
ОБЗОРЫ

УДК: 616.61+616.62–006.6:616.1

РЕГУЛЯЦИЯ АНГИОГЕНЕЗА ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ПОЧКИ И МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Е.А. Усынин, С.И. Винтизенко

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

В обзоре представлена современная концепция опухолевого ангиогенеза. Процесс формирования новых сосудов важен при развитии опухолей мочевыделительной системы, которые разнообразны по происхождению, для них характерны разные факторы риска, однако ангиогенез является универсальным механизмом развития как рака почки, так и рака мочевого пузыря. Маркеры образования сосудов имеют прогностическое и предсказательное значение.

Ключевые слова: ангиогенез, рак почки, рак мочевого пузыря

ANGIOGENESIS REGULATION IN RENAL AND BLADDER CANCERS

L.V. Spirina, I.V. Kondakova, Y.A. Usynin, S.I. Vintzenko

Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, Siberian Branch of the RAMS

This review presents the modern concept of cancer angiogenesis. The process of new vessel formation is important for the development of urological malignancies having different origin and risk factors. Angiogenesis, however, is a universal mechanism for the development of renal and bladder cancers. Angiogenesis markers have both prognostic and predictive values.

Key words: angiogenesis, renal cancer, bladder cancer.

Ангиогенез является необходимым условием опухолевого прогрессирования при злокачественных новообразованиях мочеполовой системы. Стимуляция ангиогенеза происходит при гипоксии, ацидозе и воспалительной реакции. Развитие гипоксии приводит к активации факторов, индуцируемых гипоксией (HIF), которые, в свою очередь, способствуют активации ангиогенных факторов [6]. Концепция опухолевого ангиогенеза в настоящее время активно изучается. В обзоре приведены особенности ангиогенеза и его регуляция при злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря.

Концепция опухолевого ангиогенеза

Долгое время считалось, что опухолевые клетки являются самодостаточными. Однако J. Folkman [13] было доказано, что при достижении опухолью размера 2 мм клетки, составляющие ее, испытывают недостаток в кислороде и питательных веществах, что приводит к активации неоангиогенеза. Эти наблюдения легли в основу создания концепции опухолевого ангиогенеза. Суть ее сводится к тому, что если

трансформированные клетки не продуцируют факторов, способствующих эффективному формированию интратуморальной сосудистой сети, новообразование не может достичь размеров, превышающих в диаметре 2 мм. Значимые неоплазмы возникают лишь в тех случаях, когда процесс злокачественной трансформации сопровождается не только самопроизвольным делением клеток, утратой их способности к апоптозу, инвазией, метастазированием, но и секрецией гуморальных стимуляторов ангиогенеза, обеспечивающих адекватную оксигенацию нарастающей опухолевой массы.

Ключевым моментом является продукция митогенных факторов опухолевой клеткой. Известно, что в условиях гипоксии происходит накопление транскриптомных факторов, индуцируемых гипоксией, – HIF (HIF-1 α и HIF-1 β). Их комплекс проникает в ядро, связывается с соответствующим HIF-ответственным участком и изменяет транскрипцию многих генов, в том числе генов сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor – VEGF-A), фактора роста фибробластов (fibro-

blast growth factors – FGF), трансформирующего фактора роста- β (transforming growth factor – TGF- β) и др. [17, 42]. Молекулярный механизм действия факторов ангиогенеза происходит при участии рецепторных тирозинкиназ (receptor tyrosine kinases – RTK) и заканчивается активацией митоген активируемой протеин киназы (MAP), экстраклеточной регуляторной киназы (ERK) и других сигнальных путей.

VEGF усиливает проницаемость сосудов и создает условия для проникновения белков плазмы крови в тканевое экстраклеточное пространство, что способствует миграции эндотелиальных клеток и активному протеолизу экстраклеточного матрикса [12]. FGF совместно с VEGF также усиливает протеолитические процессы, в частности, стимулирует экспрессию матриксных металлопротеиназ [51]. TGF- β , кроме своего участия в регуляции клеточной адгезии и модуляции иммунных свойств, способен ингибировать продукцию антиангиогенного олигопептида – ангиостатина [35].

