

Супрессор метастазирования кисспептин (KISS1) в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком

Н.Е. Кушлинский^{1,2}, О.В. Ковалева¹, Е.С. Герштейн^{1,2}, А.А. Алферов^{1,2}, Ю.Б. Кузьмин^{1,2}, С.Д. Бежанова¹, И.А. Климанов¹, Н.В. Любимова^{1,2}, А.Н. Грачев¹, Н.Н. Зыбина³, В.Б. Матвеев¹, И.С. Стилиди¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;

³ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никифорова» МЧС России; Россия, 197345 Санкт-Петербург, ул. Оптиков, 54

Контакты: Николай Евгеньевич Кушлинский biochimia@yandex.ru

Введение. Наиболее актуальными задачами в области улучшения результатов лечения почечно-клеточного рака (ПКР) остаются поиск и валидация молекулярных маркеров для его ранней диагностики и прогноза. Гены, подавляющие метастазирование, но не влияющие на развитие первичной опухоли, называют генами-супрессорами метастазирования. Исследование данного класса генов и их продуктов не только расширяет понимание механизмов опухолевой прогрессии, но и имеет практический интерес для диагностики, прогноза и поиска новых мишеней для терапии онкологических заболеваний. К числу таких генов относится *KISS1*, продуктом которого является белок кисспептин (KISS1).

Цель исследования – сравнительная оценка содержания KISS1 в сыворотке крови практически здоровых лиц и больных ПКР, а также анализ связи уровня этого белка с основными клинико-морфологическими особенностями заболевания.

Материалы и методы. Обследованы 140 больных (88 мужчин, 52 женщины) ПКР разных стадий в возрасте от 29 до 82 лет. Светлоклеточный ПКР установлен у 84, папиллярный – у 38, хромофобный – у 18 пациентов. Контрольную группу составили 40 здоровых доноров соответствующего возраста и пола. Содержание KISS1 в сыворотке крови определяли до лечения с помощью набора реактивов для прямого иммуноферментного анализа (Kisspeptin 1 – KISS1, Cloud-Clone Corp., США).

Результаты. Медиана содержания KISS1 в сыворотке крови здоровых доноров составила 51,7 пг/мл и была статистически значимо ниже, чем в общей группе больных ПКР, – 243,6 пг/мл ($p < 0,0001$). ROC-анализ диагностической значимости уровня KISS1 в сыворотке крови проведен как для ПКР в целом, так и по отдельности для 3 его гистологических вариантов. Для общей группы чувствительность теста составила 75 %, специфичность – 80 % (площадь под ROC-кривой (AUC) 0,877; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,827–0,927; оптимальный пороговый уровень 130,8 пг/мл; $p < 0,0001$). Для светлоклеточного ПКР чувствительность и специфичность – 85 % (AUC 0,941; 95 % ДИ 0,902–0,979; пороговый уровень 141,8 пг/мл; $p < 0,0001$). При несветлоклеточных вариантах ПКР чувствительность данного маркера составила всего 58 %, тогда как специфичность сохранялась на уровне 80 % (для папиллярного ПКР AUC 0,787; 95 % ДИ 0,684–0,889; пороговый уровень 135,5 пг/мл; $p < 0,0001$ и для хромофобного ПКР AUC 0,774; 95 % ДИ 0,617–0,929; пороговый уровень 132,1 пг/мл; $p < 0,001$). Уровень KISS1 возрастает с увеличением распространенности заболевания, а именно на всех более поздних клинических стадиях по сравнению со стадией I, а также у пациентов с отдаленными метастазами по сравнению с теми, у кого метастазы отсутствуют. Более высокий уровень KISS1 в сыворотке крови выявлен также при низкой степени дифференцировки светлоклеточного и папиллярного ПКР по Фурману (G_3 – G_4), чем при более дифференцированных (G_1 – G_2) опухолях.

Заключение. Уровень KISS1 значимо повышается у больных ПКР по сравнению с контрольной группой и при данном заболевании является маркером, зависимым от стадии. Он обладает достаточно высокими диагностическими чувствительностью и специфичностью (в обоих случаях – 85 %) при наиболее часто встречающемся гистологическом типе ПКР – светлоклеточном. В связи с этим клиническое значение кисспептина при ПКР заслуживает дальнейшего более углубленного изучения.

