



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-264-274>



Генетические изменения и метаболические основы рака почки: новые возможности для таргетной терапии

Урманцев Марат Фаязович — к.м.н., доцент, кафедра урологии и онкологии, orcid.org/0000-0002-4657-6625

М.Ф. Урманцев, Р.И. Тавабилов, М.Р. Бакеев

Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

Тавабилов Радмир Ильдарович — ординатор, кафедра урологии и онкологии, orcid.org/0009-0004-2622-3672

* **Контакты:** Тавабилов Радмир Ильдарович, e-mail: tavabilov987@yandex.ru

Бакеев Марат Радикович — студент 6 курса, orcid.org/0000-0002-4160-2820

Аннотация

Ранее предполагалось, что почечно-клеточный рак (ПКР) представляет собой единое заболевание. Однако на данный момент ПКР характеризуется как гетерогенная группа опухолей, различающихся по гистологическим особенностям, генетическим аномалиям и вариативному клиническому течению. В нормальных клетках энергия вырабатывается в результате расщепления химических связей в питательных веществах посредством окисления жиров, белков или углеводов. Мутационные изменения в генах, ассоциированных с ПКР, таких как VHL, FLCN, PTEN и SDH, приводят к нарушению клеточной адаптации и изменениям в кислородном статусе, железном обмене и питательных веществах. В данном обзоре представлены известные генетические аномалии, наблюдаемые при ПКР, и их влияние на метаболические перестройки. Понимание генетических и метаболических механизмов, лежащих в основе ПКР, имеет решающее значение для разработки эффективных методов лечения. Таргетная терапия, направленная на конкретные генетические аномалии или метаболические пути, может представлять собой перспективный подход к лечению ПКР. Кроме того, изучение метаболических основ ПКР может также привести к разработке новых биомаркеров для ранней диагностики и мониторинга заболевания. Также исследование роли генов VHL, FLCN, PTEN и SDH в развитии ПКР может предоставить ценную информацию о молекулярных механизмах, лежащих в основе этого заболевания. Это может привести к разработке новых стратегий лечения, направленных на восстановление нормальной функции этих генов или компенсацию их нарушений. В целом комплексный подход к изучению ПКР, включающий генетические, метаболические и клинические аспекты, может привести к разработке более эффективных методов лечения и улучшению прогноза для пациентов с этим заболеванием.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, метаболические основы, метаболическое перепрограммирование, эффект Варбурга, таргетная терапия, генетическая изменчивость, наследственные новообразования

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Вклад авторов. Все авторы внесли эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Для цитирования: Урманцев М.Ф., Тавабилов Р.И., Бакеев М.Р. Генетические изменения и метаболические основы рака почки: новые возможности для таргетной терапии. Креативная хирургия и онкология. 2024;14(3):264–274. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-264-274>

Поступила в редакцию: 04.05.2024

Поступила после рецензирования и доработки: 15.07.2024

Принята к публикации: 20.08.2024

Genetic Variation and Metabolic Basis of Kidney Cancer: New Opportunities for Targeted Therapy

Marat F. Urmantsev, Radmir I. Tavabilov, Marat R. Bakeev

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Radmir I. Tavabilov, e-mail: tavabilov987@yandex.ru

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) has previously been considered as a single disease. However, it is currently characterized as a heterogeneous group of tumors that differ in histological features, genetic abnormalities, and variable clinical course. In normal cells, energy is produced by the cleavage of chemical bonds in nutrients through the oxidation of fats, proteins, or carbohydrates. Mutational alterations in genes associated with RCC, including VHL, FLCN, PTEN and SDH, lead to abnormal cellular adaptation to changes in oxygen status, iron metabolism and nutrients. The present paper reviews the known genetic abnormalities observed in RCC and their impact on metabolic alterations. Understanding the genetic and metabolic mechanisms underlying RCC is crucial for the development of effective therapies. Targeting specific genetic abnormalities or metabolic pathways represents a promising approach to the RCC treatment. In addition, studies into the metabolic basis of RCC contribute to the development of new biomarkers for early diagnosis and monitoring of the disease. Moreover, investigating the role of VHL, FLCN, PTEN, and SDH genes in the development of RCC provides valuable information on the molecular mechanisms behind the disease. As a result, it may lead to the development of new treatment strategies aimed at restoring the normal function of these genes or compensating for their abnormalities. Overall, an integrated approach to the study of RCC that considers genetic, metabolic, and clinical aspects will ensure that more effective treatments are developed and prognosis for patients with this disease are improved.

Keywords: renal cell carcinoma, metabolic basis, metabolic reprogramming, Warburg effect, targeted therapy, genetic variation, hereditary neoplasms

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Sponsorship data. This work is not funded.

Author contribution. The authors contributed equally to this article.

For citation: Urmantsev M.F., Tavabilov R.I., Bakeev M.R. Genetic variation and metabolic basis of kidney cancer: new opportunities for targeted therapy. *Creative surgery and oncology*. 2024;14(3):264–274. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2024-14-3-264-274>

Received: 04.05.2024

Revised: 15.07.2024

Accepted: 20.08.2024

Marat F. Urmantsev — *Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Urology and Oncology, orcid.org/0000-0002-4657-6625*

Radmir I. Tavabilov — *Resident, Department of Urology and Oncology, orcid.org/0009-0004-2622-3672*

Marat R. Bakeev — *6th year Student, orcid.org/0000-0002-4160-2820*

ВВЕДЕНИЕ

По данным глобальной статистики, в мире ежегодно регистрируется около 403,3 тыс. новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), а также 175,1 тыс. смертей, связанных с этим заболеванием. В 2022 году в Российской Федерации было выявлено 625 тыс. новых случаев злокачественных новообразований. Показатель заболеваемости ПКР составляет 135,5 на 100 тыс. населения, что делает его одной из наиболее актуальных проблем в современной онкологии [1].

На настоящий момент этиология ПКР остается не изученной в полной мере. Доказаны факторы риска, влияющие на развитие заболевания, к которым относятся избыточная масса тела, курение и артериальная гипертензия [2]. В 1997 году с внедрением Гейдельбергской классификации была выведена корреляционная зависимость между генетическими и гистопатологическими изменениями при почечно-клеточном раке [3]. Изучение наследственных синдромов ПКР позволило выявить более 17 различных генов, способных вызывать данное заболевание [3].

Рак паренхимы почки (почечно-клеточный рак) — группа злокачественных заболеваний, состоящая из различных типов рака, для которых характерна различная патоморфологическая картина, переменное клиническое течение, а также генетические изменения и индивидуальная реакция на терапию. Исторически считалось, что ПКР представляет собой единое заболевание, однако РП представляет гетерогенную группу опухолей эпителия почечных канальцев, которая включает различные гистогенетические варианты спорадических (97–98 %) и наследственных (2–3 %) злокачественных новообразований [4]. Мутации генов, связанных с РП, таких как VHL, FLCN, PTEN или SDH, приводят к нарушению энергетического обмена и влияют на метаболические пути в клетке. Идентификация генетических основ РП и их влияния на метаболические процессы расширила наше понимание о биологии этого вида онкологического заболевания, позволив разработать новые методы таргетного лечения.

Семейный светлоклеточный ПКР. Синдром Хиппеля — Линдау

Синдром Хиппеля — Линдау представляет собой аутосомно-доминантное онкологическое заболевание. Генетическая мутация гена VHL является основной причиной развития этого синдрома [5]. Пациенты с дефектом гена имеют повышенный риск развития светлоклеточного почечно-клеточного рака (сПКР), который может характеризоваться рецидивами, двусторонней локализацией, а также мультифокальностью. Активное наблюдение за небольшими опухолями почек является терапевтическим основным подходом к пациентам с сПКР, ассоциированным с мутацией VHL-гена, до тех пор, пока самая крупная опухоль не достигнет размера 3 см. После достижения этого размера рекомендуется нефросберегающая операция для предотвращения дальнейшего роста опухоли и сохранения функции почек.

Внутриклеточные механизмы чувствительности к кислороду и онкогенез

Клеточные структуры получают силу, разрывая химические соединения в питательных элементах, включая жиры, белки и углеводы, в механизме их окислительного процесса. Эта мощность трансформируется в богатые энергией фосфатные связи аденозинтрифосфата (АТФ), который затем используется для всех клеточных функций. Глюкоза сначала превращается в пировиноградную кислоту (ПВК) в ходе гликолиза, при этом образуются две молекулы никотинамидадениндинуклеотида (НАД). ПВК может быть восстановлена до лактата через бескислородный гликолиз или преобразована в ацетил-КоА при аэробном окислении. Ацетил-КоА также образуется в результате окисления жирных кислот и определенных аминокислот и затем окисляется в энергетических станциях клетки через цикл Кребса, что приводит к окислительной фосфорилизации. Конечными продуктами полного окисления глюкозы в результате окислительной фосфорилизации являются вода и углекислый газ. В условиях гипоксии нормальные биологические единицы переключаются на бескислородный гликолиз для производства АТФ, что сопровождается восстановлением пировиноградной кислоты до лактата. Энергетический выход бескислородного гликолиза составляет всего лишь две молекулы АТФ на каждую молекулу глюкозы, в то время как полное аэробное окисление глюкозы до углекислого газа посредством окислительной фосфорилизации приводит к образованию 36 молекул АТФ [6].