Внутриклеточные протеолитические системы, основными составляющими которой являются кальпаины и протеасомальный протеолитический комплекс, играют существенную роль в регуляции опухолевого ангиогенеза. Известно, что протеасомная система участвует в деградации основных митогенных и ангиогенных факторов. Кроме того, в процессе ангиогенеза важную роль играет миграция эндотелиальных клеток к месту неоваскуляризации. Влияние убиквитинзависимой протеасомной системы на процессы движения клетки доказано при помощи ингибитора протеасом бортезомида, который снижал способность клеток к активному передвижению [34, 48]. Показано также, что протеасомальный комплекс участвует в деградации основных маркеров подвижности клетки: рецептора эпидермального фактора роста (EGFR – endothelial growth factor receptor), E-кадгерина и TGF- β [22, 44].

В настоящее время ангиогенез в злокачественных новообразованиях представляет собой дисбаланс между ангиогенными и ангиостатическими факторами [5, 14]. Ингибиторы ангиогенеза, в свою очередь, снижают активность ростовых митогенных факторов, протеолитических ферментов и тем самым нарушают передачу ангиогенного сигнала. Выделяют 4

основные группы эндогенных ингибиторов ангиогенеза: интерфероны, фрагменты протеолитического расщепления экстраклеточного матрикса, интерлейкины, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ [11].

Биологические составляющие молекулярного механизма ангиогенеза являются источниками определения маркеров прогрессирования заболевания и развития таргетной лекарственной терапии при онкопатологии [2, 5, 8, 10, 19, 28, 36]. Данная стратегия включает в себя применение ингибиторов ангиогенных факторов (например, антитела к VEGF) и эндогенных ингибиторов (например, эндостатина и ангиостатина) [9, 14, 40, 47].

В последнее время придается большое значение Notch сигнальному пути, который играет важную роль в регуляции клеточной пролиферации, процессах апоптоза и ангиогенеза [45]. Показано, что при действии VEGF происходит активация гена Notch Delta, что сопровождается стимуляцией развития сосудистой сети [33]. В экспериментальных условиях выявлено, что данный лиганд играет роль в развитии сосудистой сети глиобластомы и в культуре раковых клеток простаты [29]. При развитии гепатосаркомы у трансгенных мышей выявлена повышенная экспрессия Dll4 (Delta-like 4) [18]. Известно, что Dll4 определяет, сколько отростков отпочковывается от родительского сосуда в процессе ангиогенеза, и является перспективной альтернативой фактору роста сосудистого эндотелия (VEGF) [50].

Следовательно, развитие и распространение злокачественных новообразований тесно связаны с неоангиогенезом, что способствует выявлению новых маркеров злокачественного процесса, их применению при оценке прогноза заболевания и созданию новых таргетных препаратов.

Ангиогенез при опухолях почки

Ангиогенез является важным процессом при развитии злокачественных новообразований почки. Опухоли почки неоднородны по своему составу и представлены несколькими видами наследственных форм почечноклеточных карцином. К ним относятся светлоклеточная почечноклеточная карцинома (синдром фон

Хиппель-Линдау, von Hippel-Lindau syndrome), наследственная папиллярная карцинома почки, хромофобная почечноклеточная карцинома (Birt-Hogg-Dube syndrome).

