

Molekulární biologie karcinomu ledviny

Magdalena Čížková

Laboratoř experimentální medicíny, UP Olomouc

Karcinom ledviny je soubor různých typů nádorů vycházejících z jednotlivých buněčných populací ledvininného parenchymu. Každou podskupinu charakterizují specifické genetické změny, které často nacházíme jak ve vrozených, tak i ve sporadických formách onemocnění. Zde je uveden přehled obvykle popisovaných aberací. Dále se článek zaměřuje na prognostické a prediktivní znaky vývoje choroby a na možnosti minimálně invazivních screeningových metod využívajících vzorky krve a moči.

Klíčová slova: karcinom ledviny, genetické změny, prognóza, predikce.

Molecular biology of renal cancer

Renal cancer comprises a set of distinct subtypes arising from cell populations of the renal parenchyma. Each of these cancer subtypes bears characteristic genetic changes that are observed in both familial and sporadic cases. This article provides an overview of the genetic alterations described in the literature. It also deals with the prognostic and predictive markers and the options for minimally invasive screening methods using blood and urine samples.

Key words: renal cancer, genetic alterations, prognosis, prediction.

Onkologie 2009; 3(2): 99–100

S přihlédnutím k tomu, že karcinom ledviny není jednotná skupina, ale soubor různých typů nádorů vycházejících z jednotlivých buněčných populací ledvininného parenchymu, jsou i změny na molekulární úrovni odlišné u těchto nádorových podskupin. Podobně jako u dalších karcinomů může i zde docházet k rozvoji nádorů *sporadicky*, nebo na podkladě *vrozených* genetických změn, které se popisují asi ve 4 % případů a zahrnují syndrom von Hippel-Lindau, hereditární papilární karcinom, Birt-Hogg-Dubé syndrom a hereditární leiomyomatózu s renálním karcinomem (18). Tyto dvě kategorie – hereditární a sporadické tumory – se částečně překrývají a umožňují tak rozpoznat genetické podklady karcinogeneze náhodně vzniklých nádorů na základě znalosti familiární formy stejné histologické povahy (19).

Genetické změny u karcinomu ledviny

Nejpočetnějším typem mezi zhoubnými tumory ledvin je *světlobuněčný karcinom*, který vychází z epitelu proximálního tubulu nefronu a zahrnuje až 80 % všech případů renálního karcinomu (11). Na chromozomální úrovni je zde nejčastěji se vyskytující změnou delece krátkého ramene chromozomu 3p pozorovaná až v 90 % případů (12, 16), jež na genové úrovni znamená ztrátu genu tumorového supresoru von Hippel-Lindau (VHL). Inaktivace tohoto genu lokalizovaného na 3p25 je pojítkem mezi sporadickou a familiární formou nádoru u von Hippel-Lindauovy choroby (14, 25) a zasahuje do kontroly buněčného cyklu, genových regulací

a mezibuněčných interakcí (18). Druhá obvykle pozorovaná chromozomální změna u světlobuněčných karcinomů se týká dlouhého ramene chromozomu 5 a často se manifestuje v podobě trizomie nebo částečné trizomie při zmnožení 5q u nebalancovaných translokací – frekventně t(3;5) (16), popisují se též ztráty DNA v mnoha dalších lokalizacích genomu, u ramen 1p, 8p, 9p, 14q se asociují s vyšším gradingem nádoru a kratším přežitím nemocných (16, 26).

Jedním přímým důsledkem ztráty VHL je porušení degradace transkripčního faktoru HIF- α , jehož klíčová funkce spočívá v odpovědi buňky na hypoxii, ovlivnění růstu nádoru samotného a angiogeneze (14, 20). Inaktivace VHL vede též k upregulaci cílové molekuly pro rapamycin (mTOR; mammalian target of rapamycin) a navazujících signálních drah, což opět působí pozitivně na proliferaci, buněčné přežívání a neovaskularizaci tumoru (23).