Клетки сПКР метаболизуют глюкозу путем анаэробного гликолиза даже в присутствии достаточного количества кислорода. Таким образом, при физиологическом уровне кислорода происходит активация путей реагирования на гипоксию. Эта «псевдогипоксия» при сПКР приводит ко многим изменениям в нормальном клеточном гомеостазе и метаболизме [7, 8].

Факторы, индуцируемые гипоксией (HIF), играют ключевую роль в молекулярных процессах, поддерживающих кислородный баланс, выступая основными регуляторами адаптивного ответа на дефицит кислорода. Существенным приспособлением к продолжительному кислородному голоданию является подавление дыхания в митохондриях и стимуляция гликолиза. HIF активирует ряд генов, запускающих митофагию и подавляющих регуляторы биогенеза митохондрий [8, 9]. HIF представляет собой двухкомпонентный элемент, связывающий ДНК, который включает в себя компоненты HIF- α и HIF- β . Компонент HIF- α описывается как нестабильный, тогда как HIF- β постоянно присутствует и также известен как ядерный транслокатор арилуглеводородных рецепторов (ARNT). В условиях нормального кислородного уровня HIF- α содержится в небольшом количестве в клеточной матрице, но при дефиците кислорода ее уровень значительно возрастает, и она перемещается в ядерную область клетки [10, 11]. Управление, зависящее от кислорода, компонентом HIF- α происходит на уровне после транскрипции и осуществляется семейством ферментов, зависящих от кислорода (HIF-гидроксилазы), которое включа-

ет три фермента-гидроксилазы пролина (PHD1, 2, 3) и аспарагин-гидроксилазу — элемент, подавляющий HIF (FIN). В условиях нормального содержания кислорода фермент, гидроксилирующий пролин, модифицирует HIF. Продукт гена VHL — pVHL является частью многокомпонентного комплекса, который выполняет роль комплекса, добавляющего убиквитин, направляя HIF на последующее разрушение в протеасоме. Кроме того, pVHL может ингибировать HIF, привлекая ингибирующие белки, которые препятствуют активации генов-мишеней на уровне транскрипции.

Реакция гидроксильного модифицирования происходит с участием железосодержащих ионов (Fe^{2+}), кислородных молекул и альфа-кетоглутарата. При изменении любого из этих компонентов реакция гидроксильного модифицирования становится невозможной, что приводит к остановке связывания HIF- α с VHL и, соответственно, к повышению уровня белка HIF- α .

При гипоксии HIF-гидроксилазы утрачивают свою функцию, что способствует укреплению компонентов HIF- α и формированию стабильных двухкомпонентных комплексов HIF через соединение с HIF-1 β в ядре клетки. На сегодняшний день известны две основные изоформы с активностью на уровне транскрипции (HIF1 и HIF2), которые содержат либо элемент HIF-1 α , либо HIF-2 α . Этот димерный комплекс связывается с чувствительным к гипоксии усиленным доменом элемента генов-мишеней, таких как гемоксигеназа первой формы, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), а также переносчики глюкозы (GLUT-1 и GLUT-4). Следовательно, нарушение регуляции генов-мишеней HIF является характерной чертой pVHL-дефектных опухолей [12–16].

Мутации в генах, метаболическое перепрограммирование

В своих исследованиях Варбург обнаружил, что в срезах раковых опухолей происходит повышенное потребление глюкозы и образование лактата. Аэробный гликолиз характерен для опухолевых клеток на самых ранних стадиях канцерогенеза. Опухолевые клетки сПКР утрачивают способность к восприятию кислорода, зависящую от VHL, что вызывает стабилизацию HIF- α и приводит к метаболической перестройке. Исследования показали, что в клетках сПКР наблюдается усиленная экспрессия GLUT1, гексокиназы, лактатдегидрогеназы А, а также повышенные уровни метаболитов гликолиза. Это согласуется с увеличенным потреблением глюкозы и переходом на аэробный гликолиз [17, 18]. Анализ метаболитов цикла Кребса выявил снижение концентраций фумарата и яблочной кислоты. Также в это время происходит увеличение количества сукцината, изоцитрата и цитрата [12, 18, 19]. Эти результаты соответствуют процессу восстановительного карбоксилирования, который наблюдается в клеточных линиях и ксенотрансплантатах сПКР с дефектом VHL. Частичное обращение цикла Кребса приводит к преобразованию α -кетоглутарата в цитрат [20, 21]. Восстановительное карбоксилирование может обеспечить необходимое количество цитрата для под-

держания усиленной синтеза жирных кислот, характерного для опухолей сПКР [17, 21].

Опухоли сПКР демонстрируют усиленную продукцию сахаров рибозы, необходимых для процессов репликации ДНК, а также NADPH-оксидазы, которая играет ключевую роль в поддержании оптимального уровня восстановительного карбоксилирования изоцитрата и сохранении пула восстановленного глутатиона [12, 22].

Метаболический сдвиг при сПКР можно оценить *in vivo* с помощью ПЭТ-визуализации для оценки поглощения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (^{18}F -FDG). ^{18}F -FDG-ПЭТ может оценить метастатическое заболевание и количественно оценить эффект терапии, направленной на метаболизм глюкозы. Недавнее исследование визуализации, где пациентам со сПКР вводили [U- ^{13}C] глюкозу, продемонстрировало, что ^{13}C -маркировка гликолитических промежуточных продуктов в опухолях была усилена, тогда как компоненты ЦТК значительно снижали ^{13}C -маркировку, что согласуется с аэробным гликолизом и эффектом Варбурга [23].

Хотя усиление регуляции пути VHL/HIF занимает центральное место в метаболическом перепрограммировании опухолей сПКР, другие метаболические изменения также играют важную роль. В клетках ПКР также наблюдались частые мутации генов сигнальных путей Ras-PI3K-Akt-mTOR (включая PTEN, mTOR и PIK3CA) [24]. Активация mTOR часто влияет на процесс метаболического перепрограммирования в ПКР. Недавний мультирегиональный анализ первичных опухолей сПКР с использованием МРТ на основе количественной оценки накопления липидов продемонстрировал неоднородность жировой фракции в некоторых опухолях сПКР [25]. Комплексная оценка внутриопухолевой гетерогенности первичных и метастатических опухолей у 100 пациентов с метастатическим сПКР показала, что места метастазирования характеризуются значительно меньшей гетерогенностью, чем первичные опухоли [26]. Если также будет обнаружено, что метастатические опухоли имеют однородный метаболический профиль, это может дать уникальную информацию о наиболее важных метаболических путях, на которые следует воздействовать при этом заболевании.

Таргетное метаболическое перепрограммирование при сПКР

Понимание метаболической основы пути VHL/HIF заложило фундамент для разработки таргетных подходов терапии. Эти методы лечения включают нейтрализующее антитело против фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), бевацизумаб, который непосредственно воздействует на VEGF, тем самым подавляя рост опухоли. Кроме того, используются препараты на основе ингибиторов тирозинкиназы VEGF, такие как пазопаниб, акситиниб, ленватиниб и кабозантиниб [27]. Использование данных лекарственных средств для селективного метаболического перепрограммирования связано с увеличением выживаемости, безрецидивного прогрессирования, а также с длительным стабильным течением заболевания.

Наследственный папиллярный ПКР I типа: ген MET

Наследственная папиллярная карцинома I типа (HPRC) представляет собой генетическое заболевание, передающееся по аутосомно-доминантному типу наследования, и характеризуется возникновением двустороннего мультифокального папиллярного рака почки (пПКР) I-го типа. Основной причиной развития этой формы наследственной карциномы являются мутации в протоонкогене MET, который играет ключевую роль в регуляции клеточного роста и пролиферации. Средний возраст на момент постановки диагноза у пациентов ПКР составляет 57 лет. Для ПКР I типа характерна способность метастазировать, однако их рост, как правило, медленный. Ведение пациентов с ПКР I типа предполагает активное наблюдение до тех пор, пока самая крупная опухоль не достигнет порога в 2–3 см, и в это время чаще всего рекомендуется хирургическое вмешательство [28].

Мутации в гене MET, характерные для ПКР I типа, приводят к конститутивной активации цитоплазматического домена рецептора, что, в свою очередь, стимулирует деление клеток и способствует развитию злокачественного процесса. Опухоли ПКР I типа обычно характеризуются трисомией хромосомы 7. Дупликация хромосомы 7, несущей мутантный аллель MET, была продемонстрирована в опухолях ПКР I типа, что, по прогнозам, дает раковым клеткам преимущество в росте [29].

Наследственный папиллярный ПКР I типа: сигнальный путь

По оси HGF-MET осуществляется передача сигналов факторов роста, питательных веществ и цитокинов, которые являются критически важными для клеточной пролиферации, подвижности, дифференцировки и морфогенеза во время нормального эмбриогенеза и развития.

