

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.61-006.6:575.191

DOI 10.21886/2308-6424-2018-6-4-36-41

ISSN 2308-6424

## Роль генов микроРНК участников VHL-HIF1 $\alpha$ пути в развитии светлоклеточного рака почки

В.Н. Павлов<sup>1</sup>, И.Р. Гилязова<sup>1,2</sup>, А.А. Измайлов<sup>1</sup>, Е.А. Климентова<sup>2</sup>, И.Р. Султанов<sup>1</sup>,  
М.А. Бермишева<sup>2</sup>, З.Р. Ахмадеев<sup>2</sup>, А.Х. Нурғалиева<sup>3</sup>, Г.В. Ишбулатова<sup>3</sup>, Э.К. Хуснутдинова<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; Уфа, Россия

<sup>2</sup>Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра  
Российской академии наук; Уфа, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»; Уфа, Россия

**Введение.** Особое внимание в канцерогенезе светлоклеточного рака почки (СРП) уделяется VHL-HIF1 $\alpha$  пути. Многочисленные гены, участвующие в патогенезе СРП, являются мишенями микроРНК. Изменение характера взаимодействия микроРНК с сайтом связывания в результате однонуклеотидной замены может способствовать изменению экспрессии генов-мишеней, задействованных в возникновении и развитии опухолей.

**Цель исследования.** Анализ роли отдельных полиморфных вариантов в сайтах связывания микроРНК (miRNA) генов VHL-HIF1 $\alpha$  пути в развитии СРП.

**Материалы и методы.** В работе использованы 225 образцов ДНК, выделенных из венозной крови пациентов со СРП, находящихся на стационарном лечении в клинике БГМУ, и 298 здоровых индивидов. Определение генотипов полиморфных локусов сайтов связывания микроРНК в генах VHL-HIF1 $\alpha$ -зависимого пути (rs10982724 гена DEC1, rs406271 гена TFRC, rs10491534 гена TSC1, rs1642742 гена VHL, rs3025033 гена VEGFA) проводили методом аллельной дискриминации Taq-man

**Результаты.** При анализе распределения частот аллелей и генотипов rs1642742 гена VHL показано, что генотип rs1642742\*GG является маркером повышенного риска развития СРП. Кроме того, выявлено, что аллель rs10491534\*C является маркером тяжёлого течения рака почки ( $p=0,044$ ; OR=1,72 (CI=1,012-2,911)), а генотип rs10491534\*T/T ( $p=0,044$ ; OR=0,55; (95%CI=0,31-0,98)) гена TSC1 – протективным маркером в отношении развития СРП тяжёлого течения.

**Выводы.** Полученные в результате настоящего исследования данные свидетельствуют об ассоциации полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК с риском развития рака почки, а также тяжестью течения заболевания. Однако, необходимы дальнейшие исследования изученных генов для установления их функциональной значимости и роли в патогенезе злокачественных новообразований почки.

**Ключевые слова:** микроРНК; сайты связывания; светлоклеточный рак почки; маркеры

**Раскрытие информации:** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №17-44-020050). Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Поступила в редакцию:** 19.11.2018. **Принята к публикации:** 11.12.2018.

**Автор для связи:** Измайлов Адель Альбертович; тел.: +7 (937) 357-30-80; e-mail: izmailov75@mail.ru

**Для цитирования:** Павлов В.Н., Гилязова И.Р., Измайлов А.А., Климентова Е.А., Султанов И.Р., Бермишева М.А., Ахмадеев З.Р., Нурғалиева А.Х., Ишбулатова Г.В., Хуснутдинова Э.К. Роль генов микроРНК участников VHL-HIF1 $\alpha$  пути в развитии светлоклеточного рака почки. *Вестник урологии*. 2018;6(4):36-41. DOI: 10.21886/2308-6424-2017-6-4-36-41

## The role of miRNA genes participating in VHL-HIF1 $\alpha$ in clear cell renal cell carcinoma

V.N. Pavlov<sup>1</sup>, I.R. Gilyazova<sup>1,2</sup>, A.A. Izmailov<sup>1</sup>, E.A. Klimentova<sup>2</sup>, I.R. Sultanov<sup>1</sup>, M.A. Bermishev<sup>2</sup>,  
Z.R. Akhmadeev<sup>2</sup>, A.Kh. Nurgalieva<sup>3</sup>, G.V. Ishbulatova<sup>3</sup>, E.K. Khusnutdinova<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Bashkir Medical State University; Ufa, Russian Federation