В канцерогенезе светлоклеточных карцином наиболее характерным событием является инактивация гена VHL (von Hippel-Lindau syndrome), в результате чего происходит аномальная продукция многих факторов роста, в том числе молекул, способствующих увеличенному ангиогенезу [4, 23]. Белок VHL входит в состав E3 убиквитин лигазы [26, 27], которая в условиях нормальной оксигенации способствует присоединению убиквитина к транскриптомным факторам (hypoxia-inducible factor – (HIF): HIF-1 α , HIF-2 α и HIF-3 α), что способствует их протеасомной деградации [25]. В условиях гипоксии VHL комплекс в составе E3 убиквитин лигазы не связывается с транскриптомными факторами. HIF-1 α и, соответственно, HIF-1 β накапливаются в клетках. Их комплекс проникает в ядро, связывается с соответствующим HIF-ответственным участком и изменяет транскрипцию многих генов, в том числе VEGF-A (активирует ангиогенез), рецепторы эпидермального фактора роста 1-го типа (epidermal growth factor receptor type 1 – EGFR1), тромбоцитарного фактора роста β (platelet-derived growth factor – PDGF), трансформирующего фактора роста α (transforming growth factor – TGF- α) и трех транскриптомных репрессоров Е-кадгерина – основного белка межклеточных адгезивных контактов [42]. Таким образом, мутация в гене VHL приводит к потере соответствующего белка, нарушению деградации и накоплению факторов, стимулирующих ангиогенез, пролиферацию клеток и усиление роста опухолей. В экспериментальных условиях показано, что в клетках почечноклеточной карциномы с дефектным белком VHL происходит накопление HIF факторов даже в условиях нормоксии. Разрушение данных факторов происходит при участии кальпаинов [52].

В папиллярных почечноклеточных карциномах наблюдается мутационная активация тирозинкиназы MET. MET представляет собой мембранный рецептор, участвует в запуске пролиферативных сигнальных каскадов [4]. У носителей активированного аллеля MET в почках

обнаруживается до 3400 микрокарцином [31].

Синдром Birt-Hogg-Dube характеризуется появлением хромофобных почечно-клеточных карцином и онкоцитом, а также наличием множественных опухолей волосяных фолликул и бронхолегочных кист. Ген BHD находится на коротком плече 17 хромосомы, но функция его до сих пор неизвестна [32]. Еще одна разновидность заболевания характеризуется сочетанной предрасположенностью к лейомиомам и карциномам почек. Этот синдром ассоциирован с мутациями в гене фумарат-гидратазы, кодирующем фермент цикла Кребса [31].

При развитии злокачественных новообразований процесс неоангиогенеза имеет ключевое значение. К факторам ангиогенеза при опухолях почки относят плотность микрососудов. Данный фактор связан с метастазированием и экспрессией VEGF [49]. Известно, что VEGF не обнаружен в здоровой ткани почки, однако увеличенная экспрессия белка выявлена при всех разновидностях опухолей почек. Плотность микрососудов совместно с уровнем экспрессии матриксной металлопротеиназы-2 указывают на опухоли больших размеров – более 7 см [38]. HIF также является маркером прогноза при почечноклеточной карциноме [30]. Среди других HIF независимых ангиогенных факторов, связанных с развитием рака почки, выделяют EGFR, TGF- α , bFGF и др. Известно, что содержание EGFR и TGF- α в почечноклеточных опухолях повышено, отмечена их связь с размером опухоли [39]. Экспрессия bFGF и его рецептора также связана со стадией заболевания и развитием метастазирования [43]. Плацентарный фактор роста и тромбоспондин являются прогностическими факторами при развитии светлоклеточных почечноклеточных карцином [37].

Изучение ангиогенеза и факторов, регулирующих его, создает предпосылки для развития таргетной терапии. Разработано несколько препаратов, влияющих на разные внутриклеточные мишени, относящиеся к патогенетическому пути, связанному с инактивацией гена VHL. К препаратам, ингибирующим непосредственно ангиогенез, относятся бевацизумаб (авастин) (рекомбинантное человеческое антитело, связывающее VEGF) и сунитиб (низкомолекулярный

ингибитор тирозинкиназы VEGFR и PDGFR). К препаратам, влияющим на клеточную пролиферацию, относят цетуксимаб (антитела к EGFR), панитумумаб (высокоспецифичное человеческое антитело к EGFR), лапатиниб (активный ингибитор EGFR- и ErbB2-тирозинкиназ) [1, 47]. Показана высокая эффективность применения бевацизумаба для лечения распространенного почечноклеточного рака, увеличение безрецидивного периода и уменьшение объема опухоли по сравнению с плацебо [7].