Связывание рецептора фактора роста гепатоцитов (HGF) с рецептором MET приводит к димеризации последнего и фосфорилированию ключевых внутриклеточных тирозиновых остатков. Это, в свою очередь, приводит к рекрутированию белков-адаптеров, которые служат в качестве стыковочных платформ для множества сигнальных преобразователей, что активирует нисходящие сигнальные каскады и запускает сложный процесс передачи сигналов внутри клетки, включая PI3K-AKT, RAS-RAF-MEK1/2-ERK1/2, JNKs, STAT3 и NF-κB. Из-за активации мутаций MET зародышевой линии происходит нерегулируемая передача сигналов в клетках почки с ПКР I типа, что приводит к неадекватной усиленной регуляции сигнальных путей, способствующих развитию рака, управляющих пролиферацией, подвижностью и выживанием опухолевых клеток.

Наследственный папиллярный ПКР I типа: терапевтические подходы

Предполагается, что агенты, нацеленные на тирозинкиназный (TK) домен MET, потенциально эффективны при лечении ПКР. У пациентов с ПКР I типа было

проведено клиническое исследование II фазы с применением форетиниба, являющегося двойным ингибитором киназы, который воздействует на рецепторы MET и VEGF. У 50 % пациентов с мутацией MET зародышевой линии был частичный ответ, а у остальных 50 % заболевание было стабильным. У одного из 5 пациентов с соматическими мутациями MET был частичный ответ, и ответ не наблюдался у пациентов с усилением MET [30].

В последующем клиническом исследовании II фазы лечение кризотинибом, низкомолекулярным ингибитором TK домена MET, вызвало частичный ответ у 50 % пациентов с мутациями MET [31]. В исследовании с участием другого низкомолекулярного ингибитора MET TK, саволитиниба, у 18 % пациентов с пПКР, вызванным MET, имели частичный ответ [32].

ПКР Берта — Хогга — Дьюба: обнаружение питательных веществ FLCN. Синдром Берта — Хогга — Дьюба

Синдром БХД представляет собой онкологический синдром, передающийся по аутосомно-доминантному типу наследования, который характеризуется повышенным риском развития доброкачественных опухолей кожи (фиброфолликуломов), кист легких (часто сопровождающихся пневмотораксом) и опухолей почек. Кожные фиброфолликуломы обнаруживаются более чем у 85 % людей, страдающих синдромом БХД, достигших возраста 25 лет и старше, а легочные кисты, ассоциированные с БХД, встречаются у 70–84 % пораженных пациентов [33, 34]. Члены семьи с синдромом БХД имеют в 7 раз повышенный риск развития опухолей почек [33]. У опухолей почек, ассоциированных с БХД, имеются различные гистологические картины, и обнаруживаются они у до трети пораженных лиц. Это могут быть гибридные онкоцитарные опухоли (50 %) с характеристиками хромофобного ПКР и онкоцитомы, а также хромофобные ПКР (34 %) и сПКР (9 %) [35].

При опухолях почек, ассоциированных с БХД синдромом, проводится активное наблюдение, аналогично случаю ПКР с синдромом Хиппеля — Линдау, пока самая крупная опухоль не достигнет размера 3 см, после чего рекомендуется нефронсберегающая операция [36]. Приоритетной задачей является сохранение максимальной функции почек, поскольку пациенты с БХД подвержены риску развития двусторонних мультифокальных опухолей почек, что требует тщательного подхода к лечению.

Синдром Берта — Хогга — Дьюба: ген FLCN

Анализ генетических связей в семьях с БХД локализовал ген данного синдрома на хромосоме 17p11. У пораженных лиц были обнаружены мутации зародышевой линии в новом гене фолликулина (FLCN) [37]. Инсерция/делеция, точечная нонсенс-мутация, место сращения и миссенс-мутации, а также частичные делеции были идентифицированы во всем кодирующем участке FLCN. FLCN является геном — супрессором опухоли, согласующимся с двухударной моделью онкогенеза Кнудсона [38]. Опухолевая линия клеток

UOK257, созданная из опухолевого материала пациента с БХД, является онкогенной у мышей с ослабленным иммунитетом. При восстановлении экспрессии FLCN опухолевая линия клеток теряет свою онкогенность [39].

FLCN: регулятор активации mTOR

Ранние исследования, направленные на изучение функции FLCN, выявили, что биаллельная инактивация FLCN в опухоли приводит к активации сигнального пути АКТ-mTOR, как и при других типах ПКР. Биохимический анализ поликистозных почек и кистозных опухолей, развившихся у мышей с направленной инактивацией FLCN, продемонстрировал активацию mTORC1. Опухоли почек, развившиеся у гетерозиготных мышей FLCN после потери аллеля FLCN дикого типа, проявляли повышенную активность как mTORC1, так и mTORC2, а также АКТ [40]. Взятые вместе, эти данные указывают на роль FLCN как негативного регулятора пути АКТ-mTOR. На двух других моделях гетерозиготных мышей FLCN подтверждаются данные о положительной регуляции mTOR с помощью мутировавшего гена [41, 42]. Модуляция активности mTOR с помощью FLCN может зависеть от типа клеток, питания или энергетического статуса. Рапамицин, являющийся ингибитором mTOR, был частично эффективен в снижении количества и размера кист и опухолей, которые развивались в почках-мишенях.

FLCN: активация PGC1 и усиление митохондриального биогенеза

Ранее исследования показали, что инактивация FLCN приводит к метаболическому перепрограммированию, при котором клетки с дефицитом FLCN претерпевают метаболический сдвиг в пользу аэробного гликолиза. В клеточной линии UOK257 с нулевым значением FLCN и в клетках почечной опухоли ACHN с подавленной экспрессией FLCN и с BHD-ассоцированным хромобном ПКР наблюдалась повышенная транскрипционная активность HIF, а также усиленная регуляция экспрессии гена-мишени HIF [43]. В последующих экспериментах этой группы эмбриональные фибробласты мыши с дефицитом FLCN (Flcn^{-/-}-ЭФМ) демонстрировали двукратное увеличение транскрипционной активности HIF и экспрессии HIF-мишеней. Это коррелирует с повышенным поглощением глюкозы, выработкой лактата и внеклеточным окислением, подтверждая метаболическую трансформацию «эффекта Варбурга» в ответ на дефицит FLCN [44]. HIF-зависимое повышение уровней АТФ в Flcn^{-/-}-ЭФМ коррелировали с усиленным митохондриальным дыханием из-за увеличения массы митохондрий. Такие изменения приводили к значительному увеличению внутриклеточных активных форм кислорода (АФК). Важно отметить, что исследование показало, что внутриклеточные АФК стимулируют активацию транскрипции HIF, ответственную за метаболическое перепрограммирование при дефиците FLCN [44].

Гамма-коактиватор ядерного рецептора 1-альфа (PGC-1 α) — это коактиватор транскрипции, который

играет главную роль в регуляции митохондриального биогенеза посредством усиления транскрипции генов, ответственных за биосинтез митохондрий. Также известно, что активная АМР-зависимая протеинкиназа (АМРК) непосредственно фосфорилирует и усиливает регуляцию экспрессии PGC-1 α [45]. В соответствии с этими предыдущими исследованиями в Flcn^{-/-}-ЭФМ были в 3 раза увеличены мРНК PGC-1 α с соответствующим увеличением генов-мишеней PGC-1 α и коактиваторов. Дополнительно был конститутивно активирован АМРК в клетках с дефицитом FLCN, и было подтверждено, что повышающая регуляция PGC-1 α зависит от АМРК. Важно отметить, выработка АФК так же зависит от PGC-1 α .

Наконец, увеличенная масса митохондрий, ядерное окрашивание HIF-1 α и экспрессия генов-мишеней HIF были обнаружены в БХД-ассоциированном хромобном ПКР. Взятые вместе, эти данные подтверждают концепцию о том, что потеря FLCN конститутивно активирует АМРК, в дальнейшем приводя к управляемому PGC-1 α биогенезу митохондрий и увеличению продукции АФК [44]. Повышенное количество АФК приводит к транскрипционной активности HIF, которая управляет метаболическим перепрограммированием Варбурга в пользу аэробного гликолиза. Основываясь на этой парадигме, можно предположить, что таргетные препараты, нацеленные на гликолитический путь, могут оказаться перспективными для лечения рака почки, ассоциированного с синдромом БХД.

TSC-/- и PTEN-/- ПКР: путь PI3K/АКТ/mTOR

Два дополнительных синдрома, связанных с ПКР: синдром Каудена и комплекс туберозного склероза (TSC) связаны с мутациями в пути PI3K/АКТ/mTOR.

