

Дмитрий Сергеевич Михайленко¹, Людмила Николаевна Любченко²,
Дмитрий Владимирович Залетаев³

ДНК-ДИАГНОСТИКА НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ПОЧКИ

¹ К. м. н., научный сотрудник, лаборатория эпигенетики, ГУ Медико-генетический научный центр РАМН (115478, РФ, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1); научный сотрудник, лаборатория молекулярной генетики человека, НИИ молекулярной медицины, ГОУ ВПО Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова Росздрава (119991, РФ, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8.)

² Д. м. н., заведующая, лаборатория клинической онкогенетики, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН (115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24)

³ Профессор, д. б. н., заведующий, лаборатория эпигенетики, ГУ Медико-генетический научный центр РАМН (115478, РФ, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1)

Адрес для переписки: 115478, РФ, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, лаборатория клинической онкогенетики, Любченко Людмила Николаевна; e-mail: clingen@mail.ru

В настоящее время известны около 10 форм наследственного рака почки, которые характеризуются выраженной клинической и генетической гетерогенностью. Существует необходимость систематизации большого количества данных о молекулярно-генетических исследованиях при различных семейных формах рака почки и о возможностях ДНК-диагностики при этом заболевании. В обзоре рассмотрены моногенные онкологические синдромы, приводящие к развитию почечно-клеточных карцином, — синдром Хиппеля—Линдау, синдром Берта—Хогга—Дьюба, наследственная папиллярная карцинома I типа, наследственный лейомиоматоз и почечно-клеточный рак. Кроме того, охарактеризованы наследуемые сбалансированные транслокации, в результате которых образуются химерные гены; отдельно рассмотрены новые направления в разработке методов ДНК-диагностики наследственного рака почки. Обзор может представлять интерес для онкологов и генетиков, занимающихся диагностикой и лечением наследственных заболеваний, связанных с развитием опухолей почки.

Ключевые слова: рак почки, ДНК-диагностика, герминальные мутации, химерные гены.

Ежегодно в мире регистрируют около 200 тыс. новых случаев рака почки (РП) и 100 тыс. смертей от этого заболевания, что позволяет считать его одной из основных проблем современной онкоурологии [1]. В России диагностируют около 16 тыс. случаев РП в год, стандартизированный показатель заболеваемости в 2006 г. составил 11,3 на 100 тыс. населения. По темпам прироста заболеваемости среди всех злокачественных новообразований РП находится на 4-м месте у мужчин и на 6-м — у женщин [2]. Увеличение доли РП в структуре злокачественных новообразований объясняют как улучшением диагностики ранних стадий заболевания благодаря повсеместному распространению УЗИ и компьютерной томографии, так и возрастанием количества вновь регистрируемых случаев РП поздних стадий.

По данным эпидемиологических исследований, средний возраст манифестации РП составляет 60—65 лет, мужчины подвержены заболеванию в 2 раза чаще, чем женщины. Частота РП у городского населения выше,

чем у сельского, а среди факторов риска выделяют избыточную массу тела и курение. К факторам риска РП относят также артериальную гипертензию, трансплантацию почки и терминальные стадии хронических заболеваний почек, особенно приобретенный поликистоз почек у больных, находящихся на диализе [3]. Примерно в 3% случаев наблюдают семейные формы РП. Кроме того, новообразования почки могут развиваться в рамках клинической картины наследственного онкологического синдрома [3; 4].

Изучение семейных форм РП позволило идентифицировать ряд генов, вовлеченных в канцерогенез почечноклеточных карцином, и расширить возможности ДНК-диагностики. В настоящее время описаны около 10 форм семейного РП, обусловленных как генными мутациями, так и хромосомными перестройками (табл. 1). Из них наиболее полно охарактеризованы синдромы Хиппеля—Линдау, Берта—Хогга—Дьюба и наследственная папиллярная карцинома I типа [5; 6]. Примечательно, что молекулярно-генетические нарушения при наследственном РП определяют фенотипические особенности опухоли и развитие заболевания.

Так, при синдроме Хиппеля—Линдау с инактивирующими мутациями в гене-супрессоре *VHL* развиваются только светлоклеточные карциномы, а при герминальных мутациях в протоонкогене *MET* — только папиллярные. Опухоли при мутациях в гене *FH* в большинстве случаев развиваются в молодом возрасте — до 20 лет, а хромофобные карциномы и онкоцитомы почки при синдроме Берта—Хогга—Дьюба (мутации в гене-супрессоре *FLCN*) — после 30 лет [7; 8]. Генофенотипические корреляции при наследственном РП являются объектом пристального внимания исследователей, поскольку придают молекулярно-генетическому анализу не только диагностическое, но и прогностическое значение.

МОНОГЕННЫЕ ФОРМЫ НАСЛЕДСТВЕННОГО РП

Синдром Хиппеля—Линдау

Синдром Хиппеля—Линдау (*VHL*-синдром, OMIM 193300) назван так по именам немецкого офтальмолога Иогана фон Хиппеля и шведского патолога Арвида Линдау, которые в начале XX века описали клиническую картину заболевания и установили его наследственный характер [9]. Это аутосомно-доминантный онкологический синдром с частотой 1 на 36 000 новорожденных и пенетрантностью 80%. Опухоли могут развиваться в органах-мишенях в различном возрасте. Наиболее часто встречаются светлоклеточная карцинома почки, гемангиобластомы сетчатки и ЦНС, феохромоцитома надпочечника, гораздо реже — опухоли эндолимфатического протока внутреннего уха, аденомы поджелудочной железы. Средний возраст манифестации заболевания при наличии гемангиобластом сетчатки и ЦНС составляет 25—30 лет, у пациентов с *VHL*-синдромом 2-го типа наиболее ранним проявлением служит развитие феохромоцитомы — до 10 лет.

Светлоклеточная карцинома почки представляет собой наиболее частое проявление *VHL*-синдрома,

выявляемое у 50% пациентов моложе 40 лет. Средняя продолжительность жизни больных с синдромом Хиппеля—Линдау не превышает 50 лет. Причина смерти — осложнения и метастазы почечноклеточных карцином и гемангиобластом ЦНС [10; 11].

VHL-синдром обусловлен мутациями в одноименном гене *VHL*, который локализован на коротком плече хромосомы 3 в области 3p25, занимает около 20 т. п. н. геномной ДНК и содержит 3 экзона, кодирующих белок длиной 213 аминокислотных остатков. Для *VHL* характерна значительная гомология между приматами, грызунами, нематодой *Caenorhabditis elegans* и плодовой мушкой *Drosophila melanogaster*, что указывает на выполнение белком *VHL* сходных функций и его важную роль у организмов, стоящих на различных ступенях эволюционного развития.