Papilární karcinom ledviny je druhou nejpočetnější jednotkou – čítající asi 5–10 % renálních zhoubných novotvarů (11) – a zahrnuje dvě podskupiny tumorů: typ I a z něj pravděpodobně vycházející typ II, u kterého se popisují rozsáhlejší změny DNA (10) a rychlejší progresi nemoci (13, 31). V porovnání se světlobuněčnými nádory se na základě statistických analýz jeví přežití u papilárních nádorů lepší (31). Studium genetických alterací prokázalo rozsáhlé přestavby v genomu, u sporadických tumorů se objevují polyzomie a zmnožení částí chromozomů, nejvíce se popisují v případech 7 a 17, ale i ztráty – pohlavních chromozomů, 6q, 1p (13, 18).

U nádorů vzniklých na základě vrozených poruch DNA se nacházejí aktivující mutace protoonkogenu c-MET na 7q31 (8) spolu s trizomií 7 podobně jako u sporadických forem. Tím dochází ke zvýraznění účinků proteinu MET, který se svou tyrozin kinázovou aktivitou účastní regulace buněčného dělení a diferenciace, zvyšuje buněčnou motilitu a podporuje neovaskularizaci (18).

Z dalších druhů zhoubných nádorů ledviny se *karcinom z chromofobních buněk* vyskytuje asi v 2–5 % (11) a na molekulární úrovni se u něj nacházejí rozsáhlé ztráty genetického materiálu zahrnující chromozomy 1, 2, 6, 10, 13, 17 a 21 (3, 27). Vzácný (0,4–2,6 %), ale v biologickém chování vysoce agresivní *karcinom z buněk sběrných kanálků* mívá popisovanu monozomii chromozomů 1, 6, 14, 15 a 22 i částečné ztráty DNA z p a q ramen některých chromozomů (1), delece v oblasti 1q32.1 – 32.2 se nachází téměř v 70 % případů (28). U *sarkomatoidního karcinomu* ledviny se jedná o nádor s rozsáhlými a nehomogenními přestavbami DNA (3), který je některými považován za vysoce dediferencovanou formu ostatních renálních karcinomů (6) objevující se asi v 5 % případů (11). Jedná se o rychle proliferující, lokálně invazivní a často metastazující tumor se špatnou prognózou pro svůj silně maligní potenciál (4).

Markery ve vztahu k prognóze a predikci

Vedle již zmíněných genetických změn charakterizujících jednotlivé typy karcinomu ledviny se stále hledají i genetické/molekulární markery,

kteří by pomohly nemocné rozdělit do skupin na základě prognózy. Sem můžeme zahrnout znaky popisované ve vztahu k již jmenovaným alteracím DNA, ale i markery studované též u dalších maligních onemocnění. S alterací VHL genu a nárůstem hladiny proteinu HIF-1 α souvisí signifikantně zvýšená exprese vaskulárního endotelového růstového faktoru (VEGF) asociovaná s vyšší agresivitou nádorů a špatnou prognózou onemocnění (23). Naopak prediktivní roli může mít zvýšená exprese karboanhydrázy 9 (CAIX), která se ukazuje být ve vztahu k lepší odpovědi na interleukin 2 (2). V signální dráze mTOR jsou zahrnuté další významné proteiny ovlivňující vývoj onemocnění. Patří sem cíl mTOR – ribozomální protein 6 (pS6), jehož zvýšená exprese koreluje s odpovědí na léčbu temsirolimem (23). Delece fosfatázy PTEN, nadřazené mTOR v signální kaskádě, je negativním prognostickým ukazatelem předpovídajícím kratší přežití nemocných, naopak u pAkt, též nadřazené mTOR, se při statistických analýzách objevuje rozdílný účinek na vývoj nemoci s ohledem na lokalizaci proteinu v buňce (23).

V současné době se studuje celá řada znaků a jejich možný vliv na vývoj onemocnění, zde zmíníme některé z nich. Zvýšená exprese p53, významného nádorového markeru u mnoha solidních tumorů, není u karcinomu ledviny častá, nejvíce bývá popisována u papilární formy a je ve vztahu k horší prognóze (5). Zvýšená exprese Ki-67 se též projevuje jako negativní prognostický znak (7). Částečně ochranný vliv by mohla mít exprese receptoru pro cytokiny indukované interferonem CXCR3, mezi jehož předpokládané funkce patří omezení angiogeneze a podpora buněčné imunity (5). Tkáňové metaloproteinázy 2 a 9 (MMP-2, MMP-9) usnadňují růst a metastazování tumoru narušením bazálních membrán a extracelulární matrix, jejich zvýšená exprese, především aktivované formy MMP-2, koreluje s vyšší agresivitou tumoru s ohledem na místní růst v podobě T i celkové přežití (15, 29). Negativní vztah k vývoji onemocnění mají podle statistických analýz i vimentin, fascin, survivin, protein vázající mRNA inzulinu podobného růstového faktoru (IMP-3) a CXCR4 (5, 21, 32).