Таким образом, при раке почки выделены основные ростовые факторы, выявлена их взаимосвязь с клинико-морфологическими параметрами заболевания. Имеются предпосылки и разработаны препараты, позволяющие проводить антиангиогенную терапию.

Ангиогенез при опухолях мочевого пузыря

Рак мочевого пузыря представляет собой разнородную по своему гистологическому строению группу новообразований. Большинство раков представлено переходноклеточным вариантом, меньший процент приходится на плоскоклеточные раки и аденокарциномы. Известно, что рак мочевого пузыря (РМП) не входит в состав основных раковых синдромов, поэтому семейная наследственность опухолей мочевого пузыря наблюдается редко.

Однако наряду с известными факторами риска развития рака мочевого пузыря все большее значение приобретают генетические факторы риска. Риск развития РМП повышен у носителей мутаций, инактивирующих гены так называемой «mismatch» репарации ДНК [23]. Среди специфичных для РМП мутаций выделяют активацию онкогена HRAS1, повреждения генов, регулирующих пролиферацию (CDKN2A и INK4B), инактивацию супрессорного гена RB1, повреждение антионкогена p53.

Процесс формирования новых кровеносных сосудов также имеет важное значение в развитии рака мочевого пузыря. Известны факторы ангиогенеза, такие как плотность микрососудов, HIF-регулируемые факторы: VEGF, bFGF и др., для которых выявлены ассоциации с клинико-морфологическими признаками заболевания и его исходом. Плотность микрососудов в опу-

холи является важным признаком, связанным с рецидивированием, опухолевой прогрессией, метастазированием в лимфоузлы [16]. VEGF и bFGF являются независимыми факторами рецидивирования [20]. Выявлены ассоциации между полиморфизмом гена VEGF и риском развития рака мочевого пузыря [15], что, вероятно, имеет значение при прогрессировании заболевания.

Регуляция процесса ангиогенеза происходит при участии большого количества протеолитических ферментов. На культуре клеток рака мочевого пузыря показано, что внутриклеточные протеолитические ферменты, кальпаины, способны усиливать подвижность раковых клеток и, следовательно, их способность к инвазивному росту. Известно, что плотность микрососудов в опухоли связана с уровнем экспрессии MMP-9 и MMP-2 [21]. Экспрессия фактора HIF-1 α , уровень которого регулируется протеасомами, является независимым прогностическим фактором для пациентов с раком мочевого пузыря [46]. Применение ингибитора 20S протеасомы бортезомиба приводит к снижению экспрессии VEGF в культуре раковых клеток мочевого пузыря 253JB-V [24].

Другим механизмом регуляции ангиогенеза при раке мочевого пузыря является Notch сигнальный путь. Выявлено, что экспрессия Dll4 повышена при поверхностном и инвазивном раке мочевого пузыря и коррелирует с экспрессией CD34 и VEGF. Вероятно, Dll4 имеет прогностическое значение в развитии переходноклеточного рака мочевого пузыря [41].

Вопрос развития таргетной терапии также актуален при раке мочевого пузыря [3], что может повысить эффективность лечения. Однако клинические исследования по оценке эффективности антиангиогенной терапии при раке данной локализации не проводились. Следовательно, процесс неоангиогенеза играет важную роль в развитии рака мочевого пузыря, а молекулярные факторы, способствующие его развитию, могут использоваться при оценке прогноза заболевания, а также в качестве основных целей приложения таргетной терапии.

Заключение

В таблице показаны основные факторы, которые имеют значение в развитии опухолей почки и мочевого пузыря. Здесь приведены

Таблица

Основные генетические и ангиогенные факторы развития злокачественных новообразований почки и мочевого пузыря