Ключевые слова: рак почки, KISS1, сыворотка крови

Для цитирования: Кушлинский Н.Е., Ковалева О.В., Герштейн Е.С. и др. Супрессор метастазирования кисспептин (KISS1) в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком. Онкоурология 2023;19(4):24–31. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-24-31>

Metastasis suppressor kisspeptin (KISS1) in serum of patients with renal cell carcinoma

N.E. Kushlinskii^{1,2}, O.V. Kovaleva¹, E.S. Gershtein^{1,2}, A.A. Alferov^{1,2}, Yu.B. Kuzmin^{1,2}, S.D. Bezhanova¹, I.A. Klimanov¹, N.V. Lyubimova^{1,2}, A.N. Gratchev¹, N.N. Zybina³, V.B. Matveev¹, I.S. Stilidi¹

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;

³A.M. Nikiforov All-Russian Center for Emergency and Radiation Medicine, Russian Emergency Situations Ministry; 54 Optikov St., Saint Petersburg 197345, Russia

Contacts: Nikolay Evgen'evich Kushlinskii biochimia@yandex.ru

Background. The most important problems in improvement of treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma (RCC) are search and validation of molecular markers for its early diagnosis and prognosis. Genes suppressing distant metastasizing but not affecting the primary tumor are called metastasis suppressors. Study of these genes and their products not only improves understanding of the mechanisms of tumor progression, but has practical value for diagnosis, prognosis, and establishment of new molecular targets for antitumor therapy. One of such genes is *KISS1* with its product kisspeptin (*KISS1*) protein.

Aim: comparative evaluation of *KISS1* concentration in blood serum of practically healthy persons and patients with renal cancer; analysis of correlations between the marker's level and clinical and morphological characteristics of the disease.

Materials and methods. 140 patients with RCC (88 men, 52 women) aged between 29 and 82 years were included in the study. Among them, clear cell RCC was diagnosed in 84 patients, papillary in 38, chromophobe in 18. The control group was comprised of 40 healthy persons of matched age and sex. Pre-treatment *KISS1* concentration in blood serum was measured using a direct enzyme immunoassay kit (*Kisspeptin 1 – KISS1*, Cloud-Clone Corp., USA).

Results. Median serum *KISS1* concentration in the control group was 51.7 pg/mL which was significantly lower than in the total RCC patient group – 243.6 pg/mL ($p < 0.0001$). ROC analysis of diagnostic value of serum *KISS1* level was performed both for the total RCC group and for each of its three histological types. In the total group the sensitivity of the test was 75 %, specificity – 80 % (AUC 0.877; 95 % confidence interval (CI) 0.827–0.927; optimal cut-off level 130.8 pg/mL; $p < 0.0001$). For clear cell RCC, both sensitivity and specificity were 85 % (AUC 0.941; 95 % CI 0.902–0.979; cut-off 141.8 pg/mL; $p < 0.0001$). In non-clear cell RCC types, sensitivity of this marker was only 58 % while the specificity remained 80 % (for papillary RCC AUC 0.787; 95 % CI 0.684–0.889; cut-off level 135.5 pg/mL; $p < 0.0001$, and for chromophobe RCC AUC 0.774; 95 % CI 0.617–0.929; cut-off level 132.1 pg/mL; $p < 0.001$). *KISS1* level increased with disease progression: it is significantly higher at more advanced stages above stage I, and in patients with distant metastases compared to those without metastases. Higher serum *KISS1* level is also observed in patients with poorly differentiated high-grade (per Furhman) clear cell RCC and papillary RCC (G_3 – G_4) than in those with well differentiated low-grade (G_1 – G_2) tumors.

Conclusion. *KISS1* level is significantly increased in patients with RCC compared to healthy controls and is a stage-dependent marker of this disease. It has relatively high diagnostic sensitivity and specificity (both 85 %) for the most frequent histological type of RCC – clear cell RCC. Thus, clinical significance of kisspeptin in RCC requires further investigation.

