

DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-151-157

# Молекулярная биология нефробластомы в контексте развития почечной ткани

И.А. Кисляк, А.Е. Друй

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

В данной работе представлен обзор литературы по молекулярной биологии нефробластомы. Рассмотрены белок-кодирующие гены, мутации в которых наиболее часто приводят к развитию опухоли Вильмса. Проанализирована роль этих генов как в нормальном формировании почечной ткани, так и при патологии. Особое внимание уделено развитию почек в эмбриональном периоде и тому, как те или иные мутации в ключевых генах могут нарушать нормальное формирование ткани почки, приводя к возникновению нефробластомы.

**Ключевые слова:** нефробластома, опухоль Вильмса, развитие почек, *WT1*, *CTNNB*,  $\beta$ -катенин, *WTX*, *TP53*, *MYCN*, *FBXW7*, *CTR9*, *MLL1*, *SIX1*, *SIX2*, *WNT4*, *YAP/TAZ*

Кисляк И.А. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии 2023; 22 (4): 151–7.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-151-157

## Molecular biology of nephroblastoma in the context of kidney development

I.A. Kislyak, A.E. Drui

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

This paper presents a literature review of nephroblastoma molecular biology. In this article, we explored protein-coding genes in which mutations are the most common cause of Wilms' tumor. We analyzed the role of these genes both in normal renal development and in Wilms' tumorigenesis. Our special attention was focused on the embryonic development of the kidneys and how mutations in certain genes can disrupt normal nephrogenesis leading to the emergence of nephroblastoma.

**Key words:** *nephroblastoma*, *Wilms' tumor*, *kidney development*, *WT1*, *CTNNB*,  $\beta$ -catenin, *WTX*, *TP53*, *MYCN*, *FBXW7*, *CTR9*, *MLL1*, *SIX1*, *SIX2*, *WNT4*, *YAP/TAZ*

Kislyak I.A., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology 2023; 22 (4): 151–7.  
DOI: 10.24287/1726-1708-2023-22-4-151-157

**Н**ефробластома (опухоль Вильмса) является весьма распространенным онкологическим заболеванием у детей, уступая по частоте лишь гемобластомам и опухолям нервной системы, и встречается у 4% больных до 14 лет [1].

Развитие опухоли Вильмса тесно связано с эмбриональным гистогенезом почечной ткани. В регуляцию процесса формирования нефронов вовлечено большое количество генов, aberrации которых блокируют нормальное созревание почечной паренхимы, способствуют персистенции эмбриональных структур и развитию нефробластомы. Этим определяется морфологическое сходство незрелой ткани почки, в которой окончательная архитектура ткани еще не сформировалась, нефрогенных остатков и опухолевой бластомы [2]. В данном обзоре рассмотрены основные гены, мутации в которых приводят к развитию нефробластомы, и связь этих мутаций с нарушением нормального развития почечной ткани.

### Формирование ткани почки

Окончательная почка (метанефрос), начинающая функционировать у плода со второй половины

эмбриогенеза вместо первичной почки (мезонефроса), развивается из нефрогенной ткани, являющейся несегментированной мезодермой каудальной части зародыша [3]. Несегментированная мезодерма дает начало 3 типам клеток: 1) эпителиоцитам мезонефрального (вольфового) протока; 2) *SIX2*-положительным (мезенхимальным) клеткам, из которых сформируется каналец нефрона; 3) *FOXD1*-положительным клеткам, которые дадут начало стромальным клеткам. Развитие нефронов начинается, когда мезонефральный проток формирует ответвление, контактирующее с метанефральной мезенхимой – *SIX2*-положительными клетками, из которых разовьются почечные канальцы. При контакте с клетками протока мезенхимальные клетки оседают на конце последнего, после чего претерпевают мезенхимально-эпителиальный переход (MET) и образуют почечную везикулу, которая, претерпев ряд последовательных морфологических модификаций, сливается одним концом с протоком, а другим концом образует капсулу Шумлянско-Боумана. В процессе развития в человеческой почке появится ~1 млн нефронов [2].

