

УДК 616.61-089.87-006.6-018-033.2

*А.Г. Кудряшов, И.В. Василенко, А.С. Малашкевич***МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ В КАРЦИНОМАХ ПОЧКИ И ИХ СВЯЗЬ С КЛИНИЧЕСКИМ ТЕЧЕНИЕМ ОПУХОЛИ***Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького*

Морфологически изучен операционный материал 34 случаев почечно-клеточного рака с использованием иммуногистохимических маркеров. Из них 14 пациентов, проживших более полутора лет после перенесенной нефрэктомии и 20 пациентов, проживших менее 6 месяцев после операции и умерших в результате развития заболевания. При сопоставлении гистологического варианта опухоли, типа ее роста, степени ядерной градации, наличия инвазии сосудов и метастазирования выделены признаки, влияющие на клиническое течение заболевания и прогнозирование длительности выживания. Среди них важнейшее значение имеет определение степени ядерной градации по Фурману, веретенноклеточной и рабдоидной дифференцировки, признаков эпителиально-мезенхимальной трансформации.

Ключевые слова: рак почки, морфологические особенности, эпителиально-мезенхимальная трансформация, прогноз.

Эпителиально-мезенхимальная трансформация (или переход, трансдифференцировка) [2] часто встречается и вовлечена в патогенез злокачественных эпителиальных опухолей человека, сопровождаясь агрессивным клиническим течением их с возрастанием инвазивных свойств и метастатических потенциалов [3, 19, 23].

Сущность этого процесса заключается в потере клетками эпителиального фенотипа и приобретении мезенхимального, что характерно для нормального эмбрионального развития, органогенеза, а также встречается в патологии при склерозе органов и в карциномах [16, 17].

Большинство зрелых тканей и органов в своем развитии может проходить многократную смену процессов эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) и обратного процесса мезенхимально-эпителиального перехода (МЭТ) [20]. В опухолях возможен процесс возврата к той или иной стадии, этапу развития органа и ткани, давно известный в онкологии как анаплазия и это определяет ее прогрессию.

ЭМТ возникает под влиянием многих факторов микроокружения (воспаления с выделением различных факторов роста, цитокинов, активных форм кислорода, гипоксии и др.) [12], воздействующих на соответствующие рецепторы клеток, включающие молекулы сигнальной трансдукции, а затем на факто-

ры транскрипции в ядре, запускающие генетические программы, определяющие морфологию и свойства клеток [3, 15, 20].

В процессе ЭМТ изменяется морфология и целый ряд биологических свойств клеток и тканей: эпителиальные клетки теряют клеточно-клеточные соединения и обособляются, теряют полярность, изменяют свою форму, приближаясь к фибробластоподобной, возрастает их подвижность, снижается пролиферация, происходит возрастание ангиогенеза, возникает иммуносупрессия, инактивируется созревание и клетки приобретают свойства стволовых с их полипотентностью, увеличивается выживаемость клеток, их резистентность к апоптозу [16, 20].

Понятно, что все эти свойства лежат в основе прогрессии опухоли и даже ее устойчивости к терапии.

В почке, отличающейся особенностями органогенеза можно ожидать своеобразие развития ЭМТ и прогрессии опухоли.

Развитие почки характеризуется мезенхимально-эпителиальной трансформацией, которая инициирует образование почечных протоков, двух эпителиальных трубок из промежуточной мезодермы во взаимодействии с метанефрической мезенхимой, клетки которой секретируют GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor), решающую сигнальную молекулу для формирования почечных структур. Рецептором к нему является тирозинки-

наза Ret, транскрипционным регулятором которой является Gata 3. Есть и другие параллельные пути, регулирующие раннее развитие почек [22].

В последнее время установлено снижение факторов транскрипции (Gata 3 и др.) в светлоклеточном раке почки, которые важны для нормального развития ее. В частности Gata 3 контролирует многие гены регуляции роста клеток, иммунной функции и ингибиции адипогенеза. В светлоклеточном раке почки эта потеря совпадает с признаками ЭМТ в нем: отсутствием эпителиальной дифференцировки, мезенхимальной адипогенной трансдифференцировкой и полипотентностью, подобной мезенхимальным стволовым клеткам [21].