<sup>2</sup>Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences;  
Ufa, Russian Federation

<sup>3</sup>Bashkir State University; Ufa, Russian Federation

**Introduction.** Much attention in ccRCC development is paid to VHL-HIF1 $\alpha$  pathway genes. Numerous genes involved in the pathogenesis of ccRCC are targets for miRNA. Alteration in the nature of interaction with miRNA binding site as a result of a single nucleotide substitution may promote change the expression of target genes involved in the genesis and development of tumors.

**Purpose of research.** Analysis of the role of polymorphic variants in the miRNA binding sites of the VHL-HIF1 $\alpha$  gene pathways in ccRCC development.

**Materials and methods.** We used 225 DNA samples isolated from the venous blood of ccRCC patients who are hospitalized to the Clinic of the Bashkir State Medical University, and 298 healthy individuals. The genotyping of miRNA binding site polymorphisms in VHL-HIF1 $\alpha$ -dependent pathway genes (rs10982724 of the DEC1 gene, rs406271 of the TFRC gene, rs10491534 of the TSC1 gene, rs1642742 of the VHL gene, rs3025033 of the VEGFA gene) was performed using Taq-man assays.

**Results.** The frequency distribution of alleles and genotypes of rs1642742 of the VHL gene showed that rs1642742 \*GG is a marker of the increased risk for ccRCC. In addition, rs10491534 \*C allele was found to be the marker for severe ccRCC ( $p = 0.044$ ; OR = 1.72 (CI = 1.012-2.911)), and rs10491534 \*TT genotype ( $p = 0.044$ ; OR = 0.55; (95% CI = 0.31–0.98)) of the TSC1 gene was shown to be a protective marker for ccRCC of severe duration.

**Conclusions.** The study indicated the association of miRNA binding sites polymorphisms with the risk of ccRCC development and severity of disease. However, further studies of the genes are needed to establish their functional significance and role in the pathogenesis of ccRCC.

**Key words:** miRNA; binding sites; clear cell renal cell carcinoma; markers

**Disclosure:** The Russian Foundation for Basic Research supported this work (Project No. 17-44-020050). The authors have declared no conflicts of interest.

**Received:** 19.11.2018. **Accepted:** 11.12.2018.

**For correspondence:** Adel A. Izmailov; tel.: +7 (937) 357-30-80; e-mail: izmailov75@mail.ru

**For citation:** Pavlov V.N., Gilyazova I.R., Izmailov A.A., Klimentova E.A., Sultanov I.R., Bermishev M.A., Akhmadeev Z.R., Nurgalieva A.Kh., Ishbulatova G.V., Khusnutdinova E.K. The role of miRNA genes participating in VHL-HIF1 $\alpha$  in clear cell renal cell carcinoma. *Urology Herald*. 2018;6(4):36-41. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2018-6-4-36-41

## Введение

Рак почки (РП) – это гетерогенная группа злокачественных опухолей, подавляющее большинство которых представляют собой почечно-клеточные карциномы различных морфологических типов, но наиболее часто встречается светлоклеточный рак почки (СРП). Особое внимание в канцерогенезе СРП уделяется VHL-HIF1 $\alpha$  пути. При нормоксии пролиновые остатки в HIF $\alpha$  гидроксильрованы, что делает возможным работу VHL-комплекса и убиквитинилирование HIF1 $\alpha$ . HIF участвует в регуляции многих биологических процессов - доставка кислорода и адаптация к его депривации, пролиферация клеток и ангиогенез (через фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)), тромбоцитарный фактор роста  $\beta$  (PDGF- $\beta$ ) и трансформирующий рост фактор- $\alpha$  (TGF- $\alpha$ )), метастазирование через подавление E-кадгерина [1, 2]. Нарушения убиквитин-лигазного комплекса приводят к нарастанию концентрации HIF в клетках и приводит к гиперэкспрессии гипоксией-индуцируемых генов, которые участвуют в положительной регуляции клеточной пролиферации и ангиогенезе.