Туберозный склерозный комплекс

Туберозный склерозный комплекс (ТСК) представляет собой аутосомно-доминантное заболевание, при котором выражены почечные проявления. При ТСК различают три основных поражения почек: ангиомиолипомы, кисты и ПКР. Примерно 60% мутаций гена ТСК зародышевой линии возникают *de novo*, а 40% передаются по наследству. Опухоли при ТСК, включая ангиомиолипомы и ПКР, развиваются после соматической «вторичной инактивации» оставшегося аллеля дикого типа ТСК1 или ТСК2. Комплекс ТСК объединяет сигналы из клеточного окружения, включая факторы роста и питательные вещества, для регулирования активности механической мишени комплекса mTORC1.

mTORC1 контролирует многочисленные важные метаболические процессы, включая синтез белков и липидов, гликолиз, выработку АТФ, лизосомальный биогенез, функцию и биогенез митохондрий и аутофагию. В клетках с биаллельной инактивацией либо ТСК1, либо ТСК2, mTORC1 гиперактивен, что приводит к усиленному росту клеток, онкогенезу и обширному метаболическому перепрограммированию. Однако клетки ПКР, которые содержат биаллельную инактивацию ТСК2, также наблюдаются у пациентов с ТСК

и могут иметь различную патоморфологическую картину, включая светлоклеточный, папиллярный и хромофобный ПКР [46].

Синдром Каудена

Синдром Каудена представляет собой заболевание, наследуемое по аутосомно-доминантному типу. Данная генетическая аномалия характеризуется повышенным риском проявлений в нескольких органах, включая опухоли молочной железы, щитовидной железы, эндометрия и почек. Локализация гена PTEN на хромосоме 10q23 производит метаболический сдвиг [47].

Сигнальный путь PI3K/AKT/mTOR

Белковый продукт гена PTEN представляет собой фосфатазу, которая катализирует превращение фосфата дилинозитола-3,4,5-трифосфат (PIP3) в фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (PIP2). В ответ на стимуляцию рецепторов фактора роста внутриклеточные уровни PIP3 повышаются и активируют несколько нисходящих путей, включая путь PI3K/AKT/mTOR [48].

Чтобы ослабить и контролировать эти пути, PTEN преобразует PIP3 обратно в PIP2. В опухолях с дефицитом PTEN повышенные уровни PIP3 остаются постоянными, что приводит к непрерывной активации AKT, который фосфорилирует и ингибирует комплекс TSC, что приводит к усилению регуляции mTOR [48]. Белковые продукты TSC1 и TSC2 являются негативными регуляторами mTORC1. Вместе они образуют гетеродимерный комплекс с членом семейства доменов TBC17 (TBC1D7), который действует на малую ГТФазу RHEB и стимулирует его превращение из ГТФ-активного состояния в ГДФ-неактивное состояние, таким образом ингибируя фосфорилирование и активацию mTORC1 RHEB.

Комплекс TSC1–TSC2 играет ключевую роль в регуляции сигнального пути mTOR, запуская белок, активирующий ГТФазу в отношении RHEB, тем самым реагируя на питательные вещества, факторы роста и аминокислоты. Кроме того, в ответ на дефицит клеточной энергии TSC2 подвергается фосфорилированию и активации AMPK, что приводит к подавлению активности mTORC1. Однако, когда происходит потеря функции TSC1 или TSC2, например в результате мутации или прямого фосфорилирования и инактивации TSC2 протеинкиназой AKT, это приводит к активации RHEB и mTOR-зависимому фосфорилированию двух нижестоящих эффекторов: киназы p70S6, которая, в свою очередь, фосфорилирует рибосомальный белок S6, и 4E-связывающего белка 1 (4EBP1). Это, в конечном итоге, приводит к повышенному синтезу белка, росту и пролиферации клеток [48].

Доклиническая модель с использованием эпителиоспецифичных мышей с PTEN продемонстрировала, что использование рапамицина для таргетирования на mTOR-путь способствовало быстрому регрессу прогрессирующих кожно-слизистых поражений [49]. Лечение рапамидами (сиролимусом и эверолимусом) основано на активации mTOR при TSC-ассоциированном лимфангиолейомиоматозе и ангиомиолипомах [49].

ПКР, ассоциированный с дефицитом фумаратгидратазы

Наследственный лейомиоматоз и ПКР (Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, HLRCC) — это аутосомно-доминантный семейный синдром, при котором пораженные люди подвержены риску развития лейомиом кожи и матки, а также агрессивной формы ПКР типа II [50]. Опухоли почек, ассоциированные с HLRCC, могут проявляться в раннем возрасте (уже в возрасте 10 лет) и демонстрируют склонность к метастазированию, даже когда первичная опухоль имеет относительно небольшие размеры (всего 0,5 см) [50]. Из-за агрессивной и инфильтративной природы опухоли рекомендуется раннее хирургическое вмешательство при опухолях почек, ассоциированных с HLRCC. Лицам, которые находятся в группе риска, начиная с 8-летнего возраста необходима ежегодная визуализация органов брюшной полости и забрюшинного пространства, поскольку при небольших размерах первичной опухоли имеется ускоренное развитие [51]. HLRCC характеризуется мутациями в гене FH, который кодирует фумаратгидратазу, катализирующий превращение фумарата в малат. Инактивация гена FH приводит к эффекту Варбурга, то есть к переключению на гликолиз как основной путь получения АТФ, что является свойственной особенностью злокачественных клеток [51]. ДНК-диагностика HLRCC заключается в секвенировании 10 экзонов гена FH.

SDH-дефицитный ПКР

ПКР с дефицитом сукцинатдегидрогеназы (SDH) была впервые выявлена в 2004 году и составляет 0,05–2% всех ПКР. SDH — это ферментный комплекс, необходимый для энергетического метаболизма внутри клеток, кодируемый четырьмя генами: SDHA, SDHB, SDHC и SDHD. Пациенты с патогенными вариациями зародышевой линии в генах субъединицы SDH подвержены риску развития раннего, двустороннего и мультифокального ПКР, которые имеют склонность к распространению при небольших размерах опухолей. Рекомендуется ежегодно проводить скрининг пациентов с мутациями SDH зародышевой линии на наличие поражений почек, а также других новообразований, связанных с SDH [52].

Переход к аэробному гликолизу и нарушение окислительного фосфорилирования

Клетки ПКР с дефицитом SDH характеризуются переходом Варбурга к аэробному гликолизу и почти полным нарушением окислительного фосфорилирования [53]. Метаболомные исследования с изотопным разрешением полученных из опухоли клеток с дефицитом SDHB выявили, что опухолевые клетки UOK269 имеют сильную молочнокислую ферментацию и очень незначительное поступление глюкозы в метаболиты цикла Кребса [53]. Однако в клетках UOK269 глютамин легко маркирует промежуточные продукты цикла ТКК, включая сукцинат, который накапливается до чрезвычайно высоких уровней. Маркировка

клеток UOK2691–13 С-глутамином продемонстрировала, что восстановительное карбоксилирование α -кетоглутарата, полученного из глутамин, в цитрат происходило в этих опухолевых клетках с дефицитом SDH [54].

Онкометаболиты

Как указано выше, повышенное накопление фумарата и сукцината происходит в опухолевых клетках при потере активности FH и SDH. Эти накопления метаболитов приводят к глубоким изменениям в метаболических клеточных процессах, которые выходят далеко за рамки промежуточного метаболизма. Сукцинат является побочным продуктом метаболизма ферментов PHD, ответственных за деградацию HIF1/2 α , семейства доменов Джуманджи гистонлизиндеметилаз (JM)-KDM) и семейства гидроксилаз транслкации ten-eleven (TET), которые катализируют гидроксильное остатков 5-метилцитозина в ДНК к 5-гидрокси-метилцитозину [55].

Общие черты этих ферментов: все они являются железозависимыми диоксигеназами, которые катализируют гидроксильное своих субстратов в ферментативной реакции, потребляющей молекулярный кислород, с сопутствующим окислительным декарбоксилированием α -кетоглутарата с образованием сукцината и CO₂. Как сукцинат, так и фумарат могут проявлять ингибирование ферментативных реакций PHD [56], KDM [57, 58] и ферментов TET на уровне продукта. Среди результатов ингибирования этих диоксигеназ — стабилизация HIF-1 α , гистона и гиперметилирование CpG-островков, каждый из которых был показан в опухолях с SDH- и FH-дефицитом [55, 59]. Увеличение HIF связано с повышенной экспрессией VEGF и GLUT1, что потенциально обеспечивает увеличение количества образования новых сосудов и транспорт глюкозы для удовлетворения потребностей быстрорастущей опухоли.

Shim et al. сообщили о повышении уровня онкометаболита 2-гидроксиглутарата (2HG) в некоторых опухолях сПКР по сравнению с парными нормальными образцами коры почек [60]. При раке с IDH-мутацией накопление D-энантиомера 2HG связано с неоморфными мутациями и усилением функции в изоцитратдегидрогеназе IDH1 и IDH2. Несмотря на это, более умеренное накопление 2HG в опухолях сПКР не было связано с мутациями IDH и включало накопление L-энантиомера 2HG.

Было показано, что накопление L2HG в опухолях сПКР связано со снижением экспрессии фермента L-2-гидроксиглутаратдегидрогеназы (L2HGDH) и снижением уровня 5-гидроксиметилцитозина в ДНК, что потенциально связывает этот метаболит с эпигенетическими изменениями в сПКР [60].