Светлоклеточный рак почки является наиболее частым, составляя более 70% всех почечноклеточных раков [2]. Большинство спорадических светлоклеточных раков связано с мутацией или инактивацией гена-супрессора опухоли Von Hippel Lindau (VHL), являющегося ранним событием в карциногенезе этой опухоли. Нормальная функция VHL протеина регулирует кислородо-зависимую экспрессию генов, связанных с ответом на гипоксию – ангиогенезом, эритропоэзом, резистентностью к гипоксии, в их числе гипоксия-индуцированные факторы (HIF). Отсутствие VHL ведет к высокому уровню HIF, экспрессии сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), трансформирующего фактора роста (TGF) и др. [7-9, 10]. Все эти гены связаны с индукцией ЭМТ, действуя на фактор транскрипции Twist или через трансформирующий фактор роста (TGF β) на факторы транскрипции Snail/Slug, SIP 1, которые включают генетические программы, дающие все многообразие проявлений ЭМТ, или являются частью этих генетических программ [16, 18, 20].

Следовательно, можно предполагать высокую частоту ЭМТ в раках почки, которая во многом определяет прогрессию и агрессивное клиническое течение опухолей других локализаций, в частности рака желудка, молочной железы.

Материал и методы

Морфологически изучено 34 случая рака почки, подразделенные на 2 группы: короткого выживания (до 3-6 месяцев) 20 больных и длительного выживания (более 1,5-2 лет) 14

больных. Во всех случаях исследовано много кусочков опухоли, взятых из центра и периферии ее, регионарные лимфатические узлы. Фиксированные в нейтральном формалине кусочки проводились через парафин, срезы окрашивались гематоксилином и эозином. На ограниченном числе наблюдений – 6 случаев (2 с длительным и 4 с коротким выживанием) проведено иммуногистохимическое исследование для подтверждения ЭМТ, признаки которой обнаруживались и при окраске гематоксилином и эозином.

Иммуногистохимически использовались моноклональные антитела к маркерам эпителия панцитокератину AE1/AE3, цитокератину 18, к мезенхимальным маркерам – виментину (соединительнотканному), альфа-гладкомышечному актину (α ГМА), а также к нейтральному глиальному фибриллярному белку (GFAP) и полипотентному белку S-100 протеину, часто экспрессирующему и в нейроэндокринных опухолях, меланоме, гистиоцитах Лангерганса. Для оценки выраженности иммунноклеточных реакций в опухоли использовались маркеры Т-лимфоцитов (CD3), В-лимфоцитов (CD20) и макрофагов (CD68).

Результаты и обсуждение

Светлоклеточный рак, хотя бы на небольшом протяжении в опухоли встретился в 31 случае из 34 случаев, что составляет 91,2%, примерно с одинаковой частотой в группах с разной продолжительностью жизни и характеризовался разной ядерной степенью по Фурману. В 3 случаях без светлоклеточного рака опухоль имела строение недифференцированного полиморфноклеточного, крупноклеточного анапластического в сочетании с участками веретенноклеточного рака.

Очаги веретенноклеточного рака, когда опухолевые клетки приобретают вытянутую фибробластоподобную форму, обнаруживались в 20 из 34 случаев (58,8%). В преобладающем большинстве случаев это были очаги на границе опухоли с окружающими тканями, иногда между участками светлоклеточного рака к веретенообразной форме опухолевых клеток (рис. 1.). Такая очаговая трансформация в фибробластоподобные клетки встретилась в 16 случаях, кроме этого встречалась

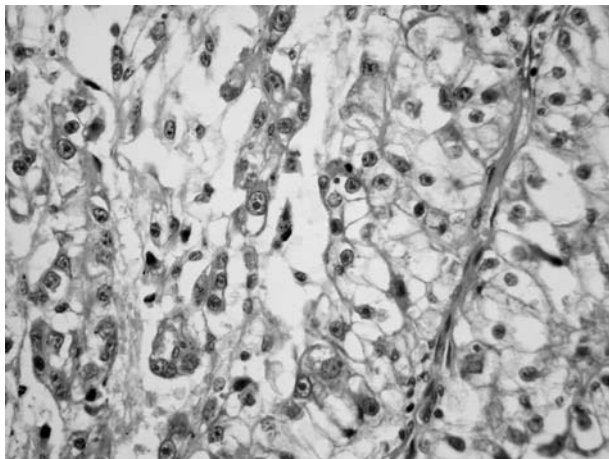


Рис. 1. Единичные фибробластоподобные опухолевые клетки с эозинофильной цитоплазмой среди светлоклеточного рака. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$.