Факторы	Рак почки	Рак мочевого пузыря
Генетические	Инактивация гена VHL накопление транскриптомных факторов HIF и активируется ангиогенез	Мутации, инактивирующие гены «mis-match» репарации ДНК
	Мутационная активация тирозинкиназы MET (нарушение сигнальных каскадов)	Активация онкогена HRAS1
	Ген BHD (функция неизвестна)	Повреждения генов CDKN2A и INK4B
	Мутации в гене фумарат-гидратазы	Инактивация супрессорного гена RB1; повреждения антионкогена p53
Факторы, связанные с процессом ангиогенеза	Ангиогенные факторы: плотность микрососудов; HIF, VEGF, bFGF, EGFR регуляторные факторы: протеолитические ферменты (ММП, протеасомы)	Ангиогенные факторы: плотность микрососудов, HIF, VEGF и bFGF, лиганд Dll4; регуляторные факторы: протеолитические ферменты (кальпаины; ММП, протеасомы)

Примечание: ММП – матриксные металлопротеиназы, HIF – транскриптомный фактор, индуцированный гипоксией, VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, bFGF – основной фактор роста фибробластов, EGFR – рецептор эпидермального фактора роста, Dll4 – дельта подобный лиганд 4.

генетические маркеры, факторы, связанные с процессом неоангиогенеза. Следует отметить, что роль эндогенных ингибиторов ангиогенеза в развитии и прогрессировании опухолей почки и мочевого пузыря недостаточно изучена. Несмотря на накопленные знания о роли ангиогенеза в злокачественных новообразованиях почки и мочевого пузыря, выявление маркеров опухолевого процесса и развитие антиангиогенной терапии остаются проблемы профилактики и ранней диагностики заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фильченков А.А. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиогенеза // Онкология. 2007. Т. 9. С. 321–328.
2. Auguste P., Lemire S., Larrieu-Lahargue F. et al. Molecular mechanism of tumor vascularization // Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2005. Vol. 54, № 1. P. 53–61.
3. Azuma H., Katsuoka Y. Molecular targeting therapy for bladder cancer // Hinyokika Kyo. 2008. Vol. 54, № 1. P. 67–75.
4. Bodmer D., van den Hirk W., van Groningen J.J. et al. Understanding familial and non-familial renal cell cancer // Hum. Mol. Genet. 2002. Vol. 11. P. 2489–2498.
5. Cao Y. Tumor angiogenesis and therapy // Biomed. Pharmacother. 2005. Vol. 59. P. 340–343.
6. Charlesworth P.J.S., Harris A.L. Mechanism of disease: angiogenesis in urologic malignancies // Nature Clin. Pract. 2006. Vol. 3. P. 157–169.
7. Costa J.L., Drabkin H.A. Renal cell carcinoma: new developments in molecular biology and potential for targeted therapies // The oncologist. 2007. Vol. 12. P. 1404–1415.
8. Courley M., Williamson J.S. Angiogenesis: new targets for the development of anticancer chemotherapies // Curr. Pharm. Des. 2000. Vol. 6, № 4. P. 417–439.

9. Dhanabal M., Sethuraman N. Endogenous angiogenesis inhibitors as therapeutic agents: historical perspectives and future direction // Recent Patents Anticancer Drug Discov. 2006. Vol. 1, № 2. P. 223–236.
10. Eichhorn M.E., Kleespies A., Angele M.K. et al. Angiogenesis in cancer: molecular mechanism, clinical impact // Langenbecks Arch. Surg. 2007. Vol. 392, № 2. P. 371–379.
11. Feldman A.L., Libutti S.K. Progress in antiangiogenic gene therapy of cancer // Cancer. 2000. Vol. 89. P. 1181–1194.
12. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis // Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2001. Vol. 280. P. 1358–1366.
13. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications // N. Engl. J. Med. 1971. Vol. 285. P. 1182–1186.
14. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis // Semin. Oncol. 2002. Vol. 29. P. 15–18.
15. Garcia-Closas M., Malats N., Real F.X. et al. Large-scale evaluation of candidate genes identifies association between VEGF polymorphism and bladder cancer risk // Plos. Genet. 2007. Vol. 3. P. 287–293.
16. Goddard J.C., Sutton C.D., Furness P.N. et al. Microvessel density at presentation predicts subsequent muscle invasion in superficial bladder cancer // Clin. Cancer Res. 2003. Vol. 9. P. 2583–2586.
17. Gupta M.K., Qin R.Y. Mechanism and its regulation of tumor-induced angiogenesis // World J. Gastroenterol. 2003. Vol. 9, № 3. P. 1144–1155.
18. Hainaud P., Cotreres J.O., Villemain A. et al. The role of the vascular endothelial growth factor-Delta-like 4 Ligand/Notch4-Ephrin B2 cascade in tumor vessel remodeling and endothelial cell functions // Cancer Res. 2006. Vol. 66, № 17. P. 8501–8510.
19. Harper J., Moses M.A. Molecular regulation of tumor angiogenesis: mechanism and therapeutic implication // EXS. 2006. Vol. 96. P. 223–268.
20. Inoue K., Slaton J.W., Karashima T. et al. The prognostic value of angiogenesis factor expression for predicting recurrence and metastasis of bladder cancer after neoadjuvant chemotherapy and radical cystectomy // Clin. Cancer. Res. 2000. Vol. 6. P. 4866–4873.