Увеличенное количество фумарата играет важную роль в биологии опухолей с дефицитом FH из-за его склонности к ковалентным реакциям с внутриклеточными субстратами, включая сульфидрильные группы, присутствующие в белках и малых молекулах [55]. Фумарат может вступать в реакцию с атомом серы вос-

становленного глутатиона с образованием сукцинированного глутатиона, который ингибирует функцию глутатиона и приводит к усилению окислительного стресса в FH-/-клетках [61, 62]. Фумарат также реагирует с тиолами цистеина в белках, образуя ковалентную модификацию, известную как S-сукцинирование цистеина [63]. Повышенная S-сукцинация белков в опухолях HLRCC может быть обнаружена специфическими антителами и является полезным биомаркером для иммуногистохимического исследования опухолей с дефицитом FHD [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог, можно сделать вывод, что РП представляет собой не только морфологически, но и генетически гетерогенную группу заболеваний. Однако общим для них является метаболическая основа. Современные методы молекулярной биологии позволяют идентифицировать метаболические сдвиги при генетическом дефекте. Информация о внутриопухолевой гетерогенности дает уникальную возможность для раннего выявления образования и предотвращения дальнейшего метастазирования. Каждый из генов, которые, как известно, вызывает рак почки, влияют на способность клетки реагировать на изменения в кислороде, железе, питательных веществах или, что наиболее заметно при РП с мутацией гена ЦТК, на энергию. Количественная оценка метаболических сдвигов в опухолях с ПКР может быть использована для оценки эффективности проведенной терапии. Глубокое изучение этих фундаментальных путей заложит основу для разработки эффективных форм ведения и терапии пациентов с локализованным, местнораспространенным, а также распространенным ПКР. Более того, понимание метаболической основы онкогенеза может привести к разработке новых биомаркеров для ранней диагностики заболевания и мониторинга ответа на терапию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Шахзадова А.О., Старинский В.В., Лисичникова И.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Сибирский онкологический журнал. 2023;22(5):5–13. DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
- 2 Chen T.Y., Mihalopoulos M., Zuluaga L., Rich J., Ganta T., Mehrazin R., et al. Clinical significance of extracellular vesicles in prostate and renal cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14713. DOI: 10.3390/ijms241914713
- 3 Myers M.R., Ravipati C., Thangam V. Artificial intelligence-based non-invasive differentiation of distinct histologic subtypes of renal tumors with multiphasic multidetector computed tomography. *Cureus.* 2024;16(4):e57959. DOI: 10.7759/cureus.57959
- 4 Sun Z., Qin X., Fang J., Tang Y., Fan Y. Multi-omics analysis of the expression and prognosis for FKBP gene family in renal cancer. *Front Oncol.* 2021;11:697534. DOI: 10.3389/fonc.2021.697534
- 5 Curry L., Soleimani M. Belzutifan: a novel therapeutic for the management of von Hippel-Lindau disease and beyond. *Future Oncol.* 2024;20(18):1251–66. DOI: 10.2217/fo-2023-0679
- 6 Bender D.A., Mayes P.A. Chapter 18. Glycolysis and the oxidation of pyruvate. In: Bender D.A., Botham K.M., Weil P.A., Kennelly P.J., Murray R.K., Rodwell V.W. (eds). *Harper's Illustrated Biochemistry.* New York: McGraw-Hill; 2011.
- 7 Linehan W.M., Ricketts C.J. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2019;16(9):539–52. DOI: 10.1038/s41585-019-0211-5
- 8 Walter-Rodriguez B., Ricketts C.J., Linehan W.M., Merino M.J. Evaluating the urinary exosome microRNA profile of von hippel lindau