© 2023 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 01.03.2023  
Принята к печати 03.04.2023

### Контактная информация:

Друй Александр Евгеньевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией молекулярной онкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России  
Адрес: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1  
E-mail: dr-drui@yandex.ru

© 2023 by «D. Rogachev NMRCPOI»

Received 01.03.2023  
Accepted 03.04.2023

### Correspondence:

Alexander E. Drui, Cand. Med. Sci., Head of the Laboratory of Molecular Oncology at the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation  
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia  
E-mail: dr-drui@yandex.ru

### Генный контроль развития нефронов и опухоль Вильмса

Как было сказано ранее, для образования почечных канальцев необходим процесс MET клеток метанефральной мезенхимы. Каким образом индуцируется данный процесс?

Клетки метанефральной мезенхимы, являющиеся SIX2-положительными, получают паракринный сигнал гликопротеина WNT9b, что приводит к накоплению в них  $\beta$ -катенина, который участвует в 2 вариантах клеточного развития: в одном случае клетки подвергаются MET и становятся эпителиальными, в другом – пролиферируют и поддерживают свою популяцию. Это достигается активацией  $\beta$ -катенином различных транскрипционных программ. Возможно также, что для процесса дифференцировки в эпителиоциты необходима структурная роль  $\beta$ -катенина, так как он необходим для образования межклеточных адгезионных контактов с помощью кадгеринов. Но каким образом происходит выбор в сторону дифференцировки в эпителиальные клетки, если  $\beta$ -катенин способен стимулировать оба варианта развития?

Ответ заключается в том, что мезенхимальные клетки окружены стромой, клетки которой экспрессируют протокадгерин FAT4. В мезенхимальных клетках, связывающих на своей поверхности FAT4 стромальных клеток, активируется сигнальный путь Hippo. Это приводит к фосфорилированию белка YAP/TAZ и его деградации в протеасомах, в результате чего не активируется транскрипция определенных целевых генов. В такой ситуации, когда транскрипция целевых генов *Yap/Taz* неактивна,  $\beta$ -катенин направляет мезенхимальные клетки в сторону дифференцировки, что в итоге приводит к формированию почечных канальцев.

Но мезенхимальные клетки занимают определенный объем, и те клетки, которые расположены в глубине, не имеют контактов со стромальными клетками. По этой причине в таких клетках не активируется путь Hippo, в результате YAP/TAZ проникает в ядро и активирует транскрипцию своих целевых генов. Это приводит к тому, что  $\beta$ -катенин заставляет мезенхимальные клетки пролиферировать. Следствием этого является то, что дифференцировка клеток осуществляется по периферии, что и приводит к формированию канальца.

Однако влияние  $\beta$ -катенина на эволюцию клеток в отсутствие YAP/TAZ в ядре – лишь первый шаг на пути дифференцировки. Для дальнейшей регуляции дифференцировки мезенхимальных клеток необходим белок WT1. Молекулы WT1 напрямую регулируют экспрессию гена *WNT4*, модифицируя гистоны H3 его локуса. Активация молекулой WNT4

своего рецептора запускает WNT/ $\beta$ -катениновый путь, что в данном случае окончательно направляет клетки в сторону дифференцировки в эпителиоциты почечных канальцев. В мезенхимальных клетках развивающейся почки WT1 удерживает локус *WNT4* в активном состоянии, в то время как, например, в сердце экспрессия *WNT4* подавлена. Мутации гена *WT1* могут объяснить, почему в опухоли Вильмса нарушена дифференцировка ткани: снижение количества активирующего транскрипционного фактора WT1 приводит к недостаточности белков WNT4, что тормозит MET и образование почечных канальцев.

Есть еще один фактор, способствующий пролиферации мезенхимальных клеток, – белок N-Мус. В норме в развивающейся почке активность N-Мус большая, что связано с высокой экспрессией гена *MYCN* (за счет активирующего влияния факторов транскрипции SIX1 и SIX2) и тем фактом, что фосфатаза EYA1 дефосфорилирует N-Мус по положению Thr58, тем самым не давая белку быть разрушенным. N-Мус является митогеном и стимулирует пролиферацию мезенхимальных клеток. Все описанные события изображены на рисунке.

Рассмотрим гены и их продукты, участвующие в регуляции формирования ткани почки, а также некоторые другие гены, мутации которых обнаруживаются в нефробластомах.