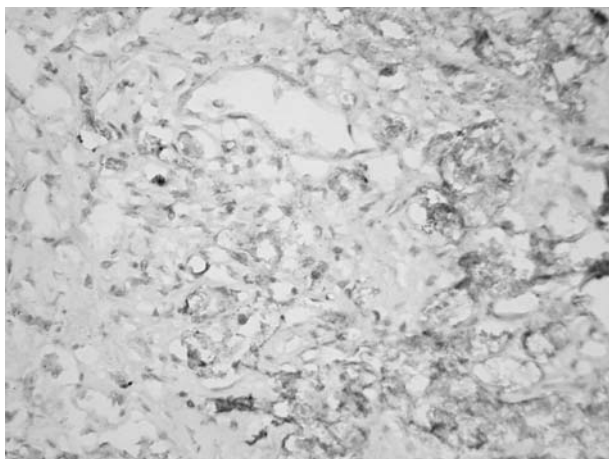


Рис. 2. Снижение до отсутствия экспрессии панцитокератина AE1/AE3 в светлоклеточном раке почки. Ув. $\times 400$.

распространенная почти на всем протяжении опухоли веретенклеточная трансформация в 4 случаях. Факторами, способствующими развитию веретенклеточной дифференцировки наиболее вероятно являются высокая ядерная степень (10 из 20 случаев), рабдоидная дифференцировка (3 случая), эозинофилия цитоплазмы опухолевых клеток (5 случаев).

Следует отметить, что чаще веретенклеточная трансформация встречалась у пациентов, проживших после операции меньше 6 месяцев – в 14 случаях из 20 (70%), реже – среди живущих более 1,5-2 лет (50%).

Иммуногистохимическое исследование показало, что в светлоклеточном раке или его

очагах вне веретенклеточного строения отмечается очаговое, разной степени выраженности снижение экспрессии панцитокератина AE1/AE3 вплоть до его отсутствия (рис. 2.), еще более резко выражена потеря экспрессии эпителиального маркера в светлоклеточном раке с цитокератином 18 (рис. 3.).

Экспрессия соединительнотканного маркера виментина с резкой выраженностью обнаруживалась в светлоклеточном раке без веретенклеточного компонента (рис. 4.), или в светлоклеточном с появлением единичных веретенообразных клеток. Но иногда она отсутствовала в светлоклеточном раке и появлялась в очаге, где отдельные опухолевые клетки приобретали вытянутую форму (рис. 5.).

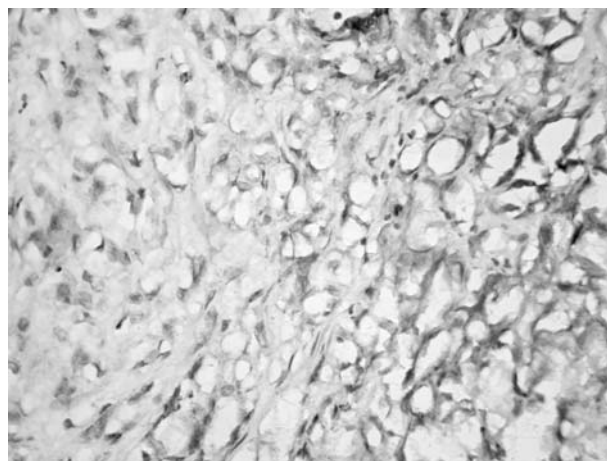


Рис. 3. Очаговое снижение до потери экспрессии цитокератина 18 в светлоклеточном раке почки. Ув. $\times 400$.

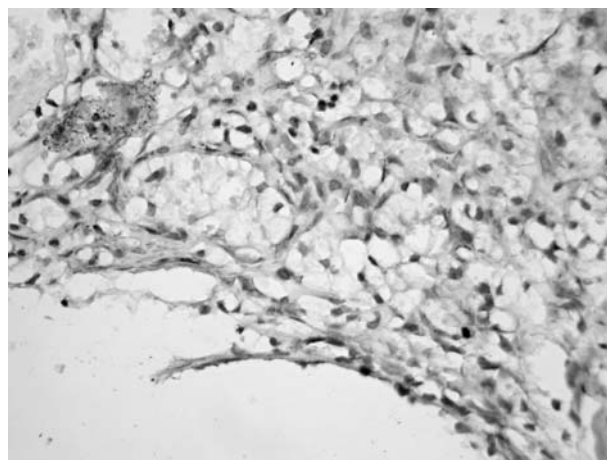


Рис. 4. Выраженная экспрессия виментина в опухолевых клетках светлоклеточного рака почки. Ув. $\times 400$.

В светлоклеточном раке в 3 наблюдениях иммуногистохимически выявлялась в опухолевых клетках слабая экспрессия глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) (рис. 6), часто встречалась и была выраженной экспрессия белка S-100 (рис. 7.).

Таким образом, светлоклеточная карцинома почки на нашем материале обнаруживала разной степени выраженности очаговое снижение, вплоть до потери экспрессии, маркеров эпителия панцитокератина AE1/AE3, и в большей степени цитокератина 18, приобретение экспрессии виментина, что свидетельствует об эпителиально-мезенхимальной трансформации. Частое появление экспрессии протеина S-100, а также глиального фибриллярного

кислого протеина (GFAP) в опухолевых клетках свидетельствует о полипотентности этих опухолевых клеток с возможным разным направлением их дифференцировки.