- syndrome patients with clear cell renal cell carcinoma. *Genes (Basel)*. 2024;15(7):905. DOI: 10.3390/genes15070905
- 9 Fukushi A., Kim H.D., Chang Y.C., Kim C.H. Revisited metabolic control and reprogramming cancers by means of the warburg effect in tumor cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(17):10037. DOI: 10.3390/ijms231710037
 - 10 Ding C., Song Z., Shen A., Chen T., Zhang A. Small molecules targeting the innate immune cGAS-STING-TBK1 signaling pathway. *Acta Pharm Sin B*. 2020;10(12):2272–98. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.03.001
 - 11 Azimi F., Naseripour M., Aghajani A., Kasraei H., Chaibakhsh S. The genetic differences between types 1 and 2 in von Hippel-Lindau syndrome: comprehensive meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2024;24(1):343. DOI: 10.1186/s12886-024-03597-1
 - 12 Zhu H., Wang X., Lu S., Ou K. Metabolic reprogramming of clear cell renal cell carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1195500. DOI: 10.3389/fendo.2023.1195500
 - 13 Sellner F., Compérat E., Klimpfing M. Genetic and epigenetic characteristics in isolated pancreatic metastases of clear-cell renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2023;24(22):16292. DOI: 10.3390/ijms242216292
 - 14 Liu S. Bioinformatics analysis identifies GLUD1 as a prognostic indicator for clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Med Res*. 2024;29(1):70. DOI: 10.1186/s40001-024-01649-2
 - 15 Eberhart T., Schöenberger M.J., Walter K.M., Charles K.N., Faust P.L., Kovacs W.J. Peroxisome-deficiency and HIF-2 α signaling are negative regulators of ketohexokinase expression. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:566. DOI: 10.3389/fcell.2020.00566
 - 16 Chakraborty A.A. Coalescing lessons from oxygen sensing, tumor metabolism, and epigenetics to target VHL loss in kidney cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020;67(Pt 2):34–42. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.03.012
 - 17 Ricketts C.J., De Cubas A.A., Fan H., Smith C.C., Lang M., Reznik E., et al. The cancer genome atlas comprehensive molecular characterization of renal cell carcinoma. *Cell Rep*. 2024;43(4):113063. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113063
 - 18 Kinslow C.J., Li M.B., Cai Y., Yan J., Lorkiewicz P.K., Al-Attar A., et al. Stable isotope-resolved metabolomics analyses of metabolic phenotypes reveal variable glutamine metabolism in different patient-derived models of non-small cell lung cancer from a single patient. *Metabolomics*. 2024;20(4):87. DOI: 10.1007/s11306-024-02126-x
 - 19 Kotecha R.R., Knezevic A., Arora K., Bandlamudi C., Kuo F., Carlo M.L., et al. Genomic ancestry in kidney cancer: Correlations with clinical and molecular features. *Cancer*. 2024;130(5):692–701. DOI: 10.1002/cncr.35074
 - 20 Grimm F., Asuaje A., Jain A., Silva Dos Santos M., Kleinjung J., Nunes P.M., et al. Metabolic priming by multiple enzyme systems supports glycolysis, HIF1 α stabilisation, and human cancer cell survival in early hypoxia. *EMBO J*. 2024;43(8):1545–69. DOI: 10.1038/s44318-024-00065-w
 - 21 Hao Y., Yi Q., Xiao Wu X., WeiBo C., GuangChen Z., XueMin C. Acetyl-CoA: An interplay between metabolism and epigenetics in cancer. *Front Mol Med*. 2022;2:1044585. DOI: 10.3389/fmmed.2022.1044585
 - 22 Culliford R., Lawrence S.E.D., Mills C., Tippu Z., Chubb D., Cornish A.J., et al. Whole genome sequencing refines stratification and therapy of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Nat Commun*. 2024;15(1):5935. DOI: 10.1038/s41467-024-49692-1
 - 23 Xing Z., Cui L., Feng Y., Yang Y., He X. Exploring the prognostic implications of cuproptosis-associated alterations in clear cell renal cell carcinoma via in vitro experiments. *Sci Rep*. 2024;14(1):16935. DOI: 10.1038/s41598-024-67756-6
 - 24 Jokelainen O., Rintala T.J., Fortino V., Pasonen-Seppänen S., Sironen R., Nykopp T.K. Differential expression analysis identifies a prognostically significant extracellular matrix-enriched gene signature in hyaluronan-positive clear cell renal cell carcinoma. *Sci Rep*. 2024;14(1):10626. DOI: 10.1038/s41598-024-61426-3
 - 25 Pichler R., Siska P.J., Tymoszuk P., Martowicz A., Untergasser G., Mayr R., et al. A chemokine network of T cell exhaustion and metabolic reprogramming in renal cell carcinoma. *Front Immunol*. 2023;14:1095195. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1095195
 - 26 Tang H., Xu W., Lu J., Anwaier A., Ye D., Zhang H. Heterogeneity and function of cancer-associated fibroblasts in renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Cent*. 2023;3(2):100–5. DOI: 10.1016/j.jncc.2023.04.001
 - 27 Considine B., Hurwitz M.E. Current status and future directions of immunotherapy in renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep*. 2019;21(4):34. DOI: 10.1007/s11912-019-0779-1
 - 28 Webster B.R., Gopal N., Ball M.W. Tumorigenesis mechanisms found in hereditary renal cell carcinoma: a review. *Genes (Basel)*. 2022;13(11):2122. DOI: 10.3390/genes13112122
 - 29 Testa U., Pelosi E., Castelli G. Genetic alterations in renal cancers: identification of the mechanisms underlying cancer initiation and progression and of therapeutic targets. *Medicines (Basel)*. 2020;7(8):44. DOI: 10.3390/medicines7080044
 - 30 Naik P., Dudipala H., Chen Y.W., Rose B., Bagrodia A., McKay R.R. The incidence, pathogenesis, and management of non-clear cell renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol*. 2024;16:17562872241232578. DOI: 10.1177/17562872241232578
 - 31 Guérin C., Tulasne D. Recording and classifying MET receptor mutations in cancers. *Elife*. 2024;13:e92762. DOI: 10.7554/eLife.92762
 - 32 Lee T.S., Kim J.Y., Lee M.H., Cho I.R., Paik W.H., Ryu J.K., et al. Savolitinib: a promising targeting agent for cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(19):4708. DOI: 10.3390/cancers15194708
 - 33 Koh C., Wong M., Tay S.B. Renal cell tumor and cystic lung disease: a genetic link for generalists to be aware of. *Cureus*. 2023;15(8):e43572. DOI: 10.7759/cureus.43572
 - 34 Yanus G.A., Kuligina E.S., Imyanitov E.N. Hereditary renal cancer syndromes. *Med Sci (Basel)*. 2024;12(1):12. DOI: 10.3390/medsci12010012
 - 35 Miao J., Gao Q., Wang Z., Hou G. Familial pulmonary cysts: A clue to diagnose Birt-Hogg-Dubé syndrome: A case report and literature review. *Respirol Case Rep*. 2024;12(3):e01319. DOI: 10.1002/rcr2.1319
 - 36 Bandini E., Zampiga V., Cangini I., Ravegnani M., Arcangeli V., Rossi T., et al. A novel FLCN variant in a suspected Birt-Hogg-Dubé syndrome patient. *Int J Mol Sci*. 2023;24(15):12418. DOI: 10.3390/ijms241512418
 - 37 Singh S., Chaurasia A., Gopal N., Malayeri A., Ball M.W. Treatment strategies for hereditary kidney cancer: current recommendations and updates. *Discov Med*. 2022;34(173):205–20. PMID: 36602871
 - 38 Di Malta C., Zampelli A., Granieri L., Vilaro C., De Cegli R., Cinque L., et al. TFE3 and TFE3 drive kidney cystogenesis and tumorigenesis. *EMBO Mol Med*. 2023;15(5):e16877. DOI: 10.15252/emmm.202216877
 - 39 Alesi N., Khabibullin D., Rosenthal D.M., Akl E.W., Cory P.M., Al-chouairy M., et al. TFE3 drives mTORC1 hyperactivation and kidney disease in Tuberous Sclerosis Complex. *Nat Commun*. 2024;15(1):406. DOI: 10.1038/s41467-023-44229-4
 - 40 Webster B.R., Gopal N., Ball M.W. Tumorigenesis mechanisms found in hereditary renal cell carcinoma: a review. *Genes (Basel)*. 2022;13(11):2122. DOI: 10.3390/genes13112122
 - 41 Andersen U.O., Rosenørn M.R., Homøe P. Recurrent multifocal adult rhabdomyoma in an elderly woman diagnosed with Birt-Hogg-Dubé syndrome: A case report. *Front Surg*. 2022;9:1017725. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1017725. Erratum in: *Front Surg*. 2022;9:1058498. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1058498
 - 42 Atsukawa N., Yagi T., Kubo C., Nakanishi K., Osuga K. Birt-Hogg-Dubé syndrome with renal cancer treated as multiple metastases of cancer of unknown primary. *Intern Med*. 2021;60(18):3047–50. DOI: 10.2169/internalmedicine.6309-20
 - 43 Coffey N.J., Simon M.C. Metabolic alterations in hereditary and sporadic renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol*. 2024;20(4):233–50. DOI: 10.1038/s41581-023-00800-2
 - 44 Xiao L., Yin Y., Sun Z., Liu J., Jia Y., Yang L., et al. AMPK phosphorylation of FNIP1 (S220) controls mitochondrial function and muscle fuel utilization during exercise. *Sci Adv*. 2024;10(6):eadj2752. DOI: 10.1126/sciadv.adj2752
 - 45 Broome S.C., Whitfield J., Karagounis L.G., Hawley J.A. Mitochondria as nutritional targets to maintain muscle health and physical function during ageing. *Sports Med*. 2024 Jul 26. DOI: 10.1007/s40279-024-02072-7
 - 46 De Bock T., Brussaard C., François S., François K., Seynaeve L., Jansen A., et al. Prevalence of liver steatosis in tuberous sclerosis complex patients: a retrospective cross-sectional study. *J Clin Med*. 2024;13(10):2888. DOI: 10.3390/jcm13102888
 - 47 Wu F., Mukai S. Refractory choroidal neovascularization in a patient with pseudoxanthoma elasticum and cowden syndrome. *J Vitreoretin Dis*. 2022;7(1):70–3. DOI: 10.1177/24741264221117013
 - 48 Osman H.A., Hassan M.H., Toema A.M., Abdelnaby A.A., Abozeid M.A., Mohamed M.A., et al. Prognostic role of immunohistochemical PTEN (phosphatase and tensin homolog) expression and PTEN (rs701848) genotypes among Egyptian patients with different stages of colorectal cancer. *J Cancer*. 2024;15(15):5046–57. DOI: 10.7150/jca.97553
 - 49 Li H., Wen X., Ren Y., Fan Z., Zhang J., He G., et al. Targeting PI3K family with small-molecule inhibitors in cancer therapy: current clinical status and future directions. *Mol Cancer*. 2024;23(1):164. DOI: 10.1186/s12943-024-02072-1
 - 50 Kim J.W., Shin J.W., Cho A., Huh C.H. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a case report of pilar leiomyomatosis with

