

# RENAL HÜCRELİ KARSİNOMLARDA DENEY HAYVANI MODELLERİ

## 98 BÖLÜM

Büşra YAPRAK BAYRAK

### GİRİŞ

Yetişkinlerde böbreğinin en sık görülen malignitesi renal hücreli karsinomdur (RHK), tüm yetişkin malignitelerinin % 3'ünü ve böbrek neoplazmalarının % 85'ini oluşturur. Batı ülkelerinde insidans oranları son otuz yılda her yıl düzenli olarak artmaktadır.<sup>1-4,6</sup> Diğer % 15'i ise nefroblastik, mezenkimal ve metanefrik tümörleri içerir.<sup>6</sup>

RHK sıklıkla öngörülemeyen bir seyir ile histolojik olarak farklı bir hastalıktır, erken evrelerde tanısı zordur, çünkü genellikle asemptomatiktir ve global olarak hastaların yaklaşık % 20-30'u başvuru sırasında metastatik hastalığa sahiptir.<sup>5</sup> Geri kalan hastaların çoğunluğu sonraki 5 ila 10 yıl içinde hastalığın sonraki seyrinde uzak metastazlar geliştirir.<sup>2,5,6</sup>

Şeffaf hücreli RHK, vakaların yaklaşık % 75'ini oluşturan en yaygın RHK alt tipidir, bunu papiller ve kromofob tipleri takip eder. Farklı RHK histolojik alt tipleri, farklı moleküler değişiklikler ve dolayısıyla tedaviye farklı yanıtlar gösterdiğinden, şu anda mevcut olan prognoz ve tedaviler hala sınırlı bir başarıya sahiptir.<sup>2,5</sup>

RHK hastalarının yaşam beklentisindeki artış, prelinik çalışmalar alanında meydana gelen değişikliklerden kaynaklanmaktadır. İmmüno-

terapi de dahil olmak üzere yeni terapötik seçeneklerin ortaya çıkmasını, kanser patofizyolojisini anlamak, uygun araştırmalar yapılmadan mümkün olmayacaktır.<sup>1,6,7,8</sup> RHK'nın metastatik ilerlemesini ve hastalığın moleküler genetiğini araştırmak için de hayvan modellerine ihtiyaç vardır. Hastalık tedavisine yeni yaklaşımlar geliştirilmeden ve klinik uygulamaya sokulmadan önce, tedavi etkinliği hala tatmin edici olmadığından ve acilen yeni terapötik stratejilere ihtiyaçların var olduğundan, bunlardan önce hayvan çalışmalarının önemli bir rol oynadığı prelinik testler yapılmalıdır.<sup>1,6,7,8</sup> Yani yeni bir bileşik, klinik çalışmanın ilk aşamasına ulaşmadan önce, in vitro test edilmeli, hücre dizisi ve hayvan modelleri kullanılarak klinik öncesi ortamda valide edilmelidir.<sup>6,7,8</sup>

Bu derleme, en eski sinjeneik veya kimyasal olarak indüklenmiş modellerden, genetiği modifiye edilmiş fareler, nihayetinde ksenograft, özellikle hastadan türetilmiş tümör modellerine kadar, böbrek kanseri araştırmalarındaki hayvan modeli gelişimindeki ilerlemeyi, bu modellerin, bir araştırma aracı olarak, özellikle insandaki RHK'larla uygunluklarına vurgu yaparak olabildiğinde kısaca değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

## HUMANİZE FARE MODELLERİ

PDX modelindeki gibi direk insandaki kanserin örnekleri veya kanser hücre dizileri kullanılır. Tümörünün mikroçevresi incelenebilir. Fonksiyonel bağışıklık sistemi vardır ve immünoterapi çalışma olasılığı vardır. Ancak sınırlı çalışmalar dolayısıyla sınırlı kanıtlar, yüksek maliyetler, modelde yüksek karmaşıklık söz konusudur.<sup>1,6</sup>

### Sonuç

Renal hücreli karsinomlarda, çeşitli hayvan kanseri modelleri mevcuttur ve her birinin belirli güçlü ve zayıf yanları vardır. Çalışma planlanırken, seçilen modelin amaca uygun olduğundan emin olmak için mevcut hayvan modellerinin özelliklerini, yürütülen araştırmanın türünü ve incelenecek ilacın etki mekanizmalarını dikkate almak son derece önemlidir.