### Ген *WT1* и белок WT1

Первым обнаруженным геном, ассоциированным с нефробластомой, был *WT1*. Этот ген участвует в развитии мочеполовой системы (наиболее выраженная экспрессия наблюдается в эндометрии, яичках, яичниках, селезенке и почках) и обнаруживается в ~12% опухолей Вильмса. Он располагается в локусе 11p13, имеет длину 47 765 пар нуклеотидов (п. н.) и содержит 12 экзонов [4]. Однако канонический транскрипт (NM\_024426.6) состоит из 10 экзонов.

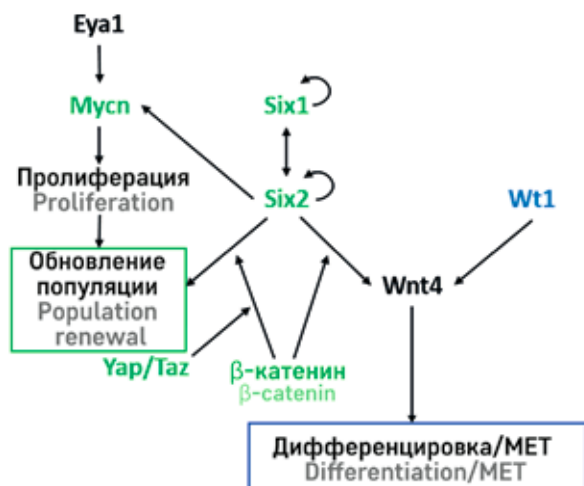
Белок WT1 представляет собой транскрипционный фактор, в настоящий момент известно 6 его изоформ, образующихся в клетке путем альтернативного сплайсинга: изоформа D (состоит из 522 аминокислотных остатков), изоформа A (502 аминокислотных остатка), изоформа B (519 аминокислотных остатков), изоформа E (302 аминокислотных остатка), изоформа F (288 аминокислотных остатков) и изоформа G (126 аминокислотных остатков). Область, прилегающая к C-концу белка, содержит 4 повторяющихся элемента супервторичной структуры – «цинковые пальцы», кодируемые экзонами 7–10 и участвующие в связывании ДНК. Область, прилегающая к N-концу, содержит богатый пролином и глутамином участок [5].

**Рисунок**

Изменения генной регуляции развития нефронов в клетках нефробластомы  
 SIX2-положительные клетки метанефральной мезенхимы способны как обновлять свою популяцию, так и дифференцироваться в эпителиальные клетки путем MET. Оба процесса регулирует  $\beta$ -катенин, однако в нефробластомах повышено количество YAP/TAZ, что смещает равновесие в сторону пролиферации, которой способствует также повышенный уровень экспрессии гена *MYCN*. Экспрессия *MYCN* зависит от *EYA1* и *SIX2*, уровень последнего определяется *SIX1*. Экспрессия гена белка *WT1*, необходимого для окончательной дифференцировки мезенхимальных клеток в эпителиальные, снижена в опухоли Вильмса. Зеленым цветом выделены белки, гены которых гиперэкспрессируются в нефробластомах, синим – которые обладают пониженной экспрессией

**Figure**

Alterations in gene regulation involved in nephron development in nephroblastoma cells  
 SIX2-positive cells of the metanephric mesenchyme have the ability to both self-renew their population and to differentiate into epithelial cells via mesenchymal-epithelial transition (MET). Both of these scenarios are regulated by  $\beta$ -catenin, however nephroblastoma cells have elevated YAP/TAZ levels, which shifts the balance toward proliferation that is also promoted by increased expression of *MYCN*. *MYCN* expression depends on the expression levels of *EYA1* and *SIX2* and the expression of the latter is influenced by *SIX1*. The Expression of the *WT1* protein gene, which is essential for the terminal differentiation of mesenchymal cells into epithelial cells, is reduced in Wilms' tumors. Upregulated proteins in nephroblastoma cells are marked in green, downregulated proteins are shown in blue

**Ген *CTNNB1* и белок катенин- $\beta 1$  ( $\beta$ -катенин)**

Ген располагается в локусе 3p22.1, имеет длину 41 024 п. н. и содержит 19 экзонов [6]. Экспрессия гена выражена во всех тканях организма. Мутации обнаруживаются в ~15% опухолей Вильмса, часто сочетанно с мутациями гена *WT1* [2]. Ген *CTNNB1* кодирует белок катенин- $\beta 1$ , функционирующий как минимум в 2 различных ипостасях.

