

Л.В. Спирина^{1,2}, З.А. Юрмазов¹, Е.А. Усынин¹, И.В. Кондакова¹

Экспрессия и содержание VHL в ткани рака почки, связь с клиничко-морфологическими параметрами заболевания и транскрипционными и ростовыми факторами

¹ НИИ онкологии Томского НИМЦ

² Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

Введение. Гиперэкспрессия фактора HIF на фоне недостатка VHL является ключевым событием, связанным с манифестом и прогрессией светлоклеточного почечноклеточного рака. Однако значение данного показателя для развития заболевания и формирования ответа на таргетную терапию до конца неясно. Цель исследования заключалась в изучении связи экспрессии и содержания VHL в ткани рака почки с клиничко-морфологическими параметрами и уровнем мРНК транскрипционных факторов NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1, HIF-2, ростового фактора VEGF и CAIX.

Материалы и методы. В исследование включено 39 пациентов с почечно-клеточным раком. Локализованная форма заболевания (T1–2N0M0) диагностирована у 20 больных, 19 пациентов имели диссеминированный процесс (T1–3N0–1M1). Материалом исследования являлась нормальная и опухолевая ткань, полученная при выполнении хирургического этапа лечения. Экспрессия VHL определялась методом ПЦР в реальном времени. Содержание белка pVHL оценивали с помощью метода Вестерн Блоттинг.

Результаты. В результате проведенного исследования отмечено, что рост уровня мРНК VHL в ткани опухоли совместно с количественным снижением соответствующего белка был связан с увеличением размера опухоли. Распространенность заболевания и развитие отдаленных метастазов были ассоциированы с ростом как мРНК, так и содержанием белка VHL в трансформированной опухолевой ткани. Отмечено наличие отрицательной корреляции между уровнем мРНК VHL, содержанием соответствующего белка и положительная ассоциация с экспрессией гена NF-κB p65. Содержание VHL в опухоли было ассоциировано с падением уровня мРНК NF-κB p50, NF-κB p65 и VEGF.

Обсуждение. Повышение экспрессии гена VHL и содержания соответствующего белка в ткани опухоли способствовало росту мРНК транскрипционных факторов, в частности NF-κB, что, в свою очередь, сопровождалось прогрессией опухоли. Увеличение содержания белка VHL в опухолевой ткани приводило к снижению уровня мРНК транскрипционных и ростовых факторов, что, вероятно, связано с их инактивацией, в том числе и за счет протеасомного расщепления. Эти взаимодействия, на наш взгляд, являются важными этапами в онкогенезе рака почки.

Заключение. Увеличение экспрессии гена VHL и содержания белка pVHL имеет решающее значение в развитии заболевания, формировании отдаленных метастазов за счет активации транскрипционных, ростовых факторов.

Ключевые слова: VHL, pVHL, светлоклеточный рак почки, транскрипционные и ростовые факторы

L.V. Spirina^{1,2}, Z.A. Yurmazov¹, E.A. Usynin¹, I.V. Kondakova¹

Expression and content of VHL in kidney cancer tissue, relationship with clinical and morphological parameters of the disease, expression of transcriptional and growth factors

¹ Cancer Research Institute, TNRC, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Introduction. The molecular picture of the HIF overexpression with VHL deficiency is a key event associated with the manifestation and progression of clear cell renal cell carcinoma. However, this indicator's significance for the development of the disease and the formation of a response to targeted therapy is not clear. The study aimed to study the relationship between the expression and content of VHL in kidney cancer tissue with clinical, morphological parameters, mRNA level NF-κB p65, NF-κB p50, HIF-1, HIF-2, VEGF, and CAIX.

Material and methods. The study included 39 patients with renal cell carcinoma. The disease's localized form (T1–2N0M0) was diagnosed in 20 patients; 19 patients had a disseminated process (T1–3N0–1M1). The study's material was normal, and tumor tissue was obtained during the surgical stage of treatment. VHL expression was determined by real-time PCR. The pVHL protein content was estimated using the Western Blotting method.

Results. As a result of the study, it was noted that an increase in the VHL expression, together with a decrease in its protein level, was associated with an increase in tumor size. The prevalence of the disease was accompanied by an increase in both mRNA and VHL content in cancers. There was a negative correlation between the level of VHL expression, the content of the corresponding protein, and a positive association with the expression of NF-κB p65. VHL content in cancers was associated with decreased expression of NF-κB p50, NF-κB p65, and VEGF.

Discussion. An increase in VHL expression and protein's content in tumor tissue promoted the growth of mRNA of transcription factors, in particular NF-κB, which is accompanied by tumor spread. An increase in the VHL protein content led to the suppression of the mRNA level of transcriptional and growth factors, which is probably associated with their inactivation, including through proteasome cleavage, and is an important stage in oncogenesis.

Conclusion. An increase in the expression of the VHL gene and the content of the pVHL protein is of decisive importance in the development of the disease, the formation of distant metastases due to the activation of transcriptional and growth factors.

Key words: clear cell kidney cancer, VHL, pVHL, transcriptional and growth factors