Keywords: renal cell carcinoma, *KISS1*, blood serum

For citation: Kushlinskii N.E., Kovaleva O.V., Gershtein E.S. et al. Metastasis suppressor kisspeptin (*KISS1*) in serum of patients with renal cell carcinoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):24–31. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-24-31>

Введение

Несмотря на значительные успехи в терапии рака почки, достигнутые в последние годы во многом благодаря использованию таргетных антиангиогенных препаратов, а также современной иммунотерапии, основанной на подавлении сигнального пути контрольных точек иммунитета, радикальное удаление опухоли по-прежнему остается главной гарантией успешного лечения и длительного безрецидивного периода при этом тяжелом заболевании. В связи с этим одними из наиболее актуальных задач улучшения результатов

лечения почечно-клеточного рака (ПКР) остаются поиск и валидация новых молекулярных маркеров для его ранней неинвазивной диагностики и прогноза, которых в клинической практике пока не существует.

Помимо специфических опухолевых антигенов к числу таких потенциальных маркеров традиционно относят белки-регуляторы ключевых биологических функций злокачественных клеток, в частности инвазии и метастазирования. И если перспективы клинического использования активаторов метастазирования, таких как матриксные металлопротеиназы и другие опу-

холь-ассоциированные протеиназы, в диагностических и прогностических целях уже достаточно активно и давно изучаются, в том числе и при ПКР [1], то исследование клинического значения генов и белков с противоположной функцией находится пока на ранних этапах.

Гены, подавляющие метастазирование, но не влияющие на развитие первичной опухоли, называют генами-супрессорами метастазирования. Исследование данного класса генов и их продуктов не только расширяет понимание механизмов опухолевой прогрессии, но и имеет практический интерес для диагностики, прогноза и поиска новых мишеней для терапии онкологических заболеваний [2]. К числу таких генов относится *KISS1*, впервые открытый в 1996 г. как ген-супрессор метастазирования меланомы [3, 4]. Позже была установлена физиологическая роль продукта *KISS1* кисспептина, включающая регуляцию инвазии клеток трофобласта плаценты, а также регуляцию выработки гонадотропного гормона [5]. Подавление метастазирования при восстановлении экспрессии *KISS1* также обнаружено и в ряде других клеточных линий, характеризующихся высоким метастатическим потенциалом [6–8]. Тем не менее механизмы, опосредующие способность данного гена подавлять образование метастазов, в настоящее время остаются малоизученными. Известно, что свои эффекты он осуществляет через рецептор GPR54, ассоциированный с G-белками подсемейства Gq/11 [9, 10].

У людей наибольшая экспрессия генов *KISS1* и *GPR54* наблюдается в плаценте, а также в различных структурах мозга, включая гипоталамус и базальное ядро [11]. Наличие низкой экспрессии отмечается в поджелудочной железе, почках, печени, легких, предстательной железе и тонкой кишке [9]. Позже стало известно, что *KISS1*/кисспептины и *GPR54* вовлечены в регуляцию инвазивных свойств клеток трофобласта [12]. Уровень экспрессии *KISS1* имеет неоднозначное прогностическое значение и коррелирует с инвазивностью в ряде опухолей человека, включая ПКР, меланому, рак пищевода, мочевого пузыря, мозга, молочной железы, яичников и предстательной железы [13].

С точки зрения неинвазивной и, по возможности, ранней диагностики опухолей наиболее интересным является не столько изучение экспрессии генов и белков в ткани опухоли, сколько выявление их растворимых форм, циркулирующих в периферической крови. В настоящее время в литературе представлено всего несколько исследований, посвященных изучению циркулирующего кисспептина при раке поджелудочной железы [14], толстой кишки [15], желудка [16], легкого [17]. Роль растворимого *KISS1* при ПКР не изучена.

Цель исследования — сравнительная оценка содержания *KISS1* в сыворотке крови практически здоровых лиц и больных ПКР, а также анализ связи уровня этого белка с основными клинико-морфологическими особенностями заболевания.