VHL экспрессируется в большинстве органов и тканей человека практически на всем протяжении онтогенеза. Повышенный уровень экспрессии *VHL* отмечен в органах мочеполовой системы, головном и спинном мозге, сетчатке глаза, сенсорных ганглиях, бронхиальном эпителии. Локализация тканей с повышенной экспрессией *VHL* не всегда соответствует местам развития *VHL*-ассоциированных опухолей, что указывает на неодинаковое значение инактивации *VHL* в различных путях регуляции клеточной пролиферации. Например, наиболее богатые *VHL* области паренхимы почки — проксимальные каналы и петли Генле, тогда как упомянутая светлоклеточная карцинома развивается только из проксимальных канальцев.

Белок *VHL* состоит из пентамерного повтора (GXEEH)₈, α- и β-доменов и линкерных участков. Кодоны 155—192 участвуют в синтезе α-домена, содержащего 3 α-спирали и связывающего элонгин C. В свою очередь β-домен состоит из β-сэндвича (кодоны 63—154) и α-спирали (кодоны 193—204). Функции *VHL* как опухо-

Таблица 1

Наследственные формы РП

Заболевание	Лocus	Ген	Патоморфологический тип опухоли
Синдром Хиппеля—Линдау	3p25	<i>VHL</i>	Светлоклеточный
Синдром Берта—Хогга—Дьюба	17p11.2	<i>FLCN</i>	Папиллярный, хромофобный, онкоцитома
Наследственная папиллярная карцинома I типа	7q34	<i>MET</i>	Папиллярный
Наследственный лейомиоматоз и РП	1q42.1	<i>FH</i>	Папиллярный
Семейный светлоклеточный РП с транслокациями хромосомы 3	3p13—14 / 8q24.1	<i>FHIT-TRC8</i>	Светлоклеточный
Гиперпаратиреозидизм — челюстной синдром	1q25	<i>HRPT2</i>	Папиллярный, смешанный
Туберозный склероз	9q34, 16q13	<i>TSC1, TSC2</i>	Ангиомиолипома, онкоцитома
Наследственная параганглиома	1p36	<i>SDHB</i>	Папиллярный

левого супрессора обеспечиваются α - и β -доменами [12; 13]. Белок VHL необходим для сборки мультипротеинового комплекса, в котором осуществляется зависимость от убиквитина деградация индуцируемого гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α). При нормоксии в клетке происходит гидроксирование остатка пролина в ODD-доме HIF-1 α . После этой модификации ODD-дом HIF-1 α способен связываться с β -доменом VHL. Белок VHL с помощью α -домена взаимодействует с элонгином C, который привлекает факторы CUL2 и элонгин B.

В построении убиквитинлигазного комплекса принимают участие также белки RBX1, E2, NEDD8. Завершив свое формирование, мультипротеиновый комплекс присоединяет молекулы убиквитина к HIF-1 α и осуществляет протеолиз. В условиях гипоксии гидроксирования HIF-1 α не происходит, этот фактор образует гетеродимер с HIF-1 β , транслоцируется в ядро и получает возможность активировать гены, ответственные за функционирование клеток при низком содержании кислорода.

Описанные в литературе мутации VHL затрагивают участки связывания α - или β -доменов, приводят к неправильному фолдингу белка VHL, меняют рамку считывания и образуют ранние стоп-кодоны. При этом нарушается формирование убиквитинлигазного комплекса, что приводит к нарастанию концентрации в клетках HIF-1 α и, следовательно, аномально высокой экспрессии индуцируемых гипоксией генов.

Известны такие гены-мишени HIF-1 α , как факторы роста *VEGF*, *PDGF* и их рецепторы, *GLUT1*, *CA9*, *CXCR4* и др., которые участвуют в положительной регуляции клеточной пролиферации и ангиогенезе. Предполагают, что гиперэкспрессия этих генов лежит в основе развития ассоциированных с VHL опухолей [14—16].

Тем не менее в последнее время становятся известны функции VHL, не связанные с деградацией HIF-1 α . Показано, что VHL способен ингибировать инициацию транскрипции эндотелиального сосудистого фактора роста (*VEGF*) через взаимодействие с транскрипционным фактором SP1. Кроме того, участок β -домена (кодоны 114—122) VHL непосредственно может связываться с протеинкиназами нескольких типов (PKC δ , ζ , λ), ингибируя их активность. Белок VHL взаимодействует с фибронектином, способствуя формированию внеклеточного матрикса. Обнаружено ингибирующее действие VHL на циклин D1; получены данные о связи инактивации VHL со снижением экспрессии *CDH1*, кодирующего E-кадгерин. Иными словами, VHL действует как негативный регулятор клеточного цикла в различных внутриклеточных сигнальных путях.

Проводится поиск других белков, взаимодействующих с VHL. Возможно, эти исследования позволят точнее охарактеризовать функции VHL и объяснить органо- и тканеспецифичность ассоциированных с VHL опухолей, существование генофенотипических корреляций при VHL-синдроме или, например, наследственную полициетию у гомозигот по мутации R200W, у которых поддерживается повышенная активность HIF2- α [12; 13; 17; 18].

В гене VHL найдены мутации различных типов: миссенс, нонсенс, сдвига рамки считывания. Среди них преобладают миссенс-мутации, которые распределены неравномерно и кластеризуются в участках гена, коди-

рующих сайты связывания с HIF-1 α и элонгином C. Для VHL-синдрома характерны генофенотипические корреляции (табл. 2). В зависимости от вовлечения в опухолевый процесс различных органов-мишеней и особенностей мутации VHL-синдром условно подразделяют на несколько типов. Выделяют VHL-синдром типа 1 (без феохромоцитомы и с высоким риском развития светлоклеточного рака почки) и типа 2 (с феохромоцитомой). В первом случае на генетическом уровне определяют мутации сдвига рамки считывания (делеции, инсерции, комплексные мутации), нонсенс-мутации, реже — миссенс-мутации, препятствующие формированию зрелого белка VHL. Для VHL-синдрома типа 2, напротив, характерны точковые миссенс-мутации, кластеризующиеся в участках гена, которые кодируют участки связывания VHL с HIF-1 α или элонгином C. Кроме того, описаны миссенс-мутации, встречающиеся только у пациентов с семейной феохромоцитомой без развития опухолей в других органах-мишенях.