Kanser aşlarının etkinliğini ve immünoterapi temelli yaklaşımları göstermek için immüno-kompetan farelerde Renca modeli değerli olabilir.

Eker sıçan modeli, kalıtsal RCC ve sekonder tümörlerin gelişiminde yer alan genetik temeli ve moleküler olayları araştırmakta yardımcı olmuştur.

Bağışıklık yetersizliği olan farelere insan tümör RHK hücre dizilerinin ksenograft implantasyonu ile üretilen hayvan modellerinin, yeni kemoterapötik veya anjiyojenik ilaçların, gen terapisinin ve insan RHK tümörlerinin in vivo görüntülenmesinin araştırılması için oldukça yararlı olduğu kanıtlanmıştır.

İnsan tümör antijenlerini ekspres eden yeni nesil sinjeneik hayvan modelleri, bu terapötik yaklaşımları, entegre bir bağışıklık sistemine bağlı olarak incelemek için umut verici olabilir.

Renal tümörlerin histolojik çeşitliliği nedeniyle, öncelikle sık görülen berrak hücreli karsinom ile ilgili çalışıldığından, prelinik araştırmalarda bazı alt tipler yeterince temsil edilmez ve yeterli hayvan modeli yoktur. Bu, gelecekte-

ki araştırmalar için anahtar rol oynamaktadır. Renal tümörlerin farklı alt tiplerine benzeyen yeterli modellerin oluşturulması, patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına ve gelecekte kanser tedavisinde devrim yaratacak tedavilerin geliştirilmesine yol açabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Böbrek, deneysel hayvan modelleri, renal hücreli karsinom.

## KAYNAKLAR

1. Sobczuk P, Brodziak A, Khan MI, Chhabra S, Fiedorowicz M, Welniak-Kamińska M, Synoradzki K, Bartnik E, Cudnoch-Jędrzejewska A, Czarnecka AM. Choosing The Right Animal Model for Renal Cancer Research. *Transl Oncol.* 2020 Feb 21;13(3):100745.
2. Vargas-Olvera CY, Sánchez-González DJ, Solano JD, Aguilar-Alonso FA, Montalvo-Muñoz F, Martínez-Martínez CM, Medina-Campos ON, Ibarra-Rubio ME. Characterization of N-diethylnitrosamine-initiated and ferric nitrilotriacetate-promoted renal cell carcinoma experimental model and effect of a tamarind seed extract against acute nephrotoxicity and carcinogenesis. *Mol Cell Biochem.* 2012 Oct;369(1-2):105-17.
3. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev.* 2008 May;34(3):193-205.
4. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010 May;7(5):245-57.
5. Cheng L, Zhang S, MacLennan GT, Lopez-Beltran A, Montironi R. Molecular and cytogenetic insights into the pathogenesis, classification, differential diagnosis, and prognosis of renal epithelial neoplasms. *Hum Pathol.* 2009 Jan;40(1):10-29.
6. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019 Jan;75(1):74-84.
7. Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 1996 Sep 19;335(12):865-75.
8. Rini BI, Hutson TE, Figlin RA, Lechuga MJ, Valota O, Serfass L, Rosbrook B, Motzer RJ. Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical Outcome According to International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Risk Group. *Clin Genitourin Cancer.* 2018 Aug;16(4):298-304.
9. Brodaczewska KK, Szczylik C, Fiedorowicz M, Porta C, Czarnecka AM. Choosing the right cell line for renal cell cancer research. *Mol Cancer.* 2016 Dec 19;15(1):83.
10. Anglard P, Trahan E, Liu S, Latif F, Merino MJ, Lerman MI, Zbar B, Linehan WM. Molecular and cellular characterization of human renal cell carcinoma cell lines. *Cancer Res.* 1992 Jan 15;52(2):348-56.
11. Kamińska K, Szczylik C, Bielecka ZF, Bartnik E, Porta