- history of kidney cancer and review of the literature. *Ann Dermatol.* 2023;35(Suppl 1):S14–8. DOI: 10.5021/ad.20.287
- 51 Ono A., Nakamura M., Takada T., Miura S., Tsuru I., Izumi T., et al. Bilateral fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma in a patient with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. *IJU Case Rep.* 2024;7(2):144–7. DOI: 10.1002/iju.5.12688
- 52 Sun X., Wang G., Huang Z., Li P., Yang B., Wang T., et al. Succinate dehydrogenase defects giant renal cell carcinoma. *Urol Int.* 2023;107(8):819–22. DOI: 10.1159/000531059
- 53 Gobelli D., Serrano-Lorenzo P., Esteban-Amo M.J., Serna J., Pérez-García M.T., Orduña A., et al. The mitochondrial succinate dehydrogenase complex controls the STAT3-IL-10 pathway in inflammatory macrophages. *iScience.* 2023;26(8):107473. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107473
- 54 Liao M., Yao D., Wu L., Luo C., Wang Z., Zhang J., et al. Targeting the Warburg effect: A revisited perspective from molecular mechanisms to traditional and innovative therapeutic strategies in cancer. *Acta Pharm Sin B.* 2024;14(3):953–1008. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.12.003
- 55 De Martino M., Rathmell J.C., Galluzzi L., Vanpouille-Box C. Cancer cell metabolism and antitumour immunity. *Nat Rev Immunol.* 2024 Apr 22. DOI: 10.1038/s41577-024-01026-4. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2024;24(7):537. DOI: 10.1038/s41577-024-01051-3
- 56 Grimm F., Asuaje A., Jain A., Silva Dos Santos M., Kleinjung J., Nunes P.M., et al. Metabolic priming by multiple enzyme systems supports glycolysis, HIF1 α stabilisation, and human cancer cell survival in early hypoxia. *EMBO J.* 2024;43(8):1545–69. DOI: 10.1038/s44318-024-00065-w
- 57 Wu K.K. Extracellular succinate: a physiological messenger and a pathological trigger. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):11165. DOI: 10.3390/ijms241311165
- 58 Ferreira A.V., Dominguez-Andrés J., Merlo Pich L.M., Joosten L.A.B., Netea M.G. Metabolic regulation in the induction of trained immunity. *Semin Immunopathol.* 2024;46(3–4):7. DOI: 10.1007/s00281-024-01015-8
- 59 Valcarcel-Jimenez L., Frezza C. Fumarate hydratase (FH) and cancer: a paradigm of oncometabolism. *Br J Cancer.* 2023;129(10):1546–57. DOI: 10.1038/s41416-023-02412-w
- 60 Shim E.H., Livi C.B., Rakheja D., Tan J., Benson D., Parekh V., et al. L-2-Hydroxyglutarate: an epigenetic modifier and putative oncometabolite in renal cancer. *Cancer Discov.* 2014;4:1290–8. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0696
- 61 Sullivan L.B., Martinez-Garcia E., Nguyen H., Mullen A.R., Dufour E., Sudarshan S., et al. The proto-oncometabolite fumarate binds glutathione to amplify ROS-dependent signaling. *Mol Cell.* 2013;51:236–48. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.05.003
- 62 Zheng L., Cardaci S., Jerby L., MacKenzie E.D., Sciacovelli M., Johnson T.I., et al. Fumarate induces redox-dependent senescence by modifying glutathione metabolism. *Nat Commun.* 2015;6:6001. DOI: 10.1038/ncomms7001
- 63 Danziger M., Xu F., Noble H., Yang P., Roque D.M. Tubulin complexity in cancer and metastasis. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1452:21–35. DOI: 10.1007/978-3-031-58311-7_2
- 64 Bardella C., El-Bahrawy M., Frizzell N., Adam J., Ternette N., Hatipoglu E., et al. Aberrant succination of proteins in fumarate hydratase-deficient mice and HLRCC patients is a robust biomarker of mutation status. *J Pathol* 2011;225:4–11. DOI: 10.1002/path.2932
- R.K., Rodwell V.W. (eds). *Harper's Illustrated Biochemistry.* New York: McGraw-Hill; 2011.
- 7 Linehan W.M., Ricketts C.J. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2019;16(9):539–52. DOI: 10.1038/s41585-019-0211-5
- 8 Walter-Rodriguez B., Ricketts C.J., Linehan W.M., Merino M.J. Evaluating the urinary exosome microRNA profile of von hippel lindau syndrome patients with clear cell renal cell carcinoma. *Genes (Basel).* 2024;15(7):905. DOI: 10.3390/genes15070905
- 9 Fukushi A., Kim H.D., Chang Y.C., Kim C.H. Revisited metabolic control and reprogramming cancers by means of the warburg effect in tumor cells. *Int J Mol Sci.* 2022;23(17):10037. DOI: 10.3390/ijms231710037
- 10 Ding C., Song Z., Shen A., Chen T., Zhang A. Small molecules targeting the innate immune cGAS-STING-TBK1 signaling pathway. *Acta Pharm Sin B.* 2020;10(12):2272–98. DOI: 10.1016/j.apsb.2020.03.001
- 11 Azimi F., Naseripour M., Aghajani A., Kasraei H., Chaibakhsh S. The genetic differences between types 1 and 2 in von Hippel-Lindau syndrome: comprehensive meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2024;24(1):343. DOI: 10.1186/s12886-024-03597-1
- 12 Zhu H., Wang X., Lu S., Ou K. Metabolic reprogramming of clear cell renal cell carcinoma. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1195500. DOI: 10.3389/fendo.2023.1195500
- 13 Sellner F., Compérat E., Klimpfänger M. Genetic and epigenetic characteristics in isolated pancreatic metastases of clear-cell renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2023;24(22):16292. DOI: 10.3390/ijms242216292
- 14 Liu S. Bioinformatics analysis identifies GLUD1 as a prognostic indicator for clear cell renal cell carcinoma. *Eur J Med Res.* 2024;29(1):70. DOI: 10.1186/s40001-024-01649-2
- 15 Eberhart T., Schönenberger M.J., Walter K.M., Charles K.N., Faust P.L., Kovacs W.J. Peroxisome-deficiency and HIF-2 α signaling are negative regulators of ketohexokinase expression. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:566. DOI: 10.3389/fcell.2020.00566
- 16 Chakraborty A.A. Coalescing lessons from oxygen sensing, tumor metabolism, and epigenetics to target VHL loss in kidney cancer. *Semin Cancer Biol.* 2020;67(Pt 2):34–42. DOI: 10.1016/j.semcancer.2020.03.012
- 17 Ricketts C.J., De Cubas A.A., Fan H., Smith C.C., Lang M., Reznik E., et al. The cancer genome atlas comprehensive molecular characterization of renal cell carcinoma. *Cell Rep.* 2024;43(4):113063. DOI: 10.1016/j.celrep.2023.113063
- 18 Kinslow C.J., Li M.B., Cai Y., Yan J., Lorkiewicz P.K., Al-Attar A., et al. Stable isotope-resolved metabolomics analyses of metabolic phenotypes reveal variable glutamine metabolism in different patient-derived models of non-small cell lung cancer from a single patient. *Metabolomics.* 2024;20(4):87. DOI: 10.1007/s11306-024-02126-x
- 19 Kotecha R.R., Knezevic A., Arora K., Bandlamudi C., Kuo F., Carlo M.L., et al. Genomic ancestry in kidney cancer: Correlations with clinical and molecular features. *Cancer.* 2024;130(5):692–701. DOI: 10.1002/cncr.35074
- 20 Grimm F., Asuaje A., Jain A., Silva Dos Santos M., Kleinjung J., Nunes P.M., et al. Metabolic priming by multiple enzyme systems supports glycolysis, HIF1 α stabilisation, and human cancer cell survival in early hypoxia. *EMBO J.* 2024;43(8):1545–69. DOI: 10.1038/s44318-024-00065-w
- 21 Hao Y., Yi Q., Xiao Wu X., WeiBo C., GuangChen Z., XueMin C. Acetyl-CoA: An interplay between metabolism and epigenetics in cancer. *Front Mol Med.* 2022;2:1044585. DOI: 10.3389/fmmed.2022.1044585
- 22 Culliford R., Lawrence S.E.D., Mills C., Tippu Z., Chubb D., Cornish A.J., et al. Whole genome sequencing refines stratification and therapy of patients with clear cell renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2024;15(1):5935. DOI: 10.1038/s41467-024-49692-1
- 23 Xing Z., Cui L., Feng Y., Yang Y., He X. Exploring the prognostic implications of cuproptosis-associated alterations in clear cell renal cell carcinoma via in vitro experiments. *Sci Rep.* 2024;14(1):16935. DOI: 10.1038/s41598-024-67756-6
- 24 Jokelainen O., Rintala T.J., Fortino V., Pasonen-Seppänen S., Sironen R., Nykopp T.K. Differential expression analysis identifies a prognostically significant extracellular matrix-enriched gene signature in hyaluronan-positive clear cell renal cell carcinoma. *Sci Rep.* 2024;14(1):10626. DOI: 10.1038/s41598-024-61426-3
- 25 Pichler R., Siska P.J., Tymoszyk P., Martowicz A., Untergasser G., Mayr R., et al. A chemokine network of T cell exhaustion and metabolic reprogramming in renal cell carcinoma. *Front Immunol.* 2023;14:1095195. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1095195
- 26 Tang H., Xu W., Lu J., Anwaier A., Ye D., Zhang H. Heterogeneity and function of cancer-associated fibroblasts in renal cell carcinoma. *J Natl Cancer Cent.* 2023;3(2):100–5. DOI: 10.1016/j.jncc.2023.04.001

REFERENCES

- 1 Shakhzadova A.O., Starinsky V.V., Lisichnikova I.V. Cancer care to the population of Russia in 2022. *Siberian Journal of Oncology.* 2023;22(5):5–13 (In Russ.) DOI: 10.21294/1814-4861-2023-22-5-5-13
- 2 Chen T.Y., Mihalopoulos M., Zuluaga L., Rich J., Ganta T., Mehrazin R., et al. Clinical significance of extracellular vesicles in prostate and renal cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(19):14713. DOI: 10.3390/ijms241914713
- 3 Myers M.R., Ravipati C., Thangam V. Artificial intelligence-based non-invasive differentiation of distinct histologic subtypes of renal tumors with multiphasic multidetector computed tomography. *Cureus.* 2024;16(4):e57959. DOI: 10.7759/cureus.57959
- 4 Sun Z., Qin X., Fang J., Tang Y., Fan Y. Multi-omics analysis of the expression and prognosis for FKBP gene family in renal cancer. *Front Oncol.* 2021;11:697534. DOI: 10.3389/fonc.2021.697534
- 5 Curry L., Soleimani M. Belzutifan: a novel therapeutic for the management of von Hippel-Lindau disease and beyond. *Future Oncol.* 2024;20(18):1251–66. DOI: 10.2217/fon-2023-0679
- 6 Bender D.A., Mayes P.A. Chapter 18. Glycolysis and the oxidation of pyruvate. In: Bender D.A., Botham K.M., Weil P.A., Kennelly P.J., Murray