Веретенноклеточная карцинома также характеризовалась снижением экспрессии эпителиальных маркеров панцитокератина AE1/AE3 (рис. 8.) и цитокератина и появлением экспрессии виментина (рис. 9.), видны следы экспрессии GFAP и S-100 протеина (рис. 10.). Была выражена также экспрессия альфа гладкомышечного актина (αGMA) в крупных опухолевых клетках и в вытянутых, уже не отличимых от фибробластов (рис. 11.). Можно видеть экстрацеллюлярный матрикс между веретеннообразными опухолевыми клетками, который,

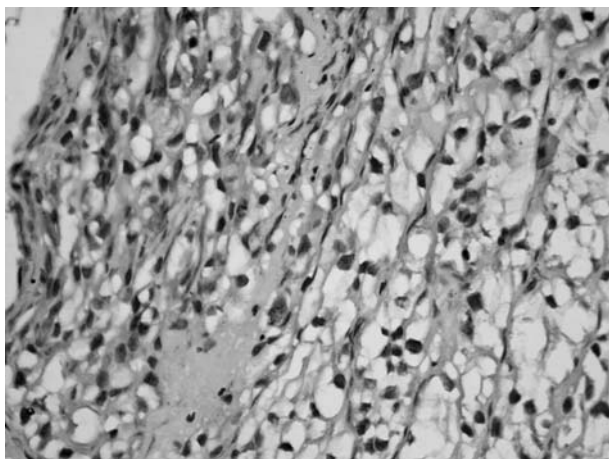


Рис. 5. Экспрессия виментина в вытянутых фибробластоподобных клетках, отсутствие ее в участке светлоклеточного рака. Ув. ×400.

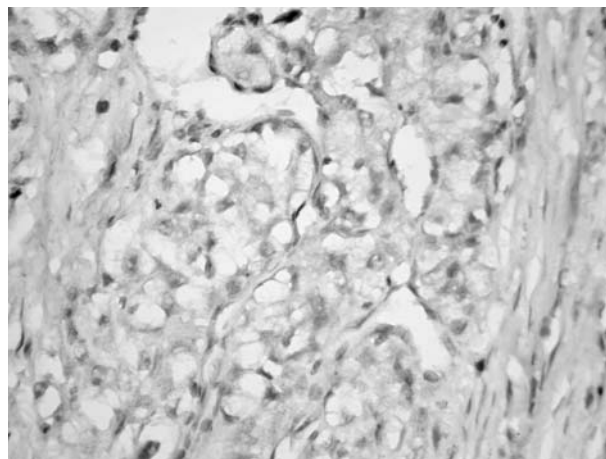


Рис. 6. Слабая экспрессия глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в светлоклеточном раке. Ув. ×400.

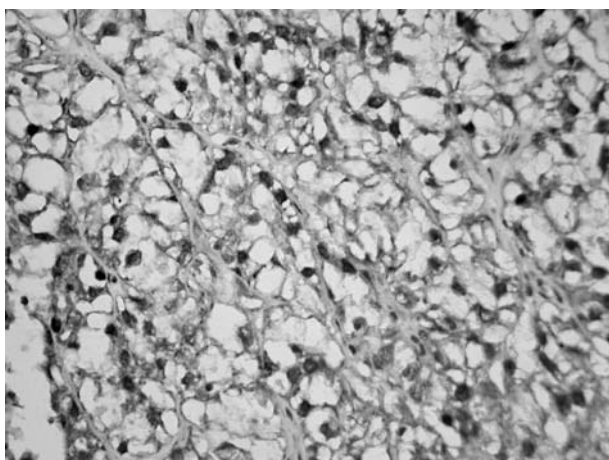


Рис. 7. Выраженная экспрессия S-100 протеина в светлоклеточном раке. Ув. ×400.

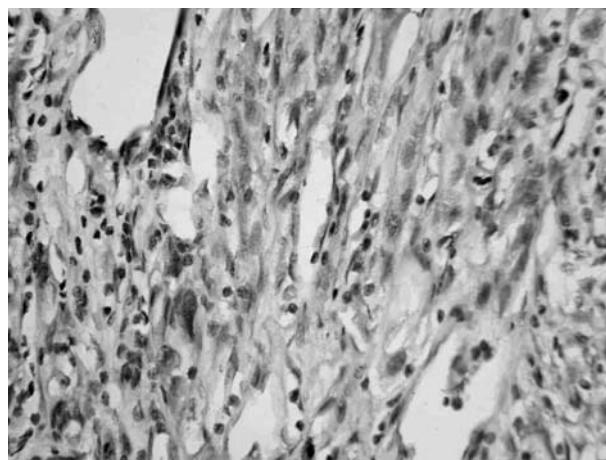


Рис. 8. Снижение экспрессии панцитокератина AE1/AE3 в фибробластоподобных вытянутых опухолевых клетках. Ув. ×400.