В указанных случаях требуется проведение дифференциального диагноза с синдромом множественной эндокринной неоплазии II типа и нейрофиброматозом I типа. В связи с этим можно предположить, что для развития светлоклеточной карциномы почки характерна потеря всех функций гена, тогда как при феохромоцитоме происходит утрата и/или изменение лишь некоторых из них [11; 13; 19; 20]. Анализ миссенс-мутаций при VHL-синдроме типа 2 показал, что развитие светлоклеточного рака почки связано с аминокислотными заменами, нарушающими фолдинг белка VHL, тогда как мутации при синдроме Хиппеля—Линдау типа 2C приводят к заменам определенных поверхностно расположенных аминокислотных остатков и не влияют на способность VHL инактивировать HIF-1 α в экспериментах с клеточными культурами. В развитии VHL-ассоциированных феохромоцитом, по-видимому, задействованы принципиально иные механизмы, чем при развитии светлоклеточных карцином почки [21].

Анализ герминальных мутаций VHL позволяет, во-первых, выявить мутацию у пробанда и его родственников, что служит основным диагностическим тестом при медико-генетическом консультировании больного с подозрением на синдром Хиппеля—Линдау. Во-вторых, вследствие генофенотипических корреляций тип мутации указывает на органы-мишени, наиболее подверженные риску развития опухолей при этом синдроме. Немаловажным является выявление мутации у пораженных сибсов и/или родителей для планирования пренатальной ДНК-диагностики. Преобладающий метод выявления мутаций — прямое секвенирование кодирующей части гена (экзонов 1—3).

Синдром Берта—Хогга—Дьюба

Синдром Берта—Хогга—Дьюба (BHDS; Birt-Hogg-Dube Syndrome, OMIM 135150) обязан своим названием трем канадским врачам, охарактеризовавшим его как нозологическую единицу и описавшим тип наследования. Это аутосомно-доминантный онкологический синдром, основным проявлением которого является развитие множественных гамартром волосяных фолликулов кожи (фиброфолликулом и триходиском). Фиброфолликуломы

Таблица 2

Генофенотипические корреляции при VHL-синдроме

Тип VHL-синдрома	Особенности мутации и нарушения на клеточном уровне	Клинические особенности
1	Делеции, инсерции, нонсенси-мутации; миссенс-мутации, препятствующие фолдингу. Регуляция HIF нарушена	Характерны для светлоклеточной карциномы почки; также могут развиваться гемангиобластомы ЦНС, низкий риск развития феохромоцитомы
2A	Миссенс-мутации. Регуляция HIF нарушена, аномалии организации микротрубочек	Гемангиобластомы ЦНС, феохромоцитомы, низкий риск развития светлоклеточной карциномы почки
2B	Миссенс-мутации, затрагивающие α -домен или поверхностный участок β -домена. Регуляция HIF нарушена	Гемангиобластомы ЦНС, феохромоцитомы, светлоклеточная карцинома почки
2C	Миссенс-мутации, при которых частично сохраняется способность регулировать HIF. Нарушено формирование фибронектинового матрикса	Только феохромоцитомы

локализуются преимущественно на лице, шее и верхней части туловища. Наличие не менее 10 характерных новообразований кожи, из которых одно или более гистологически подтверждено как фиброфолликулома, и наличие семейной истории заболевания рассматриваются как минимальные диагностические критерии, позволяющие поставить предварительный диагноз BHDS [22; 23].

Патологические изменения других органов встречаются не у всех пациентов с этим синдромом. Примерно у 80% больных развиваются легочные кисты диаметром 0,5—3,0 см, которые локализуются в основном в базальных отделах легких и заполнены воздухом. Количество и диаметр кист со временем могут увеличиваться, что в 10—30% случаев приводит к спонтанному пневмотораксу и создает угрозу для жизни пациента [24; 25]. У 35% пациентов с BHDS развиваются опухоли почки. Новообразования почки при этом синдроме часто мультифокальные, билатеральные, принадлежат к разным гистологическим типам: папиллярной карциноме, онкоцитоме, хромофобной карциноме. BHDS характеризуется выраженной клинической гетерогенностью: все упомянутые признаки этого заболевания могут встречаться у одного пациента, или, напротив, описаны семьи, в которых с неполной пенетрантностью наблюдают нарушения только в одном из органов-мишеней. Это в ряде случаев затрудняет постановку диагноза BHDS по клиническим данным и повышает значимость молекулярно-генетической диагностики [25; 26]. Наиболее информативное лабораторное исследование, которое позволяет в большинстве случаев поставить окончательный диагноз BHDS, — анализ мутаций в кодирующей части гена *FLCN*.

BHDS развивается вследствие герминальных мутаций в гене-супрессоре *FLCN*, локализованном в области 17p11.2. Этот ген содержит 14 экзонов и кодирует белок фолликулин длиной 579 аминокислотных остатков [27]. Экспрессия гена *FLCN* в норме отмечена во многих типах тканей, особенно выражена в дистальных нефронах почки, коже и ее производных, пневмоцитах I типа в легких. Указанные области повышенной экспрессии этого гена в норме в целом согласуются с очагами патологиче-

ских изменений и локализацией новообразований при инактивации *FLCN*. Последовательность фолликулина консервативна и обладает высокой гомологией не только между различными видами млекопитающих, но и между млекопитающими, птицами, рыбами, земноводными и даже беспозвоночными, что указывает на большое значение фолликулина в многоклеточных организмах.

Показано, что *FLCN* взаимодействует с белком FNIP1 и задействован в регуляторном пути mTOR, нарушения в котором были ранее выявлены в светлоклеточных карциномах почки. Проведены модельные эксперименты по инактивации/реактивации гена фолликулина у мышей и комплексное гистопатологическое и цитогенетическое исследование на клеточной линии UOK257, полученной из опухоли пациента с BHDS [28; 29]. Возможно, результаты этих исследований будут полезны при оптимизации подходов к ингибированию пролиферации первичных опухолей у пациентов с BHDS.

В настоящее время опубликованы данные о мутациях более чем в 100 семьях с BHDS. Выявленные мутации относятся к различным классам: инсерции, делеции, дупликации, комплексные мутации, нонсенси-мутации, мутации сайтов сплайсинга. Почти все они приводят к значительным изменениям кодирующей последовательности гена и отсутствию сайта связывания FNIP1 в белке *FLCN*, если он синтезируется. Следует отметить, что миссенс-мутации были идентифицированы лишь в единичных случаях [25; 30].

Другой особенностью мутаций при BHDS является преобладание соматических мутаций над потерей гетерозиготности как второго инактивирующего события в опухолях почки, тогда как для большинства генов-супрессоров, в которых герминальные мутации ответственны за развитие наследственных онкологических синдромов, характерна обратная ситуация — инактивация второго аллеля в опухолях, преимущественно за счет протяженных аллельных делеций [31; 32]. Показано также, что соматические мутации встречаются в 15% спорадических хромофобных почечно-клеточных карцином, и это позволяет рассматривать *FLCN* как опухолевый су-

прессор при наследственном и при спорадическом хромобном почечноклеточном раке [32].