- 27 Considine B., Hurwitz M.E. Current status and future directions of immunotherapy in renal cell carcinoma. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(4):34. DOI: 10.1007/s11912-019-0779-1
- 28 Webster B.R., Gopal N., Ball M.W. Tumorigenesis mechanisms found in hereditary renal cell carcinoma: a review. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2122. DOI: 10.3390/genes13112122
- 29 Testa U., Pelosi E., Castelli G. Genetic alterations in renal cancers: identification of the mechanisms underlying cancer initiation and progression and of therapeutic targets. *Medicines (Basel).* 2020;7(8):44. DOI: 10.3390/medicines7080044
- 30 Naik P., Dudipala H., Chen Y.W., Rose B., Bagrodia A., McKay R.R. The incidence, pathogenesis, and management of non-clear cell renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol.* 2024;16:17562872241232578. DOI: 10.1177/17562872241232578
- 31 Guérin C., Tulasne D. Recording and classifying MET receptor mutations in cancers. *Elife.* 2024;13:e92762. DOI: 10.7554/eLife.92762
- 32 Lee T.S., Kim J.Y., Lee M.H., Cho I.R., Paik W.H., Ryu J.K., et al. Savolitinib: a promising targeting agent for cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(19):4708. DOI: 10.3390/cancers15194708
- 33 Koh C., Wong M., Tay S.B. Renal cell tumor and cystic lung disease: a genetic link for generalists to be aware of. *Cureus.* 2023;15(8):e43572. DOI: 10.7759/cureus.43572
- 34 Yanus G.A., Kuligina E.S., Imyanitov E.N. Hereditary renal cancer syndromes. *Med Sci (Basel).* 2024;12(1):12. DOI: 10.3390/medsci12010012
- 35 Miao J., Gao Q., Wang Z., Hou G. Familial pulmonary cysts: A clue to diagnose Birt-Hogg-Dubé syndrome: A case report and literature review. *Respirol Case Rep.* 2024;12(3):e01319. DOI: 10.1002/rcr2.1319
- 36 Bandini E., Zampiga V., Cangini I., Ravegnani M., Arcangeli V., Rossi T., et al. A novel FLCN variant in a suspected Birt-Hogg-Dubé syndrome patient. *Int J Mol Sci.* 2023;24(15):12418. DOI: 10.3390/ijms241512418
- 37 Singh S., Chaurasia A., Gopal N., Malayeri A., Ball M.W. Treatment strategies for hereditary kidney cancer: current recommendations and updates. *Discov Med.* 2022;34(173):205–20. PMID: 36602871
- 38 Di Malta C., Zampelli A., Granieri L., Vilardo C., De Cegli R., Cinque L., et al. TFE3 and TFE3 drive kidney cystogenesis and tumorigenesis. *EMBO Mol Med.* 2023;15(5):e16877. DOI: 10.15252/emmm.202216877
- 39 Alesi N., Khabibullin D., Rosenthal D.M., Akl E.W., Cory P.M., Al-chouairy M., et al. TFE3 drives mTORC1 hyperactivation and kidney disease in Tuberous Sclerosis Complex. *Nat Commun.* 2024;15(1):406. DOI: 10.1038/s41467-023-44229-4
- 40 Webster B.R., Gopal N., Ball M.W. Tumorigenesis mechanisms found in hereditary renal cell carcinoma: a review. *Genes (Basel).* 2022;13(11):2122. DOI: 10.3390/genes13112122
- 41 Andersen U.O., Rosenørn M.R., Homøe P. Recurrent multifocal adult rhabdomyoma in an elderly woman diagnosed with Birt-Hogg-Dubé syndrome: A case report. *Front Surg.* 2022;9:1017725. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1017725. Erratum in: *Front Surg.* 2022;9:1058498. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1058498
- 42 Atsukawa N., Yagi T., Kubo C., Nakanishi K., Osuga K. Birt-Hogg-Dubé syndrome with renal cancer treated as multiple metastases of cancer of unknown primary. *Intern Med.* 2021;60(18):3047–50. DOI: 10.2169/internalmedicine.6309-20
- 43 Coffey N.J., Simon M.C. Metabolic alterations in hereditary and sporadic renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol.* 2024;20(4):233–50. DOI: 10.1038/s41581-023-00800-2
- 44 Xiao L., Yin Y., Sun Z., Liu J., Jia Y., Yang L., et al. AMPK phosphorylation of FNIP1 (S220) controls mitochondrial function and muscle fuel utilization during exercise. *Sci Adv.* 2024;10(6):eadj2752. DOI: 10.1126/sciadv.adj2752
- 45 Broome S.C., Whitfield J., Karagounis L.G., Hawley J.A. Mitochondria as nutritional targets to maintain muscle health and physical function during ageing. *Sports Med.* 2024 Jul 26. DOI: 10.1007/s40279-024-02072-7
- 46 De Bock T., Brussaard C., François S., François K., Seynaeve L., Jansen A., et al. Prevalence of liver steatosis in tuberous sclerosis complex patients: a retrospective cross-sectional study. *J Clin Med.* 2024;13(10):2888. DOI: 10.3390/jcm13102888
- 47 Wu F., Mukai S. Refractory choroidal neovascularization in a patient with pseudoxanthoma elasticum and cowden syndrome. *J Vitreoretin Dis.* 2022;7(1):70–3. DOI: 10.1177/24741264221117013
- 48 Osman H.A., Hassan M.H., Toema A.M., Abdelnaby A.A., Abozeid M.A., Mohamed M.A., et al. Prognostic role of immunohistochemical PTEN (phosphatase and tensin homolog) expression and PTEN (rs701848) genotypes among Egyptian patients with different stages of colorectal cancer. *J Cancer.* 2024;15(15):5046–57. DOI: 10.7150/jca.97553
- 49 Li H., Wen X., Ren Y., Fan Z., Zhang J., He G., et al. Targeting PI3K family with small-molecule inhibitors in cancer therapy: current clinical status and future directions. *Mol Cancer.* 2024;23(1):164. DOI: 10.1186/s12943-024-02072-1
- 50 Kim J.W., Shin J.W., Cho A., Huh C.H. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a case report of pilar leiomyomatosis with history of kidney cancer and review of the literature. *Ann Dermatol.* 2023;35(Suppl 1):S14–8. DOI: 10.5021/ad.20.287
- 51 Ono A., Nakamura M., Takada T., Miura S., Tsuru I., Izumi T., et al. Bilateral fumarate hydratase deficient renal cell carcinoma in a patient with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. *IJU Case Rep.* 2024;7(2):144–7. DOI: 10.1002/iju.5.12688
- 52 Sun X., Wang G., Huang Z., Li P., Yang B., Wang T., et al. Succinate dehydrogenase defects giant renal cell carcinoma. *Urol Int.* 2023;107(8):819–22. DOI: 10.1159/000531059
- 53 Gobelli D., Serrano-Lorenzo P., Esteban-Amo M.J., Serna J., Pérez-García M.T., Orduña A., et al. The mitochondrial succinate dehydrogenase complex controls the STAT3-IL-10 pathway in inflammatory macrophages. *iScience.* 2023;26(8):107473. DOI: 10.1016/j.isci.2023.107473
- 54 Liao M., Yao D., Wu L., Luo C., Wang Z., Zhang J., et al. Targeting the Warburg effect: A revisited perspective from molecular mechanisms to traditional and innovative therapeutic strategies in cancer. *Acta Pharm Sin B.* 2024;14(3):953–1008. DOI: 10.1016/j.apsb.2023.12.003
- 55 De Martino M., Rathmell J.C., Galluzzi L., Vanpouille-Box C. Cancer cell metabolism and antitumour immunity. *Nat Rev Immunol.* 2024 Apr 22. DOI: 10.1038/s41577-024-01026-4. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2024;24(7):537. DOI: 10.1038/s41577-024-01051-3
- 56 Grimm F., Asuaje A., Jain A., Silva Dos Santos M., Kleinjung J., Nunes P.M., et al. Metabolic priming by multiple enzyme systems supports glycolysis, HIF1 α stabilisation, and human cancer cell survival in early hypoxia. *EMBO J.* 2024;43(8):1545–69. DOI: 10.1038/s44318-024-00065-w
- 57 Wu K.K. Extracellular succinate: a physiological messenger and a pathological trigger. *Int J Mol Sci.* 2023;24(13):11165. DOI: 10.3390/ijms241311165
- 58 Ferreira A.V., Domínguez-Andrés J., Merlo Pich L.M., Joosten L.A.B., Netea M.G. Metabolic regulation in the induction of trained immunity. *Semin Immunopathol.* 2024;46(3–4):7. DOI: 10.1007/s00281-024-01015-8
- 59 Valcarcel-Jimenez L., Frezza C. Fumarate hydratase (FH) and cancer: a paradigm of oncometabolism. *Br J Cancer.* 2023;129(10):1546–57. DOI: 10.1038/s41416-023-02412-w
- 60 Shim E.H., Livi C.B., Rakheja D., Tan J., Benson D., Parekh V., et al. L-2-Hydroxyglutarate: an epigenetic modifier and putative oncometabolite in renal cancer. *Cancer Discov.* 2014;4:1290–8. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-13-0696
- 61 Sullivan L.B., Martinez-Garcia E., Nguyen H., Mullen A.R., Dufour E., Sudarshan S., et al. The proto-oncometabolite fumarate binds glutathione to amplify ROS-dependent signaling. *Mol Cell.* 2013;51:236–48. DOI: 10.1016/j.molcel.2013.05.003
- 62 Zheng L., Cardaci S., Jerby L., MacKenzie E.D., Sciacovelli M., Johnson T.I., et al. Fumarate induces redox-dependent senescence by modifying glutathione metabolism. *Nat Commun.* 2015;6:6001. DOI: 10.1038/ncomms7001
- 63 Danziger M., Xu F., Noble H., Yang P., Roque D.M. Tubulin complexity in cancer and metastasis. *Adv Exp Med Biol.* 2024;1452:21–35. DOI: 10.1007/978-3-031-58311-7_2
- 64 Bardella C., El-Bahrawy M., Frizzell N., Adam J., Ternette N., Hatipoglu E., et al. Aberrant succination of proteins in fumarate hydratase-deficient mice and HLRCC patients is a robust biomarker of mutation status. *J Pathol* 2011;225:4–11. DOI: 10.1002/path.2932