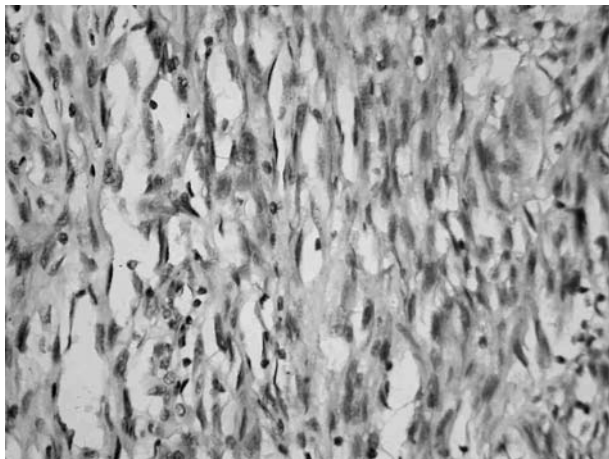


Рис. 9. Экспрессия виментина в вытянутых фибробластоподобных опухолевых клетках. Ув. $\times 400$.

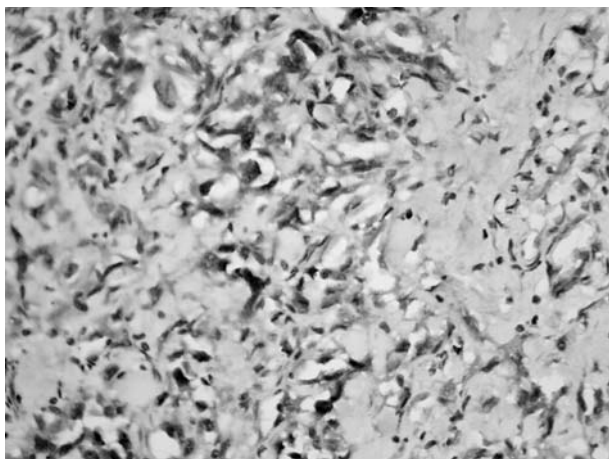


Рис. 10. Выраженная экспрессия S-100 протеина в опухолевых клетках. Ув. $\times 400$.

очевидно, образуется во время и после перехода эпителиальных клеток в миофибробласты (рис. 12.). Для этих опухолей характерен выраженный инвазивный рост, так пучки атипичных клеток, прорастая в окружающую ткань почки, располагаются между клубочками ее.

Чтобы проверить инвазивные потенции только светлоклеточного рака и опухолей с веретеноклеточной дифференцировкой мы сопоставили в этих группах частоту метастазов в регионарные лимфатические узлы и инвазии сосудов опухолевыми клетками. В только светлоклеточном раке она составила 30,7% (4 случая из 13), в раке с веретеноклеточной дифференцировкой – 33,3% (7 из 21 случая).

Таким образом, не было различий в частоте инвазивности между светлоклеточными

раками без и с наличием веретеноклеточной дифференцировки, что может быть связано с небольшим числом случаев. При сопоставлении частоты инвазии у короткоживущих и длительноживущих пациентов различие существенное – 40% (8 из 20) и 21,4% (3 из 14) соответственно.

Следует отметить, что частота веретеноклеточной дифференцировки по сравнению со светлоклеточным раком среди короткоживущих пациентов была значительно выше (14 из 20- 70%), чем среди долгоживущих (7 из 14- 50%).

Обычно первым этапом ЭМТ в опухолях других локализаций является обособление

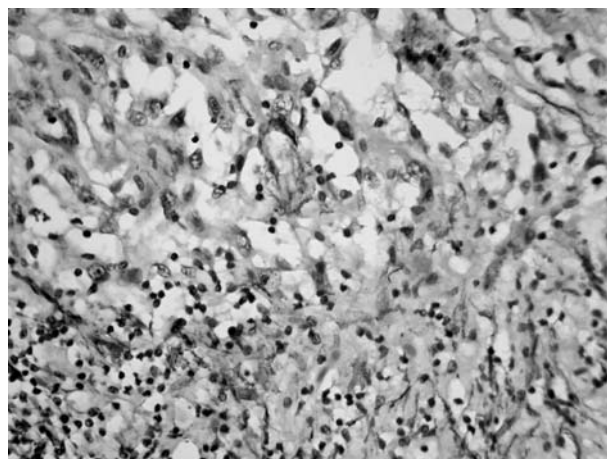


Рис. 11. Экспрессия α -гладкомышечного актина в крупных опухолевых клетках и мелких вытянутых уже не отличимых от фибробластов. Ув. $\times 400$.