Ген *FLCN* содержит «горячую точку» мутагенеза — мононуклеотидный тракт C₆, локализованный в экзоне 11. Около 50% семей несут герминальную мутацию в виде однонуклеотидной делеции/инсерции в этом тракте, возникшую, как предполагают, в соответствии с механизмами ошибок репликации простых tandemных повторов [25; 30]. Прямая ДНК-диагностика при подозрении на BHDs заключается в идентификации мутации в гене *FLCN*, причем целесообразно осуществлять поиск мутаций начиная с экзона 11. Проводят анализ геномной ДНК, включающий амплификацию и секвенирование экзонов гена *FLCN*, что позволяет идентифицировать мутации в 80—90% семей с BHDs.

Наследственная папиллярная карцинома I типа

Наследственная папиллярная карцинома I типа (HPRC; Hereditary Papillary Renal Carcinoma, OMIM 605074) — наследуемое по аутосомно-доминантному типу заболевание, характеризующееся развитием мультифокальных папиллярных карцином I типа, причем часто обнаруживают билатеральные опухоли. Причина этой формы наследственного РП — активирующие мутации в протоонкогене *MET*. Ген *MET* кодирует рецептор для фактора роста гепатоцитов (HGF), который, несмотря на данное ему название, действует на клетки различных типов. При связывании лиганда рецептор претерпевает конформационные изменения, приводящие к активации его цитоплазматического домена и передаче сигнала вторичным мессенджерам, что направлено на стимуляцию пролиферации клеток [16].

Мутации гена *MET* при HPRC приводят к конститутивной активации цитоплазматического домена независимо от HGF и неконтролируемому размножению клеток. Примечательно, что гены *MET*, *KIT*, *RET* относятся к одному семейству генов тирозинкиназных рецепторов, а нуклеотидные последовательности этих генов, которые кодируют активирующие домены, обладают значительной гомологией. Точковые мутации в протоонкогене *MET* при HPRC приводят к аминокислотным заменам в тех же позициях, что и активирующие мутации в генах *KIT* и *RET* при других заболеваниях [5; 33]. Прямая ДНК-диагностика при наследственной папиллярной карциноме I типа заключается в идентификации мутаций в экзонах 15—21 гена *MET*, кодирующих цитоплазматический домен рецептора. Следует отметить, что ведется поиск ингибиторов MET, которые можно было бы применять в качестве таргетных препаратов при HPRC с идентифицированной герминальной мутацией в гене *MET*.

Наследственный лейомиоматоз и почечноклеточный рак

Наследственный лейомиоматоз и почечноклеточный рак (HLRCC; Hereditary Leiomyomatosis and Renal Cell Carcinoma, OMIM 605839) — проявляется в виде множественных лейомиом кожи, матки (иногда лейомиосарком) и РП, который встречается у 30% пациентов с HLRCC. Злокачественные новообразования почки при этой семейной форме рака чаще представлены папиллярными карциномами II типа, хотя возможны и другие гистологические варианты. В отличие от описанных ра-

нее 3 синдромов, опухоли при HLRCC чаще солитарные, унилатеральные, однако характеризуются быстрой прогрессией и ранним метастазированием. Развитие HLRCC связано с мутациями в гене *FH*, кодирующем фумаратгидратазу — один из ферментов цикла трикарбоновых кислот (Кребса) [5; 7].

Патогенез действия мутаций в гене *FH* еще не установлен, хотя высказывают две гипотезы: 1) в митохондриальном матриксе увеличивается концентрация фумарата и его предшественника сукцината, что может вызывать функциональные изменения митохондрий и блокировать митохондриальную ветвь апоптоза; 2) показано, что увеличение концентрации фумарата ингибирует активность пролигидроксилазы EGLN/HPH, в результате чего может подавляться гидроксирование HIF-1α и в клетке имитируются условия «псевдогипоксии» (аналогично таковым при инактивации *VHL*) [4; 14]. Последняя гипотеза считается более обоснованной. Показано, что инактивация *FH* сопровождается увеличением концентрации HIF-1α и HIF-2α, а также активацией транскрипции их генов-мишеней, в частности *VEGF*. Причем *FH* — не единственный ген, кодирующий фермент цикла Кребса, мутации в котором приводят к развитию опухолей. Описаны герминальные мутации в гене *SDHB*, кодирующем сукцинатдегидрогеназу, которые ответственны за развитие наследственной параганглиомы и связаны с индукцией «псевдогипоксии» в опухолевых клетках [34]. ДНК-диагностика HLRCC заключается в последовательном секвенировании 10 экзонов гена *FH*.

ХИМЕРНЫЙ ГЕН ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ РП

Наследственный РП, обусловленный хромосомными aberrациями, встречается реже и менее изучен, чем моногенные формы семейного РП. Практически все случаи этого заболевания представлены сбалансированными транслокациями, вовлекающими хромосому 3. Большинство из них не повреждают какой-либо из известных генов, в некоторых случаях точки разрыва инактивируют гены *NORE1*, *DIRC1-3* и др. Эти транслокации определяют цитогенетическими методами и сравнительной геномной гибридизацией, которые в большинстве случаев являются единственно возможными, хотя и трудоемкими методами анализа [6].

Примечательно, что большая часть сообщений о семьях с наследуемыми транслокациями посвящена перестройкам t(3;8)(p13—14;q24). РП при t(3;8)(p13—14;q24) характеризуется образованием билатеральных светлоклеточных карцином. Примерно в 50% случаев точки разрыва находились в межгенных спейсерах, но оставшиеся случаи представляют особый интерес для ДНК-диагностики, так как приводят к образованию экспрессирующегося химерного гена *FHIT*—*TRC8* [35; 36]. Точки разрыва при этом находятся в интроне 3 гена *FHIT* и интроне гена *TRC8* (по современной номенклатуре HUGO ген *TRC8* называется *RNF139*, но в литературе при описании химерного гена продолжают использовать название *TRC8*).

FHIT и *TRC8* представляют собой «гены домашнего хозяйства» и экспрессируются практически во всех тканях организма, промоторные последовательности этих генов при перестройке не нарушаются, возможно,

поэтому в опухоли экспрессируются как прямой, так и реципрокный транскрипты. По мнению ряда авторов, образовавшиеся химерные гены не имеют онкогенных свойств, и значение транслокации в развитии опухолей следует рассматривать в контексте мутаций типа «loss of function» генов-супрессоров *FHIT* и *TRC8* вследствие внутригенных разрывов [36; 37]. То, что оба транскрипта (ex1-3FHIT/ex2TRC8 и ex1TRC8/ex4FHIT) экспрессируются в лейкоцитах периферической крови, позволяет использовать методы обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции (ОТ—ПЦР) для молекулярно-генетической диагностики заболевания.