В настоящее время считается, что большую роль в возникновении злокачественных новообразований играют микроРНК – короткие некодирующие РНК дли-

ной 18-25 нуклеотидов, которые взаимодействуют по комплементарному принципу с 3'-нетранслируемой областью мРНК-мишеней. Согласно имеющимся данным, каждая микроРНК может регулировать сотни различных белок-кодирующих генов [2]. Было показано, что многочисленные гены, участвующие в патогенезе СРП, такие как *VHL*, *PTEN*, *HIF1- $\alpha$* , *mTOR*, являются мишенями микроРНК [3]. Изменение характера взаимодействия микроРНК с сайтом связывания в результате однонуклеотидной замены может способствовать изменению экспрессии генов-мишеней, задействованных в возникновении и развитии опухолей.

**Целью данного исследования** был анализ роли отдельных полиморфных вариантов в сайтах связывания микроРНК (miRNA) генов VHL-HIF1 $\alpha$  пути в развитии СРП.

## Материалы и методы

В работе использованы 225 образцов ДНК, выделенных из венозной крови пациентов со СРП, находящихся на стационарном лечении в клинике БГМУ. Контрольная группа была сформирована из 298 здоровых неродственных жителей Республики Башкортостан, не имеющих злокачественных новообразований, ко-

торые по возрасту, полу, этнической принадлежности и территории проживания соответствовали группе больных. Средний возраст пациентов составил 56,7 года (от 24 до 84 лет на момент постановки диагноза). Забор образцов проводился сотрудниками кафедры урологии в соответствии с этическими стандартами, разработанными Хельсинской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека». У всех обследуемых лиц образцы крови были получены с их информированного согласия. Диагноз был поставлен на основании данных клинического и гистологического обследований.

Определение генотипов полиморфных локусов сайтов связывания микроРНК в генах VHL-HIF $\alpha$ -зависимого пути (*rs10982724* гена *DEC1*, *rs406271* гена *TFRC*, *rs10491534* гена *TSC1*, *rs1642742* гена *VHL*, *rs3025033* гена *VEGFA*) проводили методом аллельной дискриминации Taq-man на приборе CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System. Результаты каждой аллельной дискриминации были проанализированы,

используя программное обеспечение CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System. При попарном сравнении частот генотипов и аллелей в группах больных и здоровых лиц использовался критерий  $\chi^2$  (P) для таблиц сопряженности 2x2 с поправкой Йетса на непрерывность.

### Результаты

Проведён анализ полиморфных вариантов в генах VHL-HIF $\alpha$ -зависимого пути у пациентов со СРП и в группе здоровых индивидов. Анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфным локусам *rs10982724* гена *DEC1*, *rs406271* гена *TFRC*, *rs3025033* гена *VEGFA* между пациентами со СРП и здоровыми индивидами не показал каких-либо статистически значимых различий. При сравнительном анализе частот генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs1642742* гена *VHL* было показано, что генотип *rs1642742\*AA* ( $p=0,0165$ ; OR= 0,5978; 95% CI (0,3915-0,9213)) встречался у пациентов со СРП в возрасте 55

**Таблица 1.** Распределение генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs1642742* гена *VHL* в группе пациентов со СРП

**Table 1.** The distribution of genotypes and alleles of the polymorphic locus *rs1642742* of the *VHL* gene in the group of patients with PSA