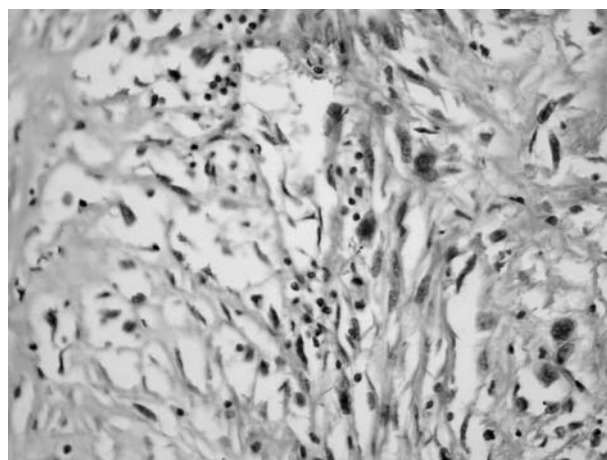


Рис. 12. Появление экстрацеллюлярного матрикса между крупными отростчатыми и фибробластоподобными опухолевыми клетками. Окраска гематоксилином и эозином, ув. $\times 400$.

клеток друг от друга (как в диффузном раке желудка, базальноклеточном РМЖ) [1], в светлоклеточном раке почки, как правило, сохраняется связь клеток друг с другом, они образуют солидные комплексы, разделенные узкими прослойками стромы, реже – железисто-подобные структуры, кистозно расширенные полости. Однако на границе опухоли или рядом с толстой прослойкой стромы можно видеть отделение групп и клеток, или даже обособление отдельных клеток. По литературным данным супрессия VHL ведет ко многим особенностям ЭМТ, в т.ч. снижению E-кадгерина (адгезивного соединения), а также плотных соединений, чему может способствовать активация HIF [8].

Вероятно адипогенная дифференцировка способствует сохранению клетками округлой формы, т.е. в светлоклеточном раке в отличие от ЭМТ, когда эпителиальные клетки переходят в мезенхимального происхождения клетки по типу фибробластов, миофибробластов, при адипогенной трансдифференцировке даже обособление клеток не сопровождается перестройкой цитоскелета и изменением формы клеток в направлении фибробластоподобной. Такая форма клеток с возрастанием их подвижности способствует инвазивности опухоли, проникновению отдельных опухолевых клеток в сосуды [20], что характерно для большинства карцином [3]. С этой точки зрения адипогенная ЭМТ в РСС является своеобразной, потому что она связана с потерей GATA3, контролирующего самые начальные стадии развития почек, который ингибирует адипогенез [21]. Сохранение функции накопления липидов и ведет к округлой форме клеток в светлоклеточном РСС. Однако, это не исключает инвазивность такой опухоли. Показана способность к метастазированию опухолей даже с сохранением высокодифференцированной эпителиальной морфологии, например, путем коллективной миграции клеток [3].

Появление в почечноклеточном раке вытянутых фибробластоподобных опухолевых клеток расценивают как саркоматоидную дифференцировку в ней и характеризуют как агрессивную опухоль с неблагоприятным прогнозом и плохим ответом на иммунотерапию [6, 13]. Частота таких опухолей среди 231 паци-

ента составила 6,5% (15 случаев), при этом в 87% опухоль была высокой степени злокачественности и в 80% с внутриопухолевой инвазией микрососудов [13]. Авторы показали, что чистая саркоматоидная опухоль и ее сочетание со светлоклеточным раком имеют сходство клинических проявлений и исхода, однако выживание хуже, если этот компонент составляет более 50% опухоли [4, 14].

В нашем материале распространенной веретеночеточная дифференцировка была только в 4 случаях, в остальных 16 случаях она была очаговой, часто мелкоочаговой, при распространенном веретеночеточном раке метастазы встретились в половине случаев, при очаговом – в 37,5%, несколько реже.

Распознаваемая морфологически рабдоидная особенность светлоклеточного рака встречается редко (4,3% случаев) и заключается в появлении в цитоплазме опухолевых клеток крупного эозинофильного включения со смещением ядра к периферии клетки. Это агрессивные опухоли с плохим прогнозом [11]. В нашем материале они все сочетались с веретеночеточной дифференцировкой, причем в 2 из 3 случаев с распространенной. По своей сути это также эпителиально-мезенхимальная трансформация. В одном из наших наблюдений рабдоидной дифференцировки при иммуногистохимическом исследовании эти клетки были положительны и на цитокератин, и на виментин и отрицательны на гладкомышечный актин, что соответствует данным литературы [11]. В двух из этих случаев были метастазы в лимфатические узлы.