21. Inoue K., Kamada M., Slaton J.W. *et al.* The prognostic value of angiogenesis and metastasis-related genes for progression of transitional cell carcinoma of the renal pelvis and ureter // *Clin. Cancer Res.* 2002. Vol. 8. P. 1863–1870.
22. Izzi L., Attisano L. Ubiquitin-dependent regulation of TGF- β signaling in cancer // *Neoplasia*. 2006. Vol. 8. P. 677–688.
23. Kaelin W.G. Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer // *Clin. Cancer Res.* 2004. Vol. 10, № 18 (Pt. 2). P. 6290–6295.
24. Kamat A.M., Karashima T., Davis D.W. *et al.* The proteasome inhibitor bortezomib synergizes with gemtacinabine to block the growth of human 253JB-V bladder tumors in vivo // *Mol. Cancer Ther.* 2004. Vol. 3, № 3. P. 279–290.
25. Kamura T., Sato S., Iwai K. *et al.* Activation of HIF- α ubiquitination by a reconstituted von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor complex // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. Vol. 97. P. 10430–10435.
26. Kim W.Y., Kaelin W.G. Role of VHL gene mutation in human cancer // *J. Clin. Oncol.* 2004. Vol. 22. P. 4991–5004.
27. Kim H.L., Seligson D., Liu X. *et al.* Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma // *J. Urol.* 2005. Vol. 173. P. 1496–1501.
28. Kirstein M.N., Moore M.M., Dudek A.Z. Review of selected patients for cancer therapy targeting tumor angiogenesis // *Recent Patients Anticancer Drug Discov.* 2006. Vol. 1, № 2. P. 153–161.
29. Li J.L., Sainson R.C., Shi W. *et al.* Delta-like 4 Notch ligand regulates tumor angiogenesis, improves vascular function, and promotes tumor growth in vivo // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67, № 23. P. 11244–11253.
30. Lidgren A., Hedberg Y., Grankvist K. *et al.* The expression of hypoxia-inducible factor 1 α is a favorable independent prognostic factor in renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2005. Vol. 11. P. 1129–1135.
31. Linehan W.M., Zbar B. Focus on kidney cancer // *Cancer Cell*. 2004. Vol. 6. P. 223–228.
32. Linehan W.M., Pinto P.A., Srinivasan R. *et al.* Identification of the genes for kidney: opportunity for disease-specific targeted therapeutics // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 15. P. 671–679.
33. Liu Z.L., Shirakawa T., Li Y. *et al.* Regulation of Notch 1 and Dll4 by vascular endothelial growth factor in arterial endothelial cells: implications for modulating arteriogenesis and angiogenesis // *Mol. Cell. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 14–25.
34. Lorch J.H., Thomas T.O., Schmoll H.J. Bortezomib inhibits cell-cell adhesion and cell migration and enhances epidermal growth factor receptor inhibitor-induced cell death in squamous cell cancer // *Cancer Res.* 2007. Vol. 67, № 2. P. 727–734.
35. Mahony C.A., Albo D., Tuszynski G.P. *et al.* Transforming growth factor β 1 inhibits generation of angiostatin by human pancreatic cancer cells // *Surgery*. 1998. Vol. 124. P. 388–393.
36. Marme D. Tumor angiogenesis: new approaches to cancer therapy // *Onkologie*. - 2001. Vol. 24. P. 1–5.