Генотипы, аллели <i>Genotypes, alleles</i>	Больные <i>Patients</i>		Контроль <i>Control</i>		$\chi^2$	OR (95%CI)	P-value
	N	$p \pm Sp, CI\%$	N	$p \pm Sp, CI\%$			
Статус курения (положительный) <i>Smoking status (positive)</i>							
<b>AA</b>	55	29,73 $\pm$ 3,36 (23,25-36,88)	102	41,3 $\pm$ 3,13 (35,09-47,71)	5,81	0,59 (0,39-0,91)	0,0165
<b>AG</b>	98	52,97 $\pm$ 3,67 (45,51-60,34)	102	41,3 $\pm$ 3,13 (35,09-47,71)	5,09	1,58 (1,05-2,36)	0,0244
<b>GG</b>	32	17,3 $\pm$ 2,78 (12,14-23,53)	43	17,41 $\pm$ 2,41 (12,89-22,72)	0,0005	1,02 (0,60-1,73)	1,0005
<b>A</b>	208	56,22 $\pm$ 2,58 (50,99-61,34)	306	61,94 $\pm$ 2,18 (57,5-66,24)	2,95	0,77 (0,58-1,03)	0,0858
<b>G</b>	162	43,78 $\pm$ 2,58 (38,66-49,01)	188	38,06 $\pm$ 2,18 (33,76-42,5)	2,95	1,28 (0,96-1,70)	0,0858
Возраст (старше 55 лет) <i>Age (over 55 years old)</i>							
Генотипы, аллели <i>Genotypes, alleles</i>	Больные <i>Patients</i>		Контроль <i>Control</i>		$\chi^2$	OR (95%CI)	P-value
	N	$p \pm Sp, CI\%$	N	$p \pm Sp, CI\%$			
<b>AA</b>	79	34,5 $\pm$ 3,14 (28,36-41,04)	82	46,86 $\pm$ 3,77 (39,29-54,53)	5,81	0,3915-0,9213	0,0165
<b>AG</b>	102	44,54 $\pm$ 3,28 (37,99-51,23)	71	40,57 $\pm$ 3,71 (33,23-48,24)	0,36	0,759-1,756	0,5748
<b>GG</b>	48	20,96 $\pm$ 2,69 (15,88-26,81)	22	12,57 $\pm$ 2,51 (8,05 $\pm$ 18,41)	4,30	1,0324-3,3142	0,0381
<b>A</b>	260	56,77 $\pm$ 2,31 (52,09-61,36)	235	67,14 $\pm$ 2,51 (61,95-72,04)	8,56	0,4763-0,868	0,0043
<b>G</b>	198	43,23 $\pm$ 2,31 (38,64-47,91)	115	32,86 $\pm$ 2,51 (27,96-38,05)	8,56	1,1532-2,1019	0,0043

лет и старше значительно реже, чем в контрольной группе той же возрастной категории, тогда как генотип *rs1642742\*GG* чаще встречался у пациентов, являясь маркером повышенного риска развития СРП (табл. 1).

Кроме того, проведён анализ полиморфного локуса *rs10491534* гена *TSC1*. *TSC1* – ген, кодирующий белок туберозного склероза гамартин – ключевой интегратор сигналинга ростовых факторов. Белок *TSC1*

подавляет рост и пролиферацию клеток, ингибируя мишень комплекс рапамицина 1 в клетках млекопитающих.

При сравнении группы больных с учётом тяжести течения заболевания были выявлены статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного локуса *rs10491534* гена *TSC1* (табл. 2).

**Таблица 2.** Распределение генотипов и аллелей полиморфного локуса *rs10491534* гена *TSC1* в группе пациентов со СРП тяжёлого течения и в контроле

**Table 2.** The distribution of genotypes and alleles of the polymorphic locus *rs10491534* of the *TSC1* gene in the group of patients with severe PSA and in the control

Генотипы, аллели <i>Genotypes, alleles</i>	Больные <i>Patients</i>		Контроль <i>Control</i>		$\chi^2$	OR (95%CI)	P-value
	N	$p \pm Sp, CI\%$	N	$p \pm Sp, CI\%$			
<i>rs595055</i>							
CC	3	1,45 $\pm$ 0,83 (0,3-4,18)	2	0,41 $\pm$ 0,29 (0,05-1,47)	0,99	3.58 (0.48-3.79)	0.319
CT	53	25,6 $\pm$ 3,03 (19,81-32,12)	87	17,76 $\pm$ 1,73 (14,47-21,43)	5,10	1,59 (1.06-2.39)	0.024
TT	151	72,95 $\pm$ 3,09 (66,35-78,87)	401	81,84 $\pm$ 1,74 (78,13-85,15)	6,45	0,59 (0.40-0.89)	0.011
C	59	14,25 $\pm$ 1,72 (11,03-17,99)	91	9,29 $\pm$ 0,93 (7,54-11,28)	6,96	1,62 (1.12-2.33)	0.009
T	355	85,75 $\pm$ 1,72 (82,01-88,97)	889	90,71 $\pm$ 0,93 (88,72-92,46)	6,96	0,61 (0.42-0.88)	0.009

Выявлено, что аллель *rs10491534\*C* является маркером тяжёлого течения рака почки ( $p=0.044$ ; OR=1.72 (CI=1.012-2.911)), а генотип *rs10491534\*T/T* ( $p=0.044$ ; OR=0.55; (95%CI=0.31-0.98)) гена *TSC1* – протективным маркером в отношении развития СРП тяжёлого течения.