Первая функция катенина- $\beta 1$  заключается в участии в межклеточной адгезии посредством кадгеринов, при этом катенин- $\beta 1$  вместе с рядом других белков обеспечивает связь между актиновым цитоскелетом и молекулой кадгерина, встроенной в мембрану клетки [7]. Являясь структурным компонентом адгезионного комплекса,  $\beta$ -катенин участвует в MET, который наблюдается, например, при формировании почечных канальцев в эмбриогенезе.

Другая важная функция катенина- $\beta 1$  заключается в его участии в сигнальном пути WNT, который относится к семейству сигнальных путей, основанных на регулируемом протеолизе латентных белков-регуляторов генов. Молекулы WNT являются сигнальными белками, служащими локальными медиаторами и морфогенами и контролирующими разнообразные аспекты развития у всех исследованных животных. У человека обнаружено 19 различных вариантов лигандов WNT [7]. Без сигнала WNT цитоплазматический  $\beta$ -катенин подвергается деградации, в результате гены-мишени не экспрессируются. Когда происходит взаимодействие WNT со своим рецептором (Frizzled),  $\beta$ -катенин не разрушается и активирует экспрессию целевых генов каскада WNT. Одним из них является ген *MYCN*, кодирующий митоген N-Мус. Таким образом, активация пути WNT/ $\beta$ -катенин способствует пролиферации клетки.

Стоит отметить, что лиганды WNT способны активировать как минимум 3 различных сигнальных пути: 1) выше рассмотренный WNT/ $\beta$ -катениновый путь, называемый также каноническим; 2) путь полярности, координирующий поляризацию клеток в плоскости развивающегося эпителия и зависящий от семейства GTPаз Rho; 3) WNT/ $\text{Ca}^{2+}$ -путь, стимулирующий повышение концентрации внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$ .

Известно значительное разнообразие вариантов в гене *CTNNB1*, однако для нефробластомы типична мутация, приводящая к делеции серина в положении 45 (Ser45del) в белке [8]. Эта мутация приводит к ядерному накоплению  $\beta$ -катенина, что способствует повышенной пролиферации клеток и (совместно с другими факторами) опухолевому перерождению. Мутация в гене  $\beta$ -катенина является поздним событием, так как она обнаруживается в опухолях Вильмса, но не в нефрогенных остатках.

**Ген *WTX* и белок *AMER1***

Ген *WTX* (также известный как *AMER1*) располагается в локусе Xq11.2, имеет длину 20 592 п. н. и содержит 2 экзона [9]. Экспрессия наиболее выражена в яичниках, пищеводе и почках. *WTX* инактивируется в ~18% опухолей Вильмса, однако мутации этого гена вряд ли могут быть инициирующим событием из-за гетерогенности мутаций в опухоли [2].

Белок *AMER1* способен связываться с  $\beta$ -катенином в комплексе с аксином и APC [10], способствуя его протеасомной деградации. Соответственно, при инактивирующих мутациях повышается внутриядерная концентрация  $\beta$ -катенина, что способствует повышенной пролиферативной активности клеток и может являться предвестником опухолевого перерождения при содружественном действии с другими

протоонкогенными факторами. Кроме того, AMER1 способен модулировать транскрипционную активность белка WT1.

#### Ген *TP53* и белок p53

Белок p53 является одним из важнейших белков-супрессоров опухолей. Почти во всех типах злокачественных опухолей мутирован либо сам ген *TP53*, либо гены других участников p53-пути. Удивительно поэтому, что мутации этого гена встречаются лишь в ~5% опухолей Вильмса, однако опухолевые клетки с мутациями в *TP53* больше всего подвержены анаплазии, что ухудшает прогноз заболевания [2]. Стоит отметить, что мутации в *WTX* играют роль в инактивации *TP53*, поскольку в опытах *in vitro* установлено, что *WTX* модулирует CBP/p300-опосредованное ацетилирование *TP53* и, следовательно, экспрессию.

Ген *TP53* располагается в локусе 17p13.1, имеет длину 19 070 п. н. и содержит 12 экзонов. Он экспрессируется во всех тканях организма [11]. Белок p53 является транскрипционным фактором. Он имеет четвертичную структуру из 4 одинаковых субъединиц, которые оплетают ДНК.