37. Matsumoto K., Suzuki K., Koeke H. *et al.* Prognostic significance of plasma placental growth factor levels in renal cell cancer: an association with clinical characteristics and vascular endothelial growth factor levels // *Anticancer Res.* 2003. Vol. 23. P. 4953–4958.
38. Miyta Y., Koga S., Kanda S. *et al.* Expression of cyclooxygenase-2 in renal cell carcinoma: correlation with tumor cell proliferation, apoptosis, angiogenesis, expression of matrix metalloproteinase-2, and survival // *Clin. Cancer Res.* 2003. Vol. 9. P. 1741–1749.
39. Motzer R.J., Amato R., Todd M. *et al.* Phase II trial of anti-epidermal growth factor receptor antibody C225 in patients with advanced renal cell carcinoma // *Invest. New Drugs*. 2003. Vol. 21. P. 99–101.
40. Pang R.W., Poon R.T. Clinical implication of angiogenesis in cancers // *Vasc. Health Risk Manag.* 2006. Vol. 2, № 2. P. 97–108.
41. Patel N.S., Dobbie M.S., Rochester M. *et al.* Up-regulation of endothelial delta-like 4 expression correlates with vessel maturation in bladder cancer // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 15. P. 4836–4843.
42. Patel P.H., Chadalavada R.S.V., Chaganti R.S.K. *et al.* Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma // *Clin. Cancer Res.* 2006. Vol. 12, № 24. P. 7215–7220.
43. Rasmuson T., Grankvist K., Jacobsen J. *et al.* Impact of serum basic fibroblast growth factor on prognosis in human renal cell carcinoma // *Eur. J. Cancer*. 2001. Vol. 37. P. 2199–2203.
44. Shen Y., Hirsch D.S., Sasiela C.A. *et al.* CDC-42 regulates E-cadherin ubiquitination and degradation through EGF receptor to Src-mediated pathway // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. P. 5127–5137.
45. Suresh N., Poongoli G.L., Felicita P. *et al.* Expression pattern of Dll4 during chick embryogenesis // *Histochem. Cell Biol.* 2007. Vol. 128. P. 147–152.
46. Theodoropoulos V.E., Lazaris A.C., Sofras F. *et al.* Evaluation of hypoxia-inducible factor 1 α overexpression as a predictor of tumor recurrence and progression in superficial urothelial bladder cancer // *BJU. Int.* 2005. Vol. 95. P. 425–431.
47. Veeravagu A., Hsu A.R., Cai W. *et al.* Vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor as anti-angiogenic agents in cancer therapy // *Recent Patients Anticancer Drug Discov.* 2007. Vol. 2, № 1. P. 59–61.
48. Voorhees P.M., Dees E.C., O'Neil B. The proteasome as target for cancer therapy // *Clin. Cancer Res.* 2003. Vol. 9. P. 6316–6325.
49. Yagasaki H., Kawata N., Takimoto Y., Nemoto N. Histopathological analysis of angiogenic factors in renal cell carcinoma // *Int. J. Urol.* 2003. Vol. 10. P. 220–227.
50. Yan M., Plowman G.D. Delta-like 4/Notch signalling and its therapeutic implication // *Clin. Cancer Res.* 2007. Vol. 13, № 24. P. 7243–7246.
51. Yoshiji H., Kuriyama S., Yoshii J. *et al.* Synergistic effect of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor in murine hepatocellular carcinoma // *Hepatology*. 2002. Vol. 35. P. 834–842.
52. Zhou J., Koel R., Herr B. *et al.* Calpains mediate a von Hippel-Lindau protein-independent destruction of hypoxia-inducible factor-1 α // *Mol. Biol. Cell*. 2006. Vol. 17. P. 1549–1558.

Поступила 25.05.08