Схема проведения анализа практически не отличается от ПЦР-анализа других заболеваний, где в качестве исходной матрицы выступает тотальная РНК, выделенная из цельной крови. При обнаружении химерного гена *FHIT-TRC8* у одного члена семьи вместо цитогенетического анализа или сравнительной геномной гибридизации для определения хромосомной перестройки у других представителей этой семьи можно воспользоваться быстрой и точной методикой ОТ—ПЦР [36; 38].

НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ В МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ НАСЛЕДСТВЕННОГО РП

Мутации гена *VHL* при синдроме Хиппеля—Линдау в большинстве лабораторий выявляют секвенированием экзонов 1—3; чувствительность такого анализа составляет около 80—90% случаев. Если мутацию выявить не удастся (например, мутацию сплайсинга в интроне, мутацию в промоторной или регуляторной последовательности, протяженную делецию), то прибегают к косвенной ДНК-диагностике по микросателлитным маркерам. Однако косвенная ДНК-диагностика подразумевает доступность для анализа образцов ДНК родителей и sibсов (информативной семьи), что выполнимо не во всех случаях. До недавнего времени диагноз в неинформативных семьях, в которых мутация не была обнаружена стандартными методами, ставили на основании только клинических данных, что ограничивало возможности медико-генетического консультирования. Показано, что около 10—15% случаев *VHL*-синдрома обусловлены делециями, вовлекающими более одного экзона, но не распространяющимися на весь ген и смежные с ним области. Такие делеции не могут быть выявлены с помощью секвенирования экзонов или по гемизиготному состоянию групп фланкирующих STR-маркеров.

Задача по выявлению частичных делеций гена *VHL* была успешно решена двумя способами. Первый способ основан на использовании мультилокусной лигазной реакции и последующей амплификации (MLPA; Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification). На первом этапе проводят лигазную реакцию с последовательностями зондов, комплементарных каждому из экзонов и контрольным последовательностям (участкам ДНК, локализованным в соседних областях хромосомы 3 и на других хромосомах). Этим достигается увеличение концентрации матриц для ПЦР, среди которых делетированные экзоны *VHL* представлены в значительно меньшем количестве копий, чем другие последовательности. Последующая ПЦР с флуоресцентно мечеными

праймерами и фрагментный анализ продуктов ПЦР на генетическом анализаторе (секвенаторе) позволяет по соотношению площадей пиков определить делетированные экзоны [39].

Второй метод обнаружения делеции отдельных экзонов базируется на ПЦР в реальном времени с использованием как интеркалирующего красителя, так и TaqMan-зондов. Поскольку при герминальной делеции необходимо достоверно определить различие в один пороговый цикл, то основные трудности в этих исследованиях связаны с дизайном праймеров, зондов и отработкой (воспроизводимостью) условий эксперимента. Зачастую приходится ставить каждую реакцию не менее чем в 4 повторностях, использовать в каждом эксперименте 4—6 референсных последовательностей, с особой тщательностью подходить к компьютерному дизайну вариантов праймеров, особенно при использовании интеркалирующего красителя SYBR Green I. Тем не менее получены данные о том, что комбинация секвенирования экзонов и одного из описанных методов для детекции частичных делеций позволяет определять герминальные мутации *VHL* почти со 100% аналитической чувствительностью [40; 41].

С подходами к выявлению герминальных мутаций *VHL* связан вопрос о целесообразности молекулярно-генетического анализа этого гена при двустороннем РП, когда нет других признаков, позволяющих предположить синдром Хиппеля—Линдау. Суммарная частота синхронного и асинхронного светлоклеточного двустороннего РП составляет лишь 5% всех случаев опухолей почки [42]. Если учесть, что при относительно небольшом количестве больных двусторонним РП синдром Хиппеля—Линдау в 30% случаев манифестирует именно как билатеральный и/или мультифокальный светлоклеточный РП [5], а секвенирование 3 экзонов *VHL* является доступным молекулярно-генетическим анализом, то можно рекомендовать исследование кодирующей части *VHL* пациентам с двусторонними опухолями в качестве метода дифференциальной диагностики наследственного и sporadического РП.

В настоящее время хирургическое лечение РП при синдроме Хиппеля—Линдау заключается в удалении опухолей, предпочтительно в ходе резекции. Выбор органосохраняющей операции во многих случаях обусловлен светлоклеточными карциномами обеих почек. Стандартное лечение при множественных отдаленных метастазах заключалось в иммунотерапии высокими дозами интерлейкина-2 и интерферона α , однако иммунотерапия эффективна лишь у 20% больных метастатическим светлоклеточным РП.

В последние 3 года в лекарственном лечении распространенного РП все шире используются таргетные препараты. Они представляют собой ингибиторы определенных тирозинкиназ или факторов роста и, в отличие от традиционных цитостатиков, взаимодействуют лишь с определенными молекулами, играющими ключевую роль в развитии опухоли. К таким препаратам можно отнести бевацизумаб (моноклональные антитела к VEGF), сунитиниб (ингибитор тирозинкиназ VEGFR и PDGFR), сорафениб (ингибитор VEGFR, PDGFR, KIT, RET, CRAF и BRAF) и некоторые другие [43]. Основные мишени для

названных препаратов гиперэкспрессируются в ответ на инактивацию *VHL* в опухоли, что делает целесообразным их применение при синдроме Хиппеля—Линдау с мета-статическим РП [14; 44; 45].

Еще предстоит идентифицировать гены и охарактеризовать мутации в них при некоторых семейных формах РП. Так, остается неизвестным ген — кандидат для семейной онкоцитомы, хотя в спорадических онкоцитомах уже были отмечены мутации в гене *FLCN* и перестройки, точки разрыва которых локализованы в области 11q13 вблизи гена *CCND1* [32; 46; 47]. Возможно, что уже в недалеком будущем молекулярно-генетическая диагностика станет доступна для всех известных наследственных онкологических заболеваний, связанных с развитием РП.

Необходимо отметить, что существуют наследственные заболевания, обусловленные мутациями или протяженными делециями гена *WT1*, при которых развиваются нефробластомы (опухоль Вильмса) в раннем детском возрасте. Детской нефробластоме и анализу мутаций *WT1* посвящено большое количество обзорных статей [48—50]. Поэтому в представленной статье, ориентированной в основном на описание наследственного РП у взрослых, рассмотрены основные формы семейного РП, манифестация которых начинается со 2-го десятилетия жизни пациента.