Možnosti hodnocení a screeningu ze vzorků krve a moči

Kromě markerů sledovaných v nádorové tkáni samotné se snaha obrací i k hledání zástupných znaků v séru nebo moči, které by umožnily stanovit diagnózu nebo předpovědět průběh choroby pomocí minimálně invazivních metod. V současné době se studují zvýšené hladiny CAIX mRNA v krevních vzorcích pacientů se světlobuněčným

karcinomem ledviny (9) a dále zvýšené hladiny VEGF (17), které se obojí statisticky pojí s negativními znaky a kratším přežitím. Sérový amyloid A (SAA) koreluje s rozvojem vzdálených metastáz (24). Výsledky ze vzorků moči zatím nepřinášejí příliš povzbuzivé závěry, podle některých prací by jako screeningový marker mohl sloužit protein nazývaný urinary nuclear matrix protein 22 (NMP 22) (22) nebo vyšetření cDNA proteinu vázajícího mastné kyseliny (FABP) z preoperačních vzorků moči (30). Hledání nádorových znaků ve vzorcích ze séra a moči je v začátcích, ale nepochybně se bude rozvíjet dále se snahou zahrnout výsledky studií do klinické praxe.

Literatura

1. Antonelli A, Portesi E, Cozzoli A, et al. The collecting duct carcinoma of the kidney: a cytogenetical study. *Eur Urol*. 2003; 43(6): 680–685.
2. Atkins M, Regan M, McDermott D, et al. Carbonic anhydrase IX expression predicts outcome of interleukin 2 therapy for renal cancer. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(10): 3714–3721.
3. Brunelli M, Gobbo S, Cossu-Rocca P, et al. Chromosomal gains in the sarcomatoid transformation of chromophobe renal cell carcinoma. *Mod Pathol*. 2007; 20(3): 303–309.
4. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol*. 2004; 28(4): 435–441.
5. Crispen PL, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED. Predicting disease progression after nephrectomy for localized renal cell carcinoma: the utility of prognostic models and molecular biomarkers. *Cancer*. 2008; 113(3): 450–460.
6. Delahunt B. Sarcomatoid renal carcinoma: the final common differentiation pathway of renal epithelial malignancies. *Pathology*. 1999; 31(3): 185–190.
7. Dudderidge TJ, Stoeber K, Loddio M, et al. Mcm2, Geminin, and Ki67 define proliferative state and are prognostic markers in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2005; 11(7): 2510–2517.
8. Fischer J, Palmedo G, von Knobloch R, et al. Duplication and overexpression of the mutant allele of the MET proto-oncogene in multiple hereditary papillary renal cell tumours. *Oncogene*. 1998; 17(6): 733–739.
9. Gilbert SM, Whitson JM, Mansukhani M, et al. Detection of carbonic anhydrase-9 gene expression in peripheral blood cells predicts risk of disease recurrence in patients with renal cortical tumors. *Urology*. 2006; 67(5): 942–945.
10. Gunawan B, von Heydebreck A, Fritsch T, et al. Cytogenetic and morphologic typing of 58 papillary renal cell carcinomas: evidence for a cytogenetic evolution of type 2 from type 1 tumors. *Cancer Res*. 2003; 63(19): 6200–6205.
11. Hora M. Nádory ledviny. *Urologie pro praxi* 2005; 1: 28–30.
12. Hughson MD, Dickman K, Bigler SA, Meloni AM, Sandberg AA. Clear-cell and papillary carcinoma of the kidney: an analysis of chromosome 3, 7, and 17 abnormalities by microsatellite amplification, cytogenetics, and fluorescence in situ hybridization. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998; 106(2): 93–104.
13. Jiang F, Richter J, Schraml P, et al. Chromosomal imbalances in papillary renal cell carcinoma: genetic differences between histological subtypes. *Am J Pathol*. 1998; 153(5): 1467–1473.
14. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor protein and clear cell renal carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(2 Pt 2): 680s–684s.