Материалы и методы

В исследование включили 140 больных (88 мужчин, 52 женщины) ПКР разных стадий в возрасте от 29 до 82 лет. Светлоклеточный ПКР (скПКР) установлен у 84, папиллярный (папПКР) — у 38, хромофобный (хрПКР) — у 18 пациентов. Контрольную группу составили 40 здоровых доноров (19 мужчин, 21 женщина) в возрасте от 29 до 76 лет. Доноры и больные ПКР проходили обследование в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. Клинический диагноз у всех пациентов подтвержден данными морфологического исследования опухоли согласно Международной гистологической классификации опухолей почки (Всемирная организация здравоохранения, 2016). Описание исследованной выборки представлено в табл. 1.

Таблица 1. Клинико-морфологические характеристики больных почечно-клеточным раком (n = 140)

Table 1. Clinical and morphological characteristics of patients with renal cell carcinoma (n = 140)

Характеристика Characteristic	n (%)
Возраст, лет: Age, years:	
≤60	71 (51)
>60	69 (49)
Пол: Gender:	
мужской male	88 (62)
женский female	52 (38)
Гистологический тип почечно-клеточного рака: Histological type:	
светлоклеточный clear cell	84 (60)
папиллярный papillary	38 (27)
хромофобный chromophobe	18 (13)
Стадия: Stage:	
I	58 (41,5)
II	26 (18,6)
III	34 (24,3)
IV	22 (15,6)
Размер опухоли (T): Tumor size (T):	
T1–T2	92 (65,8)
T3–T4	48 (34,2)
Наличие регионарных метастазов (N): Nodal status (N):	
N0	123 (87,9)
N+	17 (12,1)

Окончание табл. 1
End of table 1

Характеристика Characteristic	n (%)
Наличие отдаленных метастазов (M): Metastasis (M):	
M0	120 (86)
M+	20 (14)
Степень дифференцировки (G): Grade (G):	
G ₁ –G ₂	73 (52)
G ₃ –G ₄	49 (35)
не определяли (хромофобный почечно-клеточный рак) not determined (chromophobe renal cell carcinoma)	18 (13)

Все процедуры, выполненные в исследовании с участием больных и здоровых доноров, соответствуют стандартам этического комитета организации, Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого участника исследования получено информированное добровольное согласие.

Содержание KISS1 в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, определяли с помощью набора реактивов для прямого иммуноферментного анализа (Kisspeptin 1 – KISS1, Cloud-Clone Corp., США) в соответствии с инструкцией производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе BEP 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Содержание маркера выражали в пикограммах (пг) на 1 мл сыворотки крови.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы GraphPad Prism 10.0. При сравнении показателей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Анализ информативности диагностического метода с помощью оценки его чувствительности и специфичности проводили путем построения ROC-кривых и вычисления площади под ними (AUC). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Медиана содержания KISS1 в сыворотке крови здоровых доноров составила 51,7 пг/мл и была статистически значимо ниже, чем в общей группе больных ПКР, – 243,6 пг/мл ($p < 0,0001$).

Далее был проведен сравнительный анализ содержания KISS1 в зависимости от гистологического типа ПКР (рис. 1, табл. 2), а также в каждой из подгрупп (скПКР, папПКР и хрПКР) оценили диагностическую информативность KISS1 с помощью построения ROC-

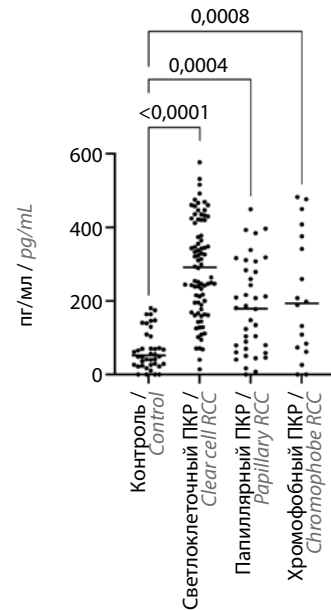


Рис. 1. Сравнительный анализ содержания KISS1 в сыворотке крови больных почечно-клеточным раком (ПКР) и здоровых доноров (контроль)

Fig. 1. Comparative analysis of serum KISS1 concentration in patients with renal cell carcinoma (RCC) and healthy donors (control)

кривых и вычисления AUC. Результаты представлены на рис. 2.