Еще 5—7 лет назад ДНК-диагностика наследственного РП ограничивалась секвенированием мутаций в кодирующей части гена *VHL* при синдроме Хиппеля—Линдау. В отношении большого количества случаев наследственного РП не существовало методов лабораторной диагностики, что существенно снижало возможности медико-генетического консультирования. В последние годы идентифицированы гены и мутации в них, отвечающие за наиболее частые моногенные и транслокационные варианты семейного РП, что сделало это заболевание доступным для прямой ДНК-диагностики, в том числе пренатальной, в большинстве случаев [7]. Постоянно совершенствуются методы поиска мутаций в известных генах, например в гене *VHL* при синдроме Хиппеля—Линдау: комбинация секвенирования кодирующей части гена с выявлением частичных делеций с помощью ПЦР в реальном времени позволила в ряде работ достичь почти 100% аналитической чувствительности [40; 51].

Проведено большое количество фундаментальных исследований патогенетических механизмов, связанных с герминальными мутациями, результаты которых могут помочь врачу аргументированно интерпретировать результаты ДНК-диагностики при медико-генетическом консультировании пациентов с наследственным РП. Тем не менее в некоторых случаях до сих пор приходится руководствоваться минимальными диагностическими критериями, позволяющими диагностировать семейный РП при отрицательном результате молекулярно-генетического анализа [52; 53].

Таким образом, современным онкологам и генетикам при наблюдении пациента с опухолью почки целесообразно знать и уметь оценивать как общие признаки, указывающие на возможный наследственный характер заболевания (РП в каждом поколении, манифестация заболевания в молодом возрасте, двусторонние и/или мультифокальные опухоли), так и характерные признаки

наиболее часто встречающихся наследственных онкологических синдромов (ангиомы сетчатки и гемангиобластомы ЦНС при синдроме Хиппеля—Линдау, сочетание фиброфолликулом кожи и РП при синдроме Берта—Хогга—Дьюба и т. п.), а также наиболее характерные нарушения на молекулярном уровне. Обоснованное направление пациента на молекулярно-генетическое исследование определенного гена при наследственном РП, во-первых, повышает эффективность ДНК-диагностики, во-вторых, позволяет установить причину заболевания и в ряде случаев проводить пренатальную диагностику наследственного онкологического синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Носов А. К. Клинические проявления, диагностика и стадирование рака паренхимы почки // Прак. онкол. — 2005. — Т. 6, № 3. — С. 148—155.
2. Давыдов М. И., Аксель Е. М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2008. — Т. 19, № 2 (прил. 1). — С. 52—90.
3. Lipworth L., Tarone R. E., McLaughlin J. K. The epidemiology of renal cell carcinoma // The Journal of Urology. — 2006. — Vol. 176. — P. 2353—2358.
4. Lim D. L., Ko R., Pautler S. E. Current understanding of the molecular mechanisms of kidney cancer: a primer for urologists // CUAJ. — 2007. — Vol. 1. — P. s13—s20.
5. Sudarshan S., Linehan W. M. Genetic basis of cancer of the kidney // Seminars. Oncol. — 2006. — Vol. 33. — P. 544—551.
6. Chromosome 3 translocation and familial renal cell cancer / Bonne A. C., Bodmer D., Schoenmakers E. F., Ravenswaaij C. M., Hoogerbrugge N., Kessel A. G. // Curr. Mol. Med. — 2004. — Vol. 4. — P. 849—854.
7. Hansel D. E. Genetic alterations and histopathologic findings in familial renal cell carcinoma // Histol. Histopathol. — 2006. — Vol. 21. — P. 437—444.
8. Familial renal carcinoma: clinical evaluation, clinical subtypes and risk of renal carcinoma development / Zbar B., Glenn G., Merino M., Middleton L., Peterson J., Toro J., Coleman J., Pinto P., Schmidt L. S., Choyke P., Linehan W. M. // J. Urol. — 2007. — Vol. 177. — P. 461—465.
9. The history of von Hippel-Lindau disease / Molino D., Sepe J., Anastasio P., De Santo N. G. // J. Nephrol. — 2006. — Vol. 19, N 10. — P. 119—123.
10. Chew E. Y. Ocular manifestations of von Hippel-Lindau disease: clinical and genetic investigations // Transactions of the American Ophthalmological Society. — 2005. — Vol. 103. — P. 495—511.
11. Linehan W. M., Zbar B., Klausner R. D. Chapter 27: Renal carcinoma // The genetic basis of human cancer. — ed. Kinzler K. W. — 2nd ed. — USA: McGraw-Hill Companies, 2002. — P. 449—474.
12. Kim W. Y., Kaelin W. G. Role of VHL gene mutation in human cancer // J. Clin. Oncol. — 2004. — Vol. 22. — P. 4991—5004.
13. Richards F. M. Molecular pathology of von Hippel-Lindau disease and the VHL tumor suppressor gene // Expert Rev. Mol. Med. — 2001. — P. 1—27.
14. Hansel D. E., Rini B. I. Molecular genetics of hereditary renal cancer: new genes and diagnostic and therapeutic opportunities // Expert Rev. Anticancer Ther. — 2008. — Vol. 8. — P. 895—905.
15. Ohh M. Ubiquitin pathway in VHL cancer syndrome // Neoplasia. — 2006. — Vol. 8. — P. 623—629.
16. Linehan W. M., Walther M. M., Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney // J. Urol. — 2003. — Vol. 170. — P. 2163—2172.
17. Hickey M. M., Lam J. C., Bezman N. A. Von Hippel-Lindau mutation in mice recapitulates Chuvash polycythemia via hypoxia-inducible factor-2α signaling and splenic erythropoiesis // J. Clin. Invest. — 2007. — Vol. 117. — P. 3879—3889.
18. Regulation of E-cadherin expression by VHL and hypoxia-inducible factor / Esteban M. A., Tran M. G., Harten S. K., Hill P., Castellanos M. C., Chandra A., Raval P., O'Brian T. C., Maxwell P. H. // Cancer Res. — 2006. — Vol. 66. — P. 3567—3575.
19. Friedrich C. A. Genotype-phenotype correlation in von Hip-

pel-Lindau syndrome // *Hum. Molec. Genet.* — 2001. — Vol. 10. — P. 763—767.