#### Ген *MYCN* и белок N-Мус

Ген *MYCN* располагается в локусе 2p24.3, имеет длину 6455 п. н. и содержит 3 экзона. Экспрессируется преимущественно в плаценте, яичниках, яичках, мозге, почках и желудке [12]. Этот ген кодирует митогенстимулирующий фактор транскрипции N-Мус [7]. Известно, что в опухолях Вильмса происходит сверхэкспрессия гена *MYCN* за счет увеличения копий гена и усиление функции N-Мус за счет мутации Pro44Leu [2]. N-Мус является мишенью для убиквитинирования и последующей деградации FBXW7, инактивирующие мутации гена которого встречаются в ~4% опухолей Вильмса.

#### Ген *FBXW7* и убиквитинпротеинлигаза

Ген *FBXW7* располагается в локусе 4q31.3, имеет длину 216 330 п. н. и содержит 18 экзонов [13]. Этот ген кодирует белки семейства F-box, которые являются 1 из 4 субъединиц убиквитинпротеинлигазы – 3-го компонента каскада убиквитинирования белков E3 [7].

Комплекс E3 нацелен на ряд ключевых протоонкогенных продуктов для их убиквитинирования и последующей протеасомной утилизации. В число мишеней E3 входят в том числе циклин E и N-Мус. Ген *FBXW7* достаточно часто повреждается в различных типах опухолей, причем наиболее часто происходят делеции последовательности гена, однако в опухолях Вильмса были обнаружены лишь точечные замены [14]. В любом случае мутации, приводящие

к снижению или полному исчезновению функции E3-лигазы, имеют важное значение в генезе нефробластомы.

#### Ген *CTR9* и белок CTR9

Ген *CTR9* располагается в локусе 11p15.4, имеет длину 28 501 п. н. и содержит 25 экзонов [15]. Экспрессируется повсеместно. Кодированный белок CTR9 является компонентом PAF1C (PAF1 Complex). Этот комплекс способен связываться с ДНК-зависимой РНК-полимеразой II и имеет широкий набор функций: ремоделирование нуклеосом, убиквитинирование, изменение стабильности генома, экспортирование РНК, транскрипция генов, модификация гистонов, изменение длины теломера [16].

PAF1C состоит из 6 белков (CTR9, LE01, PAF1, RTF1, CDC73, WDR61). Мутации в генах двух из них (*CTR9* и *CDC73*) ассоциированы с опухолью Вильмса и гиперпаратиреоидно-челюстным опухолевым синдромом соответственно, однако в редких случаях опухоль Вильмса ассоциирована с мутацией в гене *CDC73* [17].

PAF1C участвует в регуляции развития и поддержания плюрипотентности эмбриональных стволовых клеток, необходим для транскрипции генов белков *HOX* и *WNT* [18]. В настоящее время *CTR9* идентифицируется как ген наследственной предрасположенности к опухоли Вильмса [2].

#### Ген *MLLT1* и белок MLLT1 (ENL)

Ген *MLLT1* располагается в локусе 19p13.3, имеет длину 69 595 п. н. и содержит 15 экзонов [19]. Белок MLLT1 (ENL) является частью SEC (super elongation complex). Этот комплекс участвует в процессе транскрипции генов и помогает ДНК-зависимой РНК-полимеразе II перейти из стадии инициации транскрипции к стадии элонгации. Транскрипция, первоначально инициированная общими факторами транскрипции (TFII), в том числе TFIIIF, останавливается, когда TFIIIF вытесняется из связи с РНК-полимеразой II белком Gdown1. Однако затем Gdown1 вытесняется SEC, и транскрипция переходит в стадию элонгации [20].

SEC состоит из нескольких белков (у млекопитающих известно 3 различных варианта комплексов SEC: собственно SEC и 2 SEC-подобных комплекса – SEC-L2 и SEC-L3 [21]), из них MLLT1 (ENL), содержащий домен YEATS, способен связываться с ацетилированными и кротонилированными остатками аминокислоты лизин в гистоне H3K9. Связавшись с гистонном, SEC способен фосфорилировать РНК-полимеразу II за счет активности P-TEFb, тем самым активируя ее и способствуя элонгации транскрипции.

