. et al. Long noncoding RNA MIAT acts as an oncogene in Wilms' tumor through regulation of DGCR8. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2019;23(23):10257–63. DOI: 10.26355/eurrev\_201912\_19663
  61. Liu H., Zhang M., Zhang T. et al. Identification of a ferroptosis-related lncRNA signature with prognosis for Wilms tumor. *Transl Pediatr* 2021;10(10):2418–31. DOI: 10.21037/tp-21-211
  62. Yang L.L., Cao G.H., Liu Y.J., Liu C.H. Effect of LncRNA HOTAIR on the proliferation, apoptosis and drug resistance of Wilms tumor cells through Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2021;43(7):769–74. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20191227-00846
  63. Teng G.Y., Wang Y.J., Geng M., Jiang Z.P. LncRNA MEG3 inhibits the growth, invasion and migration of Wilms' tumor via Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(19):9899–907. DOI: 10.26355/eurrev\_202010\_23200
  64. Li P., Zhang K., Tang S., Tang W. Knockdown of lncRNA HAGLROS inhibits metastasis and promotes apoptosis in nephroblastoma cells by inhibition of autophagy. *Bioengineered* 2022;13(3):7552–62. DOI: 10.1080/21655979.2021.2023984
  65. Zheng H., Li B.H., Liu C. et al. Comprehensive analysis of lncRNA-mediated ceRNA crosstalk and identification of prognostic biomarkers in Wilms' tumor. *Biomed Res Int* 2020;2020:4951692. DOI: 10.1155/2020/4951692
  66. Liu C.L., Wang W.H., Sun Y.L. et al. MiR-144-3p inhibits the proliferation and metastasis of pediatric Wilms' tumor cells by regulation Girdin. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2018;22(22):7671–8. DOI: 10.26355/eurrev\_201811\_16384
  67. Chen W., Zhuang J., Gong L. et al. Investigating the dysfunctional pathogenesis of Wilms' tumor through a multidimensional integration strategy. *Ann Transl Med* 2019;7(7):136. DOI: 10.21037/atm.2019.03.37
  68. Ludwig N., Werner T.V., Backes C. et al. Combining miRNA and mRNA expression profiles in Wilms tumor subtypes. *Int J Mol Sci* 2016;17(4):475. DOI: 10.3390/ijms17040475
  69. Senanayake U., Das S., Vésely P. et al. miR-192, miR-194, miR-215, miR-200c and miR-141 are downregulated and their common target ACVR2B is strongly expressed in renal childhood neoplasms. *Carcinogenesis* 2012;33(5):1014–21. DOI: 10.1093/carcin/bgs126
  70. Drake K.M., Ruteshouser E.C., Natrajan R. et al. Loss of heterozygosity at 2q37 in sporadic Wilms' tumor: putative role for miR-562. *Clin Cancer Res* 2009;15(19):5985–92.
  71. Yu Q., Zheng B., Ji X. et al. miR-378c suppress Wilms tumor development via negatively regulating CAMKK2. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)* 2021;53(6):739–47. DOI: 10.1093/abbs/gmab047
  72. Gong Y., Zou B., Chen J. et al. Potential five-microRNA signature model for the prediction of prognosis in patients with Wilms tumor. *Med Sci Monit* 2019;25:5435–44. DOI: 10.12659/MSM.916230

**ORCID автора / ORCID of author**

Р.Н. Мустафин / R.N. Mustafin: <https://orcid.org/0000-0002-4091-382X>

**Конфликт интересов.** Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The author declares no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Funding.** The work was performed without external funding.

**Статья поступила:** 08.09.2022. **Принята к публикации:** 25.12.2022.

**Article submitted:** 08.09.2022. **Accepted for publication:** 25.12.2022.