20. Von Hippel-Lindau gene mutation in non-syndromic familial pheochromocytomas / Tong A. L., Zeng Z. P., Li H. Z., Yang D., Lu L., Li M., Zhou Y. R., Zhang J., Chen S., Liang W. // *Ann. New York Acad. Sci.* — 2006. — Vol. 1073. — P. 203—207.

21. Genotype-phenotype correlations in von Hippel-Lindau disease / Ong K. R., Woodward E. R., Killick P., Lim C., Macdonald F., Maher E. R. // *Human Mutation.* — 2007. — Vol. 28. — P. 143—149.

22. Birt-Hogg-Dube syndrome: clinicopathologic findings and genetic alterations / Adley B. P., Smith N. D., Nayar R., Yang X. J. // *Arch. Pathol. Lab. Med.* — 2006. — Vol. 130. — P. 1865—1870.

23. A case of Birt-Hogg-Dube syndrome / Kim E. H., Jeong S. Y., Kim H. J., Kim Y. C. // *J. Korean Med. Sci.* — 2008. — Vol. 23. — P. 332—335.

24. Birt-Hogg-Dube syndrome: clinical and genetic studies of 20 families / Leter E. M., Koopmans A. K., Gille J. J., Os T. A., Vitztoz G. G., David E. F., Jaspers E. H., Postmus P. E., Moerselaar R. J., Graanen M. E., Starink T. M., Menko F. H. // *J. Invest. Dermatol.* — 2008. — Vol. 128. — P. 45—49.

25. Germline BHD-mutation spectrum and phenotype analysis of a large cohort of families with Birt-Hogg-Dube syndrome / Schmidt L. S., Nickerson M. L., Warren M. B., Glenn G. M., Toro J. R., Merino M. J., Turner M. L., Choyke P. L., Sharma N., Peterson J., Morrison P., Maher E. R., Walther M. M., Zbar B., Linehan W. M. // *Am. J. Human. Genet.* — 2005. — Vol. 76. — P. 1023—1033.

26. Multiple/bilateral renal tumors in patients with Birt-Hogg-Dube syndrome / Fahmy W., Safwat A. S., Bissada N. K., Curry N., Guirguis N., Clarke H. S., Fraig M., Finkbeiner A. // *Int. Urol. Nephrol.* — 2007. — Vol. 39. — P. 995—999.

27. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dube syndrome / Nickerson M. L., Warren M. B., Toro J. R., Matrosova V., Glenn G., Turner M. L., Duray P., Merino M., Choyke P., Pavlovich C. P., Sharma N., Walther M., Munroe D., Hill R., Maher E., Greenberg C., Lerman M. I., Linehan W. M., Zbar B., Schmidt L. S. // *Cancer Cell.* — 2002. — Vol. 2. — P. 157—164.

28. Deficiency of FLCN in mouse kidney led to development of polycystic kidneys and renal neoplasia / Chen J., Futami K., Petillo D., Peng J., Wang P., Knol J., Li Y., Khoo S. K., Huang D., Qian C. N., Zhao P., Dykema K., Zhang R., Cao B., Yang X. J., Furge K., Williams B. O., Teh B. T. // *PLoS ONE.* — 2008. — Vol. 3. — P. 3581.

29. The UOK 257 cell line — a novel model for studies of the human Birt-Hogg-Dube gene pathway / Yang Y., Padilla-Nash H. M., Vira M. A., Abu-Asab M. S., Val D., Worrell R., Tsokos M., Merino M. J., Pavlovich C. P., Ried T., Linehan W. M., Vocke C. D. // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2008. — Vol. 180, N 2. — P. 100—109.

30. BHD mutations, clinical and molecular genetic investigation of Birt-Hogg-Dube syndrome: a new series of 50 families and a review of published reports / Toro J. R., Wei M. H., Glenn G. M., Weinreich M., Toure O., Vocke C., Turner M., Choyke P., Merino M. J., Pinto P. A., Steinberg S. M., Schmidt L. S., Linehan W. M. // *J. Med. Genet.* — 2008. — Vol. 45. — P. 321—331.

31. High frequency of somatic frameshift BHD gene mutations in Birt-Hogg-Dube-associated renal tumors / Vocke C. D., Yang Y., Pavlovich C. P., Schmidt L. S., Nickerson M. L., Torres-Cabala C. A., Merino M. J., Walther M. M., Zbar B., Linehan W. M. // *J. Natl. Cancer Inst.* — 2005. — Vol. 97. — P. 931—935.

32. Mutations in BHD and TP53 genes, but not in HNF1 β gene, in a large series of sporadic chromophobe renal cell carcinoma / Gad S., Lefevre S. H., Khoo S. K., Giraud S., Vieillefond A., Vasilu V., Ferlicot S., Molinie V., Denoux Y., Thiounn N., Chretien Y., Mejean A., Zerbib M., Benoit G., Herve J. M., Allegre G., Bressac-de Paillerets B., Teh B. T., Richard S. // *Br. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 96. — P. 336—340.

33. Bardelli A., Pugliese L., Comoglio P. M. Invasive-growth signaling by the MET/HGF receptor: the hereditary renal carcinoma connection // *Biochimica et Biophysica Acta.* — 1997. — Vol. 1333. — P. 41—51.

34. Sudarshan S., Linehan W. M., Neckers L. HIF and fumarate hydratase in renal cancer // *Br. J. Cancer.* — 2007. — Vol. 96. — P. 403—407.

35. Molecular study of a new family with hereditary renal cell carcinoma and a translocation t(3;8)(p13;q24.1) / Melendez B., Rodriguez-Perales S., Martinez-Delgado B., Otero I., Robledo M., Martinez-Ramirez A., Ruiz-Llorente S., Urioste M., Cigudosa J. C., Benitez J. // *Hum. Genet.* —

2003. — Vol. 112. — P. 178—185.

36. A constitutional balanced t(3;8)(p13;q24.1) translocation results in disruption of the TRC8 gene and predisposition to clear cell renal cell carcinoma / Poland K. S., Azim M., Folsom M., Goldfarb R., Naeem R., Korch C., Drabkin H. A., Gemmill R. M., Plon S. E. // *Gen., Chromosom., Cancer.* — 2007. — Vol. 46. — P. 805—812.

37. The TRC8 hereditary kidney cancer gene suppresses growth and function with VHL in a common pathway / Gemmill R. M., Bemis L. T., Lee J. P., Sozen M. A., Baron A., Zeng C., Erickson P. F., Hooper J. E., Drabkin H. A. // *Oncogene.* — 2002. — Vol. 21. — P. 3507—3516.

38. The hereditary renal cell carcinoma 3;8 translocation fuses FHIT to a patched-related gene, TRC8 / Gemmill R. M., West J. D., Boldog F., Tanaka N., Robinson L. J., Smith D. I., Li F., Drabkin H. A. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 1998. — Vol. 95. — P. 9572—9577.