З а к л ю ч е н и е

Своеобразие раннего развития почки путем мезенхимально-эпителиальной трансформации мезодермы ведет к развитию в опухолях ее необычной формы эпителиально-мезенхимальной трансформации – адипогенной трансдифференцировки: накоплению липидов в опухолевых клетках светлоклеточного рака со снижением экспрессии панцитокератина и цитокератина 18, появлением экспрессии виментина и S-100 протеина.

Кроме такой формы ЭМТ нередко встречается и характерная для раков других локализаций трансформация эпителиальных кле-

ток в фибробласто – и миофибробластоподобные клетки (в почечных раках она называется саркоматоидной дифференцировкой) со снижением экспрессии цитокератинов (AE1/AE3 и ЦК 18), появлением экспрессии виментина и гладкомышечного актина.

Адипогенная ЭМТ встречается с одинаковой частотой в группах больных с коротким и длительным выживанием после нефрэктомии, тогда как саркоматоидная ЭМТ, т.е. переход эпителиальных клеток в миофибробласты несколько чаще встречается среди больных с коротким периодом выживания (70% против 50%).

Адипогенная ЭМТ возникает в опухолях с разной ядерной степенью по Фурману, в развитии саркоматоидной ЭМТ играет роль высокая ядерная степень опухоли, она была в половине случаев такой ЭМТ, а также появление в цитоплазме опухолевых клеток эозинофильной зернистости.

Описанная в литературе редкая форма рабдоидной опухоли с агрессивным течением характеризуется наличием в опухолевых клетках и эпителиальной (экспрессия цитокератинов) и мезенхимальной (экспрессия виментина) дифференцировки. Она часто сочетается с саркоматоидной дифференцировкой.

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕПІТЕЛІАЛЬНО-МЕЗЕНХІМАЛЬНОЇ ТРАНСФОРМАЦІЇ У КАРЦИНОМАХ НИРКИ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІЧНИМ ПЕРЕБІГОМ ПУХЛИНИ

О.Г. Кудряшов, І.В. Василенко, А.С. Малашкевич

Морфологічно вивчений операційний матеріал 34 випадків нирково-клітинного раку з використанням імуногістохімічних маркерів. З них 14 пацієнтів, які прожили понад півтора року після перенесеної нефрэктомії і 20 пацієнтів, які прожили менше 6 місяців після операції та померли внаслідок розвитку захворювання. При зіставленні гістологічного варіанту пухлини, типу її зростання, ступеня ядерної градації, наявності інвазії судин і метастазування виділені ознаки, що впливають на клінічний перебіг захворювання і прогнозування тривалості виживання. Серед них найважливіше значення має визначення ступеня ядерної градації по Фурману, веретенноклітинного й рабдоїдного диференціювання, ознак епітеліально-мезенхімальної трансформації.

Ключові слова: рак нирки, морфологічні особливості, епітеліально-мезенхімальна трансформація, прогноз.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF EMT IN RENAL CELL CARCINOMAS AND THEIR RELATION TO CLINICAL COURSE OF TUMOR

A.G. Kudrjashov, I.V. Vasilenko, A.S. Malashkevich

Surgical specimens in 34 cases of renal cell carcinoma were examined morphologically with using immunohistochemical markers. The study included 14 patients, who survived more than 1.5 years after undergoing nephrectomy and 20 patients who lived less than 6 months after surgery and died as a result of development of the disease. When comparing histological version of the tumor, the type of growth, degree of nuclear grading, presence of vascular invasion and metastasis signs that affect the prediction of survival were sorted out. Among them it is important to define the degree of Furman nuclear grade, signs of spindle and rhabdoid differentiation, epithelial-mesenchymal transition.