### Обсуждение

В результате проведённого анализа наиболее значимые ассоциации были выявлены для полиморфных локусов, расположенных в генах *VHL* и *TSC1*. Одним из важных генов-супрессоров опухолевого роста, инактивируемых при светлоклеточном раке почки (СРП) является ген фон Хиппеля-Линдау (*VHL*, von Hippel-Lindau), локализованный на коротком плече хромосомы 3 в области 3p25-3p26. Основной функцией белка *VHL* является регуляция индуцируемого гипоксией фактора  $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) путём образования комплекса, обладающего E<sub>3</sub>-убиквитин-лигазной активностью. Moore L.E. et al. показали, что полиморфный вариант *rs1642742* гена *VHL* был связан с риском гиперметилирования *VHL*-промотора [4]. Случаи СРП с конкретными полиморфизмами зародышевой линии *VHL* с большей вероятностью имели инактивацию *VHL* посредством гиперметилирования промотора, чем путем изменения последовательности ДНК в опухоле-

вой ткани. Таким образом, можно предположить, что присутствие этих SNP может представлять собой пример облегченной эпигенетической вариации (унаследованной склонности к эпигенетической вариации) в ткани почки. Мы показали значительно повышенный риск развития СРП у носителей аллеля *rs1642742\*G* в возрасте 55 лет и старше. Такие же результаты были представлены в исследовании Wen-Chung Wang et al., где частота аллеля G в *rs1642742* была намного выше при поздних стадиях карциномы почек у пациентов из Тайваня [5].

Гены туберозного склероза *TSC1* и *TSC2* действуют совместно для ингибирования сигнального пути mTOR. Этот универсальный для многих клеток организма путь отвечает за процессы клеточного роста, пролиферации, дифференциации, обладая онкогенной активностью. Известно, что нарушения пути mTOR путём гиперэкспрессии или структурных нарушений генов, входящих в сигнальный путь, может приводить к злокачественной трансформации клеток [6]. В исследовании Wei H et al. не было показано статистически значимых ассоциаций полиморфного варианта *rs10491534* с риском развития СРП [2]. Также было показано, что полиморфный вариант *rs10491534* гена *TSC1* играет важную роль в модулировании риска развития вторичных опухолей / рецидивов [7].

## Выводы

Полученные в результате настоящего исследования данные свидетельствуют об ассоциации полиморфных вариантов сайтов связывания микроРНК с риском развития рака почки, а также тяжестью течения заболевания. Вместе с другими известными эпидемиологическими, клиническими и генетическими