- C, Lian F, Czarnecka AM. The role of the cell-cell interactions in cancer progression. *J Cell Mol Med.* 2015 Feb;19(2):283-96.
12. Maliszewska-Olejniczak K, Brodaczevska KK, Bielecka ZF, Czarnecka AM. Three-Dimensional Cell Culture Model Utilization in Renal Carcinoma Cancer Stem Cell Research. *Methods Mol Biol.* 2018;1817:47-66.
  13. Talmadge JE, Singh RK, Fidler IJ, Raz A. Murine models to evaluate novel and conventional therapeutic strategies for cancer. *Am J Pathol.* 2007;170:793-804.
  14. Day CP, Merlino G, Van Dyke T. Preclinical mouse cancer models: a maze of opportunities and challenges. *Cell.* 2015 Sep 24;163(1):39-53.
  15. Hrushesky WJ, Murphy GP. Investigation of a new renal tumor model. *J Surg Res.* 1973 Nov;15(5):327-36.
  16. Hillman GG. Experimental animal models for renal cell carcinoma. In *Tumor Models in Cancer Research*. Edited by: Teicher BA. Totowa, NJ, Humana Press; 2002:493-505.
  17. Nogawa M, Yuasa T, Kimura S, Kuroda J, Sato K, Segawa H, Yokota A, Maekawa T. Monitoring luciferase-labeled cancer cell growth and metastasis in different in vivo models. *Cancer Lett.* 2005 Jan 20;217(2):243-53.
  18. Bibby MC. Orthotopic models of cancer for preclinical drug evaluation: advantages and disadvantages. *Eur J Cancer.* 2004 Apr;40(6):852-7.
  19. Matin SF, Sharma P, Gill IS, Tannenbaum C, Hobart MG, Novick AC, Finke JH. Immunological response to renal cryoablation in an in vivo orthotopic renal cell carcinoma murine model. *J Urol.* 2010 Jan;183(1):333-8.
  20. de Souza Braga M, Chaves KB, Chammas R, Schor N, Bellini MH. Endostatin neoadjuvant gene therapy extends survival in an orthotopic metastatic mouse model of renal cell carcinoma. *Biomed Pharmacother.* 2012 Jun;66(4):237-41.
  21. Kausch I, Jiang H, Brocks C, Bruderek K, Krüger S, Sczakiel G, Jocham D, Böhle A. Ki-67-directed antisense therapy in an orthotopic renal cell carcinoma model. *Eur Urol.* 2004 Jul;46(1):118-24; discussion 124-5.
  22. Tracz A, Mastro M, Lee CR, Pili R, Ebos JM. Modeling spontaneous metastatic renal cell carcinoma (mRCC) in mice following nephrectomy. *J Vis Exp.* 2014 Apr 29;(86).
  23. Dybal EJ, Haas GP, Maughan RL, Sud S, Pontes JE, Hillman GG. Synergy of radiation therapy and immunotherapy in murine renal cell carcinoma. *J Urol.* 1992 Oct;148(4):1331-7.
  24. Chakrabarty A, Hillman GG, Maughan RL, Visscher DW, Ali E, Pontes JE, Haas GP. Influence of tumor site on the therapy of murine kidney cancer. *Anticancer Res.* 1994 Mar-Apr;14(2A):373-8.
  25. Hu J, Schokrpur S, Archang M, Hermann K, Sharrow AC, Khanna P, Novak J, Signoretti S, Bhatt RS, Knudsen BS, Xu H, Wu L. A Non-integrating Lentiviral Approach Overcomes Cas9-Induced Immune Rejection to Establish an Immunocompetent Metastatic Renal Cancer Model. *Mol Ther Methods Clin Dev.* 2018 Feb 23;9:203-210.
  26. Clayman RV, Bihartz LE, Buja LM, Spady DK, Diet-schy JM. Renal cell carcinoma in the Wistar-Lewis rat: a model for studying the mechanisms of cholesterol acquisition by a tumor in vivo. *Cancer Res.* 1986 Jun;46(6):2958-63.
  27. Eker R. Familial renal adenomas in Wistar rats: a preliminary report. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1954;34:554-62.
  28. Kobayashi T, Hirayama Y, Kobayashi E, Kubo Y, Hino O. A germline insertion in the tuberous sclerosis (Tsc2) gene gives rise to the Eker rat model of dominantly inherited cancer. *Nat Genet.* 1995 Jan;9(1):70-4. Erratum in: *Nat Genet* 1995 Feb;9(2):218.
  29. Mandel TE, Hoffman L, Carter WM. Long-term isografts of cultured fetal Mouse pancreatic islets. The oncogenic effects of streptozotocin and the prevention of diabetic renal complications. *Am J Pathol.* 1981 Sep;104(3):227-36.
  30. Gazinska P, Herman D, Gillett C, Pinder S, and Mantle P. Comparative immunohistochemical analysis of ochratoxin A tumorigenesis in rats and urinary tract carcinoma in humans; mechanistic significance of p-S6 ribosomal protein expression. *Toxins (Basel).* 2012;4:643-662.
  31. Horton L, Fox C, Corrin B, and Sonksen PH. Streptozotocin-induced renal tumours in rats. *Br J Cancer.* 1977;36:692-699.
  32. Iwase M, Nunoi K, Sadoshima S, Kikuchi M, and Fujishima M. Liver, kidney and islet cell tumors in spontaneously hypertensive and normotensive rats treated neonatally with streptozotocin. *Tohoku J Exp Med.* 1989;159:83-90.
  33. Hard GC. Identification of a high-frequency model for renal carcinoma by the induction of renal tumors in the mouse with a single dose of streptozotocin. *Cancer Res.* 1985;45:703-708.
  34. Hard GC. Experimental models for the sequential analysis of chemically-induced renal carcinogenesis. *Toxicol Pathol.* 1986;14:112-122.
  35. Richmond A, Su Y. Mouse xenograft models vs GEM models for human cancer therapeutics. *Dis Model Mech.* 2008 Sep-Oct;1(2-3):78-82.
  36. Espana-Agusti J, Warren A, Chew SK, Adams DJ, Matakidou A. Loss of PBRM1 rescues VHL dependent replication stress to promote renal carcinogenesis. *Nat Commun.* 2017 Dec 11;8(1):2026.
  37. Wang SS, Gu YF, Wolff N, Stefanius K, Christie A, Dey A, Hammer RE, Xie XJ, Rakheja D, Pedrosa I, Carroll T, McKay RM, Kapur P, Brugarolas J. Bap1 is essential for kidney function and cooperates with Vhl in renal tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2014 Nov 18;111(46):16538-43.
  38. Harlander S, Schönenberger D, Toussaint NC, Prummer M, Catalano A, Brandt L, Moch H, Wild PJ, Frew IJ. Combined mutation in Vhl, Trp53 and Rb1 causes clear cell renal cell carcinoma in mice. *Nat Med.* 2017 Jul;23(7):869-877.
  39. Johansson E, Rönö B, Johansson M, Lindgren D, Möller C, Axelson H, Smith EM. Simultaneous targeted activation of Notch1 and Vhl-disruption in the kidney proximal epithelial tubular cells in mice. *Sci Rep.* 2016 Aug 5;6:30739.