39. Cho H. J., Ki C. S., Kim J. W. Improved detection of germline mutations in Korean VHL patients by multiple ligation-dependent probe amplification analysis // *J. Korean Med. Sci.* — 2009. — Vol. 24. — P. 77—83.

40. Rapid detection of VHL exon deletions using real-time quantitative PCR / Hoebeek J., Luijt R., Poppe B., Smet E., Yigit N., Claes K., Zevald R., Jong G. J., Paepe A., Speleman F., Vandesompele J. // *Lab. Invest.* — 2005. — Vol. 85. — P. 24—33.

41. Detection of germline deletions using real-time quantitative polymerase chain reaction in Japanese patients with von Hippel-Lindau disease / Hattori K., Teranishi J., Stolle C., Yoshida M., Kondo K., Kishida T., Kanno H., Baba M., Kubota Y., Yao M. // *Cancer Sci.* — 2005. — Vol. 97. — P. 400—405.

42. Серегин А. В. Органосохраняющие операции при раке почки // *Мос. мед. журн.* — 2001. — № 10. — С. 25—27.

43. Алексеев Б. Я., Шегай П. В. Таргетная терапия распространенного рака почки // *Онкоурол.* — 2007. — № 4. — С. 6—11.

44. Rathmell W. K., Chen S. VHL inactivation in renal cell carcinoma: implications for diagnosis, prognosis and treatment // *Expert. Rev. Anticancer Ther.* — 2008. — Vol. 8. — P. 63—73.

45. Von Hippel-Lindau gene status and response to vascular endothelial growth factor targeted therapy for metastatic clear cell renal cell carcinoma / Choueiri T. K., Vaziri S. A., Jaeger E., Elson P., Wood L., Bhalla I. P., Small E. J., Weinberg V., Sein N., Simko J., Golshayan A. R., Sercia L., Zhou M., Waldman F. M., Rini B. I., Bukowski R. M., Ganapathi R. // *J. Urol.* — 2008. — Vol. 180. — P. 860—866.

46. Familial adult renal neoplasia / Takahashi M., Kahnoski R., Gross D., Nicol D., The B. T. // *J. Med. Genet.* — 2002. — Vol. 39. — P. 1—5.

47. Renal oncocytomas with rearrangements involving 11q13 contain breakpoints near CCND1 / Zanssen S., Gunawan B., Fuzesi L., Warburton D., Schon E. A. // *Cancer Genet. Cytogenet.* — 2004. — Vol. 149. — P. 120—124.

48. Identification of novel Wilms' tumor suppressor gene target genes implicated in kidney development / Kim H. S., Kim M. S., Hancock A. L., Harper J. C., Park J. Y., Poy G., Perantoni A. O., Cam M., Malik K., Lee S. B. // *J. Biol. Chem.* — 2007. — Vol. 282. — P. 16 278—16 287.

49. Hohenstein P., Hastie N. D. The many facets of the Wilms' tumor gene, WT1 // *Hum. Mol. Genet.* — 2006. — Vol. 15. — P. R196—R201.

50. WT1 gene analysis in sporadic early-onset and bilateral wilms tumor patients without associated abnormalities / Perotti D., Mondini P., Terenziani M., Spreafico F., Collini P., Fossati-Bellani F., Radice P. // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2005. — Vol. 27. — P. 197—201.

51. Improved identification of von Hippel-Lindau gene alterations in clear cell renal tumors / Nickerson M. L., Jaeger E., Shi Y., Durocher J. A., Mahurkar S., Zaridze D., Matveev V., Janout V., Kollarova H., Bencko V., Navratilova M., Szeszenia-Dabrowska N., Mates D., Mukeria A., Holcatova I., Schmidt L. S., Toro J. R., Karami S., Hung R., Gerard G. F., Linehan W. M., Merino M., Zbar B., Boffetta P., Brennan P., Rothman N., Chow W. H., Waldman F. M., Moore L. E. // *Hum. Cancer Bio.* — 2008. — Vol. 14. — P. 4726—4734.

52. Woodward E. R. Familial non-syndromic clear cell renal cell carcinoma // *Curr. Mol. Med.* — 2004. — Vol. 4. — P. 843—848.

53. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms / Cheng L., Zhang S., MacLennan G. T., Lopez-Beltran A., Montironi R. // *Hum. Pathol.* — 2009. — Vol. 40. — P. 10—29.

*Dmitry Sergeyevich Mikhaylenko¹, Lyudmila Nikolayevna Lyubchenko²,
Dmitry Vladimirovich Zaletayev³*

DNA-DIAGNOSIS OF HEREDITARY RENAL CANCER (REVIEW)

¹ MD, PhD, Researcher, Laboratory of Epigenetics, Research Center for Medical Genetics RAMS
(1, ul. Moskvorechie, Moscow, 115478, Russian Federation); Researcher, Laboratory of Human Molecular
Genetics, Molecular Medicine Research Institute, I. M. Sechenov Moscow Medical Academy
(8, ul. Trubetskaya, Moscow, 119991, Russian Federation)

² MD, PhD, Head, Clinical Oncogenetics Laboratory, Clinical Oncology Research Institute,
N. N. Blokhin RCRC RAMS (24, Kashirskoye sh., Moscow 115478, Russian Federation)

³ DSc, PhD, Professor, Head, Laboratory of Epigenetics, Research Center for Medical Genetics RAMS
(1, ul. Moskvorechie, Moscow, 115478, Russian Federation)

Address for correspondence: Lyubchenko Lyudmila Nikolayevna, Clinical Oncogenetics Laboratory,
Clinical Oncology Research Institute, N. N. Blokhin RCRC RAMS, 24, Kashirskoye sh., Moscow 115478,
Russian Federation; e-mail: clingen@mail.ru

Approximately 10 types of hereditary renal cancer have been identified and characterized by apparent clinical and genetic heterogeneity. The numerous molecular genetic studies of various renal cancer types and DNA-diagnostic potentials need to be systematized. The review considers monogenic cancer syndromes leading to development of renal cell carcinoma, such as von Hippel—Lindau syndrome, Birt—Hogg-Dube syndrome, hereditary papillary renal cell carcinoma type I, hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. Familial balanced translocations with formation of chimerical genes are described and new fields of development of DNA-diagnosis methods to evaluated familial renal cancer are discussed separately. This review may be useful for oncologists and genetics involved in the diagnosis and treatment of hereditary renal tumors.

Key words: renal cancer, DNA-diagnosis, germline mutations, chimerical genes.