В опухолях Вильмса были обнаружены мутации (делеции и инсерции без сдвига рамки считывания)

в гене *MLLT1*, которые не приводят к нарушению взаимодействия белка *MLLT1* с гистонами, но повышают степень ассоциации *MLLT1* друг с другом. Это приводит к чрезмерной агрегации SEC, из-за чего происходит гиперфосфорилирование РНК-полимеразы II и, следовательно, увеличение интенсивности транскрипции генов [22]. SEC участвует в регуляции транскрипции генов, контролирующих рост и пролиферацию клеток, в том числе в эмбриональном развитии, таких как *HOX* и *MYC*, поэтому неудивительно, что мутации гена *MLLT1* встречаются в нефробластоме – эмбриональной опухоли почек [23].

### Гены *SIX1*, *SIX2* и опухоль Вильмса

Ген *SIX1* располагается в локусе 14q23.1, имеет длину 6069 п. н. и 2 экзона [24]. Ген *SIX2* располагается в локусе 2p21, имеет длину 4464 п. н. и также 2 экзона [25]. Функции генов *SIX1* и *SIX2* только начинают изучаться, и мы пока еще далеки от полного понимания роли этих генов в развитии и функционировании организма. Эти гены экспрессируются как во время эмбриогенеза, так и в постнатальном периоде, регулируя развитие и жизнедеятельность многих тканей, в том числе и тканей почек.

Оба белка *SIX1* и *SIX2* представляют собой транскрипционные факторы. В отличие от мышей, у которых *Six1* и *Six2* действуют на разные мишени и практически в разные моменты развития, у человека как мишени, так и время действия белков *SIX1* и *SIX2* сильно перекрываются. Это усложняет картину функционирования данных белков и производимых ими эффектов. Большинство генов-мишеней *SIX1* и *SIX2* неизвестно, однако есть данные, что их очень много. По оценкам, *SIX1* имеет 2130 мишеней, а *SIX2* – 4917, при этом 1918 мишеней являются общими. Известными мишенями являются следующие гены: *SIX1*, *SIX2*, *WT1*, *SALL1*, *OSR1*, *COL6A2*, *CDH7*, *FGF8*, *WNT4*. Активация транскрипции этих генов приводит к различным программам развития. Ими являются и пролиферация, и дифференцировка. Таким образом, гены семейства *SIX* выполняют многообразные функции в процессе нефрогенеза. Однако стоит отметить сложность взаимодействия генов *SIX1* и *SIX2* между собой. В отличие от мышей, у человека *SIX1* активирует транскрипцию не только своего гена *SIX1*, но и гена *SIX2*. То же касается и *SIX2*: он активирует транскрипцию обоих генов [26].

В опухолях Вильмса наблюдается не только сверхэкспрессия генов *SIX1* и *SIX2* [27], но и мутации, приводящие к усиленному связыванию *SIX1* и *SIX2* со своими мишенями [28]. При этом было показано, что, несмотря на многообразные функции *SIX2*, его сверхэкспрессия смещает баланс в сторону

пролиферации клеток [29]. При этом *SIX2* является маркером бластных клеток опухоли Вильмса – предполагаемых стволовых клеток данной опухоли.

### Гены, белковые продукты которых осуществляют биогенез некодирующих РНК в клетке

В последнее время стало ясно, что нарушение функционирования системы микроРНК в клетках играет важную роль в развитии нефробластомы. В опухолях Вильмса обычно наблюдаются нарушения пути созревания микроРНК, связанные с мутациями в генах, белковые продукты которых осуществляют данный процесс.

Биогенез микроРНК начинается с транскрипции соответствующих генов РНК-полимеразой II, в результате образуется при-микроРНК, которая подвергается действию комплекса *Drosha/DGCR8*, называемого также *Drosha/Pasha*. Этот комплекс отщепляет часть молекулы с образованием пре-микроРНК, которая экспортируется из ядра в цитозоль, где подвергается удалению олигонуклеотидной шпильки комплексом *Dicer/TRBP*, после чего двухцепочечная молекула РНК диссоциирует на 2 одноцепочечные молекулы: функциональную и нефункциональную микроРНК. Нефункциональная цепь деградирует, а функциональная объединяется с белком *Argonaute (Ago2)* с образованием комплекса *RISC*. Этот комплекс способен связывать мРНК, комплементарную микроРНК, находящуюся в комплексе *RISC*. В результате мРНК разрушается, а экспрессия ее гена подавляется.