факторами выявленные генетические маркеры могут способствовать выявлению лиц с высоким риском развития рака почки тяжелого течения. Однако, необходимы дальнейшие исследования изученных генов на независимых выборках для установления их функциональной значимости и роли в патогенезе злокачественных новообразований почки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Zhang J, Zhang Q. VHL and Hypoxia Signaling: Beyond HIF in Cancer. *Biomedicines*. 2018;6(1),35. DOI: 10.3390/biomedicines6010035
2. Wei H, Ke H-L, Lin J, Shete S, Wood CG, Hildebrandt MA. MiRNA target site polymorphisms in the VHL-HIF1 $\alpha$  pathway predict renal cell carcinoma risk. *Molecular carcinogenesis*. 2014;53(1):1-7. DOI: 10.1002/mc.21917
3. Chow TF, Youssef YM, Lianidou E, Romaschin AD, Honey RJ, Stewart R, Pace KT, Yousef GM. Differential expression profiling of miRNAs and their potential involvement in renal cell carcinoma pathogenesis. *Clinical Biochemistry*. 2010;43(1-2):150-158. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.07.020
4. Moore LE, Nickerson ML, Brennan P, Toro JR, Jaeger E, Rinsky J, Han SS, Zaridze D, Matveev V, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Schmidt LS, Lenz P, Karami S, Linehan WM, Merino M, Chacko S, Boffetta P, Chow WH, Waldman FM, Rothman N. Von Hippel-Lindau (VHL) Inactivation in Sporadic Clear Cell Renal Cancer: Associations with Germline VHL Polymorphisms and Etiologic Risk Factors. *PLoS Genet*. 2011;7(10):e1002312. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002312
5. Wang WC, Tsou MH, Chen HJ, Hsu WF, Lai YC. Two single nucleotide polymorphism sinthe von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in Taiwanese with renal cell carcinoma. *BMC Research Notes*. 2014;7:638. DOI: 10.1186/1756-0500-7-638
6. Mehta MS, Vazquez A, Kulkarni DA, Kerrigan JE, Atwal G, Metsugi S, Toppmeyer DL, Levine AJ, Hirshfield KM. Polymorphic variants in TSC1 and TSC2 and their association with breast cancer phenotypes. *Breast cancer research and treatment*. 2011;125(3):861-868. DOI: 10.1007/s10549-010-1062-1.
7. Hildebrandt MAT, Lippman SM, Etzel CJ, Kim E, Lee JJ, Khuri FR, Spitz MR, Lotan R, Hong WK, Wu X. Genetic variants in the PI3K/PTEN/AKT/MTOR pathway predict head and neck cancer patient second primary tumor/recurrence risk and response to retinoid chemoprevention. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(13):3705-3713. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3271

## Сведения об авторах

**Павлов Валентин Николаевич** – Член-корр. РАН, д.м.н., профессор; ректор, заведующий кафедрой урологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

ORCID iD 0000-0003-2125-4897

e-mail: vpavlov3@yandex.ru

**Гилязова Ирина Ришатовна** – к.б.н, с.н.с, ФГБУН Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН.

ORCID iD 0000-0001-9499-5632

e-mail: gilyasova\_irina@mail.ru

**Измайлов Адель Альбертович** – д.м.н.; профессор кафедры урологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

## REFERENCES

1. Zhang J, Zhang Q. VHL and Hypoxia Signaling: Beyond HIF in Cancer. *Biomedicines*. 2018;6(1),35. DOI: 10.3390/biomedicines6010035
2. Wei H, Ke H-L, Lin J, Shete S, Wood CG, Hildebrandt MA. MiRNA target site polymorphisms in the VHL-HIF1 $\alpha$  pathway predict renal cell carcinoma risk. *Molecular carcinogenesis*. 2014;53(1):1-7. DOI: 10.1002/mc.21917
3. Chow TF, Youssef YM, Lianidou E, Romaschin AD, Honey RJ, Stewart R, Pace KT, Yousef GM. Differential expression profiling of miRNAs and their potential involvement in renal cell carcinoma pathogenesis. *Clinical Biochemistry*. 2010;43(1-2):150-158. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2009.07.020
4. Moore LE, Nickerson ML, Brennan P, Toro JR, Jaeger E, Rinsky J, Han SS, Zaridze D, Matveev V, Janout V, Kollarova H, Bencko V, Navratilova M, Szeszenia-Dabrowska N, Mates D, Schmidt LS, Lenz P, Karami S, Linehan WM, Merino M, Chacko S, Boffetta P, Chow WH, Waldman FM, Rothman N. Von Hippel-Lindau (VHL) Inactivation in Sporadic Clear Cell Renal Cancer: Associations with Germline VHL Polymorphisms and Etiologic Risk Factors. *PLoS Genet*. 2011;7(10):e1002312. DOI: 10.1371/journal.pgen.1002312
5. Wang WC, Tsou MH, Chen HJ, Hsu WF, Lai YC. Two single nucleotide polymorphism sinthe von Hippel-Lindau tumor suppressor gene in Taiwanese with renal cell carcinoma. *BMC Research Notes*. 2014;7:638. DOI: 10.1186/1756-0500-7-638
6. Mehta MS, Vazquez A, Kulkarni DA, Kerrigan JE, Atwal G, Metsugi S, Toppmeyer DL, Levine AJ, Hirshfield KM. Polymorphic variants in TSC1 and TSC2 and their association with breast cancer phenotypes. *Breast cancer research and treatment*. 2011;125(3):861-868. DOI: 10.1007/s10549-010-1062-1.
7. Hildebrandt MAT, Lippman SM, Etzel CJ, Kim E, Lee JJ, Khuri FR, Spitz MR, Lotan R, Hong WK, Wu X. Genetic variants in the PI3K/PTEN/AKT/MTOR pathway predict head and neck cancer patient second primary tumor/recurrence risk and response to retinoid chemoprevention. *Clinical Cancer Research*. 2012;18(13):3705-3713. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-3271