40. Chen J, Huang D, Rubera I, Futami K, Wang P, Zickert P, Khoo SK, Dykema K, Zhao P, Petillo D, Cao B, Zhang Z, Si S, Schoen SR, Yang XJ, Zhou M, Xiao GQ, Wu G, Nordenskjöld M, Tauc M, Williams BO, Furge KA, Teh BT. Disruption of tubular Flcn expression as a mouse model for renal tumor induction. *Kidney Int.* 2015 Nov;88(5):1057-69.
41. Fu L, Wang G, Shevchuk MM, Nanus DM, and Gudas LJ. Generation of a mouse model of Von Hippel-Lindau kidney disease leading to renal cancers by expression of a constitutively active mutant of HIF1alpha. *Cancer Res.* 2011;71,6848-6856.
42. Shroff EH, Eberlin LS, Dang VM, Gouw AM, Gabay M, Adam SJ, Bellovin DI, Tran PT, Philbrick WM, Garcia-Ocana A, Casey SC, Li Y, Dang CV, Zare RN, Felsher DW. MYC oncogene overexpression drives renal cell carcinoma in a mouse model through glutamine metabolism. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015 May 26;112(21):6539-44.
43. Calcagni A, Kors L, Verschuren E, De Cegli R, Zampelli N, Nusco E, Confalonieri S, Bertalot G, Pece S, Settembre C, Malouf GG, Leemans JC, de Heer E, Salvatore M, Peters DJ, Di Fiore PP, Ballabio A. Modelling TFE renal cell carcinoma in mice reveals a critical role of WNT signaling. *Elife.* 2016 Sep 26;5.
44. Hu Q, Gao F, Tian W, Ruteshouser EC, Wang Y, Lazar A, Stewart J, Strong LC, Behringer RR, Huff V. Wt1 ablation and Igf2 upregulation in mice result in Wilms tumors with elevated ERK1/2 phosphorylation. *J Clin Invest.* 2011 Jan;121(1):174-83