В 33% опухолей Вильмса обнаруживали мутации в генах процессинга микроРНК. Главным образом, это гены *DROSHA* (локус 5p13.3) [30], *DICER1* (локус 14q32.13) [31], *DGCR8* (локус 22q11.21) [32], *XPO5* (локус 6p21.1) [33] и *TARBP2* (локус 12q13.13) [34]. Для данных генов характерны варианты, сопровождающиеся потерей функции белка (*loss-of-function*), кроме того, в клетках опухоли Вильмса отмечено снижение экспрессии мРНК соответствующих генов [2].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре освещены основные белок-кодирующие гены, мутации в которых приводят к инициации и прогрессии нефробластомы. Однако большое значение в образовании этой опухоли играют гены микроРНК, экспрессия которых может изменяться. Как снижение, так и увеличение образования различных некодирующих РНК могут приводить к опухолевой трансформации персистирующих эмбриональных структур [35–39].

Кроме того, становится понятно, что эпигенетические процессы также играют значимую роль



в возникновении опухоли Вильмса. Например, наиболее известным событием в данном вопросе стал факт установления потери импринтинга материнского аллеля гена *IGF2* примерно в половине случаев нефробластомы [2, 40]. Кроме того, потеря импринтинга в данном регионе часто сопровождалась мутациями в гене *WT1*.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

#### ORCID

Kislyak I.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6042-9795>

Druy A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1308-8622>

## Литература

1. Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72 (1): 7–33.
2. Hohenstein P., Pritchard-Jones K., Charlton J. The yin and yang of kidney development and Wilms' tumors. *Genes Dev* 2015; 29 (5): 467–82.
3. Кузнецов С.Л., Мушкэбаров Н.Н. Гистология, цитология и эмбриология: Учебник. 3-е изд., испр. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2016.
4. [Electronic resource] WT1 WT1 transcription factor [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7490> (accessed 30.10.2023).
5. Coppes M.J., Williams B.R. The molecular genetics of Wilms tumor. *Cancer Invest* 1994; 12 (1): 57–65.
6. [Electronic resource] CTNNB1 catenin beta 1 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1499> (accessed 30.10.2023).
7. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Morgan D., Raff M., Roberts K., et al. *Molecular Biology of the Cell*. 6<sup>th</sup> ed. N.Y.: Garland Science, Taylor & Francis Group; 2015.
8. [Electronic resource] NM\_001904.4(CTNNB1):c.133\_135del (p.Ser45del). URL: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/17576/?new\\_evidence=true](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/17576/?new_evidence=true) (accessed 30.10.2023).
9. AMER1 APC membrane recruitment protein 1 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/139285#reference-sequences> (accessed 30.10.2023).
10. [Electronic resource] APC MEMBRANE RECRUITMENT PROTEIN 1; AMER1. URL: <https://omim.org/entry/300647?search=Amer1&highlight=amer1> (accessed 30.10.2023).
11. [Electronic resource] TP53 tumor protein p53 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/7157> (accessed 30.10.2023).
12. [Electronic resource] MYCN MYCN proto-oncogene, bHLH transcription factor [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4613> (accessed 30.10.2023).
13. [Electronic resource] FBXW7 F-box and WD repeat domain containing 7 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/55294> (accessed 30.10.2023).
14. Williams R.D., Al-Saadi R., Chagtai T., Popov S., Messahel B., Sebire N., et al. Subtype-specific FBXW7 mutation and MYCN copy number gain in Wilms' tumor. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (7): 2036–45.
15. [Electronic resource] CTR9 CTR9 homolog, Paf1/RNA polymerase II complex component [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/9646> (accessed 30.10.2023).
16. Francette A.M., Tripplehorn S.A., Arndt K.M. The Paf1 Complex: A Keystone of Nuclear Regulation Operating at the Interface of Transcription and Chromatin. *J Mol Biol* 2021; 433 (14): 166979.
17. Hanks S., Perdeaux E.R., Seal S., Ruark E., Mahamdallie S.S., Murray A., et al. Germline mutations in the *PAF1* complex gene *CTR9* predispose to Wilms tumour. *Nat Commun* 2014; 5: 4398.
18. [Electronic resource] Q8N7H5 · PAF1\_HUMAN. URL: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q8N7H5/entry> (accessed 30.10.2023).
19. [Electronic resource] MLLT1 MLLT1 super elongation complex subunit [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4298> (accessed 30.10.2023).