## Information about the authors

**Valentin N. Pavlov** – MD, PhD (M), DMS, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Full Professor; Chancellor, Head of the Department of Urology, Bashkir State Medical University.

ORCID iD 0000-0003-2125-4897

e-mail: vpavlov3@yandex.ru

**Irina R. Gilyazova** – MD, PhD (B) doctoral candidate; Senior Research Fellow, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences.

ORCID iD 0000-0001-9499-5632

e-mail: gilyasova\_irina@mail.ru

ORCID iD 0000-0002-8461-9243

e-mail: izmailov75@mail.ru

**Климентова Елизавета Алексеевна** – м.н.с., ФГБУН Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН.

ORCID iD 0000-0002-7853-8658

e-mail: lissa987@yandex.ru

**Султанов Ильнур Миндияхметович** – врач-уролог Клиники Башкирского государственного медицинского университета Минздрава России.

ORCID iD 0000-0002-6930-1659

e-mail: ilnur\_sultanov@mail.ru

**Бермишева Марина Алексеевна** – к.б.н., с.н.с., Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН.

ORCID iD 0000-0002-0584-3969

e-mail: marina\_berm@mail.ru

**Ахмадеев Загир Рустамович** – ординатор кафедры урологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

ORCID iD 0000-0002-6481-4463

e-mail: z.ahmadeev@gmail.com

**Нурғалиева Альфия Хаматьяновна** – к.б.н., доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет.

ORCID iD 0000-0001-6077-9237

e-mail: alfiyakh83@gmail.com

**Ишбулатова Гульсия Валитовна** – студентка ФГБОУ ВО Башкирский государственный университет.

ORCID iD 0000-0003-3258-2546

e-mail: gulsiya\_ishbulatova@mail.ru

**Хуснутдинова Эльза Камилевна** – член-корр. РАО, д.б.н., профессор, ИО директора Института биохимии и генетики УФИЦ РАН.

ORCID iD 0000-0003-2987-3334

e-mail: elzakh@mail.ru

**Adel A. Izmailov** – MD, PhD (M), DMS; Professor, Department of Urology, Bashkir State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-8461-9243

e-mail: izmailov75@mail.ru

**Elizaveta A. Klimentova** – Junior Research Fellow, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences.

ORCID iD 0000-0002-7853-8658

e-mail: lissa987@yandex.ru

**Ilnur M. Sultanov** – MD, Urologist, Bashkir State Medical University Hospital.

ORCID iD 0000-0002-6930-1659

e-mail: ilnur\_sultanov@mail.ru

**Marina A. Bermisheva** – MD, PhD (B) doctoral candidate; Senior Research Fellow, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences.

ORCID iD 0000-0002-0584-3969

e-mail: marina\_berm@mail.ru

**Zagir R. Ahmadeev** – Clinical Resident at the Urology Department, Bashkir State Medical University.

ORCID iD 0000-0002-6481-4463

e-mail: z.ahmadeev@gmail.com

**Alfiya K. Nurgalieva** – PhD (B) doctoral candidate; Associate Professor, Department of Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State University.

ORCID iD 0000-0001-6077-9237

e-mail: alfiyakh83@gmail.com

**Gulsiya V. Ishbulatova** – Student, Bashkir State University.

ORCID iD 0000-0003-3258-2546

e-mail: gulsiya\_ishbulatova@mail.ru

**Elza K. Khusnutdinova** – PhD (B), DBS, Full Professor; Acting Director, Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Federal Research Centre, Russian Academy of Sciences.

ORCID iD 0000-0003-2987-3334

e-mail: elzakh@mail.ru