Key words: renal cell carcinoma, morphological features, epithelial-mesenchymal transition, prognosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постолюк І.Г. Міоепітеліальні пухлини молочної залози / І.Г. Постолик // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2006. – Т. 7, № 1. – С. 109-115.
2. Chowdhury S. Recent advances in the systemic treatment of metastatic papillary renal cancer / S. Chowdhury, T.K. Choueiri // Expert Rev Anticancer Ther. – 2009. – Vol. 9 (3). – P. 373-379.
3. Christiansen J.J. Reassessing epithelial to mesenchymal transition as a prerequisite for carcinoma invasion and metastasis / J.J. Christiansen, A.K. Rajasekaran // Cancer Res. – 2006. – Vol. 66 (17). – P. 8319-8326.
4. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases / M. de Peralta-Venturina, H. Moch, M. Amin [et al.] // Am J Surg Pathol. – 2001. – Vol. 25 (3). – P. 275-284.
5. Molecular and pathological signatures of epithelial-mesenchymal transitions at the cancer invasion front / O. De Wever, P. Pauwels, B. De Craene [et al.] // Histochem Cell Biol. – 2008. – Vol. 130 (3). – P. 481-494.
6. Metastatic sarcomatoid renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy / A.R. Golshayan, S. George, D.Y. Heng [et al.] // J Clin Oncol. – 2009. – Vol. 27 (2). – P. 235-241.
7. HIF-alpha effects on c-Myc distinguish two subtypes of sporadic VHL-deficient clear cell renal carcinoma / J.D. Gordan, P. Lal, V.R. Dondeti [et al.] // Cancer Cell. – 2008. – Vol. 14 (6). – P. 435-446.
8. Harten S.K. Identification of novel VHL regulated genes by transcriptomic analysis of RCC10 renal carcinoma cells / S.K. Harten, M.A. Esteban, P.H. Maxwell // Adv Enzyme Regul. – 2009. – Vol. 49 (1). – P. 43-52.
9. Heng D.Y. Anti-angiogenic targets in the treatment of advanced renal cell carcinoma / D.Y. Heng, R.M. Bukowski // Curr Cancer Drug Targets. – 2008. – Vol. 8 (8). – P. 676-682.
10. Kallio J. Prognostic factors in renal cell carcinoma / J. Kallio // Academic dissertation – Acta Electronica Universitatis Tampereensis, 2004.
11. Renal cell carcinoma with rhabdoid features: an aggressive neoplasm with overexpression of p53 / X. Leroy, L. Zini, D. Buob [et al.] // Arch Pathol Lab Med. – 2007. – Vol. 131 (1). – P. 102-106.
12. Lopez-Novoa J.M. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression / J.M. Lopez-Novoa, M.A. Nieto // EMBO Mol Med. – 2009. – Vol. 1 (6-7). – P. 303-314.
13. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: prognostic implications / M.F. Dall'Oglio, M. Lieberknecht,

- V. Gouveia [et al.] // *Int. braz j urol.* – 2005. – Vol. 31.
14. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma / B.M. Mian, N. Bhadkamkar, J.W. Slaton [et al.] // *J Urol.* – 2002. – Vol. 167 (1). – P. 65-70.
15. Genetic profiling of epithelial cells expressing E-cadherin repressors reveals a distinct role for Snail, Slug, and E47 factors in epithelial-mesenchymal transition / G. Moreno-Bueno, E. Cubillo, D. Sarrío [et al.] // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66 (19). – P. 9543-9556.
16. Nieto M.A. Epithelial-Mesenchymal Transitions in development and disease: old views and new perspectives / M.A. Nieto // *Int J Dev Biol.* – 2009. – Vol. 53 (8-10). – P. 1541-1547.
17. Nieto M.A. The snail superfamily of zinc-finger transcription factors / M.A. Nieto // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2002. – Vol. 3 (3). – P. 155-166.
18. Radisky D.C. Epithelial-mesenchymal transition / D.C. Radisky // *J Cell Sci.* – 2005. – Vol. 118 (Pt 19). – P. 4325-4326.
19. Differential expression of the epithelial-mesenchymal transition regulators snail, SIP1, and twist in gastric cancer / E. Rosivatz, I. Becker, K. Specht [et al.] // *Am J Pathol.* – 2002. – Vol. 161 (5) – P. 1881-1891.
20. Epithelial-mesenchymal transitions in development and disease / J.P. Thiery, H. Acloque, R.Y. Huang [et al.] // *Cell.* – 2009. – Vol. 139 (5). – P. 871-890.
21. Pathway signature and cellular differentiation in clear cell renal cell carcinoma / H.W. Tun, L.A. Marlow, C.A. von Roemeling [et al.] // *PLoS One.* – 2010. – Vol. 5 (5). – P. 10696.
22. Uhlénhaut N.H. Transcriptional regulators in kidney disease: gatekeepers of renal homeostasis / N.H. Uhlénhaut, M. Treier // *Trends Genet.* – 2008. – Vol. 24 (7). – P. 361-371.
23. Weinberg R.A. Twisted epithelial-mesenchymal transition blocks senescence / R.A. Weinberg // *Nat Cell Biol.* – 2008. – Vol. 10 (9). – P. 1021-1023.

Стаття надійшла 23.03.2011