20. Knutson B.A., Smith M.L., Walker-Kopp N., Xu X. Super elongation complex contains a TFIIIF-related subcomplex. *Transcription* 2016; 7 (4): 133–40.
21. Luo Z., Lin C., Shilatifard A. The super elongation complex (SEC) family in transcriptional control. *Nature reviews. Mol Cell Biol* 2012; 13 (9): 543–7.
22. Kabra A., Bushweller J. The Intrinsically Disordered Proteins MLLT3 (AF9) and MLLT1 (ENL) – Multimodal Transcriptional Switches With Roles in Normal Hematopoiesis, MLL Fusion Leukemia, and Kidney Cancer. *J Mol Biol* 2022; 434 (1): 167117.
23. Perlman E.J., Gadd S., Arold S.T., Radhakrishnan A., Gerhard D.S., Jennings L., et al. MLLT1 YEATS domain mutations in clinically distinctive Favourable Histology Wilms tumours. *Nat Commun* 2015; 6: 10013.
24. [Electronic resource] SIX1 SIX homeobox 1 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6495> (accessed 30.10.2023)
25. [Electronic resource] SIX2 SIX homeobox 2 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10736> (accessed 30.10.2023)
26. O'Brien L.L., Guo Q., Lee Y., Tran T., Benazet J.D., Whitney P.H., et al. Differential regulation of mouse and human nephron progenitors by the Six family of transcriptional regulators. *Development* 2016; 143 (4): 595–608.
27. Senanayake U., Koller K., Pichler M., Leuschner I., Strohmaier H., Hadler U., et al. The pluripotent renal stem cell regulator SIX2 is activated in renal neoplasms and influences cellular proliferation and migration. *Hum Pathol* 2013; 44 (3): 336–45.
28. Wegert J., Ishaque N., Vardapour R., Georg C., Gu Z., Bieg M., et al. Mutations in the SIX1/2 pathway and the DROSHA/DGCR8 miRNA microprocessor complex underlie high-risk blastemal type Wilms tumors. *Cancer Cell* 2015; 27 (2): 298–311.
29. Pierce J., Murphy A.J., Panzer A., de Caestecker C., Ayers G.D., Neblett D., et al. SIX2 Effects on Wilms Tumor Biology. *Transl Oncol* 2014; 7 (6): 800–11.
30. [Electronic resource] DROSHA drosha ribonuclease III [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/29102> (accessed 30.10.2023)
31. [Electronic resource] DICER1 dicer 1, ribonuclease III [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/23405> (accessed 30.10.2023)
32. [Electronic resource] DGCR8 DGCR8 microprocessor complex subunit [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/54487> (accessed 30.10.2023)
33. [Electronic resource] XP05 exportin 5 [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/57510> (accessed 30.10.2023)
34. [Electronic resource] TARBP2 TARBP2 subunit of RISC loading complex [Homo sapiens (human)]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6895> (accessed 30.10.2023)
35. Mayr C., Hemann M.T., Bartel D.P. Disrupting the pairing between let-7 and Hmga2 enhances oncogenic transformation. *Science* 2007; 315 (5818): 1576–9.
36. Senanayake U., Das S., Vesely P., Alzoughbi W., Fröhlich L.F., Chowdhury 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.
37. Liu G.L., Yang H.J., Liu B., Liu T. Effects of MicroRNA-19b on the Proliferation, Apoptosis, and Migration of Wilms' Tumor Cells Via the PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway. *Journal Cell Biochem* 2017; 118 (10): 3424–34.
38. Cui M., Liu W., Zhang L., Guo F., Liu Y., Chen F., et al. Over-Expression of miR-21 and Lower PTEN Levels in Wilms' Tumor with Aggressive Behavior. *Tohoku J Exp Med* 2017; 242 (1): 43–52.
39. Liu Z., He F., OuYang S., Li Y., Ma F., Chang H., et al. miR-140-5p could suppress tumor proliferation and progression by targeting TGFBR1/SMAD2/3 and IGF-1R/AKT signaling pathways in Wilms' tumor. *BMC cancer* 2019; 19 (1): 405.
40. Bjornsson H.T., Brown L.J., Fallin M.D., Rongione M.A., Bibikova M., Wickham E., et al. Epigenetic specificity of loss of imprinting of the *IGF2* gene in Wilms tumors. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99 (16): 1270–3.