15. Kallakury BV, Karikhalli S, Haholu A, Sheehan CE, Azumi N, Ross JS. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2001; 7(10): 3113–3119.
16. Kardaš I, Mrózek K, Babinska M, et al. Cytogenetic and molecular findings in 75 clear cell renal cell carcinomas. *Oncol Rep*. 2005; 13(5): 949–956.
17. Klatte T, Böhm M, Nelius T, Filleur S, Reiher F, Allhoff EP. Evaluation of peri-operative peripheral and renal venous levels of pro- and anti-angiogenic factors and their relevance in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2007; 100(1): 209–214.
18. Lim DL, Ko R, Pautler SE. Current understanding of the molecular mechanisms of kidney cancer: a primer for urologists. *Can Urol Assoc J*. 2007; 1(2 Suppl): S13–S20.
19. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*. 2004; 10: 6282S–6289S.
20. Mandriota SJ, Turner KJ, Davies DR, et al. HIF activation identifies early lesions in VHL kidneys: evidence for site-specific tumor suppressor function in the nephron. *Cancer Cell*. 2002; 1(5): 459–468.
21. Moch H, Schraml P, Bubendorf L, et al. High-throughput tissue microarray analysis to evaluate genes uncovered by cDNA microarray screening in renal cell carcinoma. *Am J Pathol*. 1999; 154(4): 981–986.
22. Ozer G, Altinel M, Kocak B, Yazicioglu A, Gonenc F. Value of urinary NMP-22 in patients with renal cell carcinoma. *Urology*. 2002; 60(4): 593–597.
23. Pantuck AJ, Seligson DB, Klatte T, et al. Prognostic relevance of the mTOR pathway in renal cell carcinoma: implications for molecular patient selection for targeted therapy. *Cancer*. 2007; 109(11): 2257–2267.
24. Ramankulov A, Lein M, Johannsen M, et al. Serum amyloid A as indicator of distant metastases but not as early tumor marker in patients with renal cell carcinoma. *Cancer Lett*. 2008; 269(1): 85–92.
25. Schraml P, Struckmann K, Hatz F, et al. VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol*. 2002; 196(2): 186–193.
26. Schullerus D, Herbers J, Chudek J, Kanamaru H, Kovacs G. Loss of heterozygosity at chromosomes 8p, 9p, and 14q is associated with stage and grade of non-papillary renal cell carcinomas. *J Pathol*. 1997; 183(2): 151–155.
27. Schwerdtle RF, Störkel S, Neuhaus C, et al. Allelic losses at chromosomes 1p, 2p, 6p, 10p, 13q, 17p, and 21q significantly correlate with the chromophobe subtype of renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 1996; 56(13): 2927–2930.
28. Steiner G, Cairns P, Polascik TJ, et al. High-density mapping of chromosomal arm 1q in renal collecting duct carcinoma: region of minimal deletion at 1q32.1–32.2. *Cancer Res*. 1996; 56(21): 5044–5046.
29. Takahashi M, Oka N, Naroda T, et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinases-2 activation ratio in renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2002; 9(10): 531–538.
30. Teratani T, Domoto T, Kuriki K, et al. Detection of transcript for brain-type fatty Acid-binding protein in tumor and urine of patients with renal cell carcinoma. *Urology*. 2007; 69(2): 236–240.
31. Waldert M, Haitel A, Marberger M, et al. Comparison of type I and II papillary renal cell carcinoma (RCC) and clear cell RCC. *BJU Int*. 2008; 102(10): 1381–1384.
32. Zigeuner R, Droschl N, Tauber P, Langner C. Biologic significance of fascin expression in clear cell renal cell carcinoma: systematic analysis of primary and metastatic tumor tissues using a tissue microarray technique. *Urology*. 2006; 68(3): 518–522.

MUDr. Magdalena Čížková

Laboratoř experimentální medicíny, UP Olomouc
Puškinova 6, 775 20 Olomouc
magdacizkova@gmail.com