Содержание KISS1 в сыворотке крови статистически значимо повышено по сравнению с контрольной группой при всех гистологических типах ПКР. Наибольшая концентрация данного маркера (медиана 291,1 пг/мл) выявлена у пациентов со светлоклеточным типом опухоли, при этом различие с папПКР (медиана 179,2 пг/мл) статистически значимо ($p < 0,01$).

ROC-анализ диагностической значимости уровня KISS1 в сыворотке крови проведен как для общей группы больных ПКР, так и по отдельности для 3 его гистологических вариантов. Для общей группы больных ПКР чувствительность данного теста составила 75 %, специфичность – 80 % (AUC 0,877; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,827–0,927; оптимальный пороговый уровень 130,8 пг/мл; $p < 0,0001$). Для скПКР чувствительность теста составила 85 %, специфичность – 85 % (AUC 0,941; 95 % ДИ 0,902–0,979; оптимальный пороговый уровень 141,8 пг/мл; $p < 0,0001$). При несветлоклеточных вариантах ПКР чувствительность данного маркера оказалась значительно ниже и составила 58 %, тогда как специфичность сохранялась на уровне 80 % (для папПКР AUC 0,787; 95 % ДИ 0,684–0,889; пороговый уровень 135,5 пг/мл; $p < 0,0001$ и для хрПКР AUC 0,774; 95 % ДИ 0,617–0,929; пороговый уровень 132,1 пг/мл; $p < 0,001$). Таким образом, определенной диагностической ценностью KISS1 обладает только при скПКР.

Таблица 2. Ассоциация содержания KISS1 в сыворотке крови с клинико-морфологическими характеристиками больных почечно-клеточным раком (n = 140)

Table 2. Correlation between serum KISS1 concentration and clinical and morphological characteristics of patients with renal cell carcinoma (n = 140)

Характеристика Characteristic	n	Концентрация KISS1 KISS1 concentration		p
		медиана, пг/мл median, pg/mL	25–75 %	
Возраст, лет: Age, years:				
≤60	71	242,8	144,5–355,3	>0,1
>60	69	244,3	126,5–374,8	
Пол: Gender:				
мужской male	88	303	177,4–393,1	<0,001
женский female	52	187,6	71,70–282,2	
Гистологический тип почечно-клеточного рака: Histological type:				
светлоклеточный (1) clear cell (1)	84	291,1	180,2–420,2	$p_{1-2} < 0,01$
папиллярный (2) papillary (2)	38	179,2	67,61–289,4	$p_{1-3} > 0,1$
хромофобный (3) chromophobe (3)	18	193,4	70,28–383,6	$p_{2-3} > 0,1$
Стадия: Stage:				
I	58	170,2	70,39–247,4	$p_{I-II} > 0,05$ $p_{I-III} < 0,0001$ $p_{I-IV} < 0,0001$ $p_{II-III} > 0,1$ $p_{II-IV} > 0,1$ $p_{III-IV} > 0,199$
II	26	241,9	123,6–346,5	
III	34	341,8	216,1–430,3	
IV	22	356,1	287,7–451,9	
Размер опухоли (T): Tumor size (T):				
T1–T2	92	199,3	102,1–317,7	<0,001
T3–T4	48	335,8	234,9–434,4	
Наличие регионарных метастазов (N): Nodal status (N):				
N0	123	239,5	123,7–347,7	>0,05
N+	17	293,1	223,9–449,6	
Наличие отдаленных метастазов (M): Metastasis (M):				
M0	120	216,9	124,7–340,4	<0,001
M+	20	356,1	292,7–453,8	
Степень дифференцировки (G): Grade (G):				
G ₁ –G ₂	73	216,5	128,8–333,4	<0,05
G ₃ –G ₄	49	307,5	177,8–421,2	
не определяли (хромофобный почечно-клеточный рак) not determined (chromophobe renal cell carcinoma)	18	–	–	

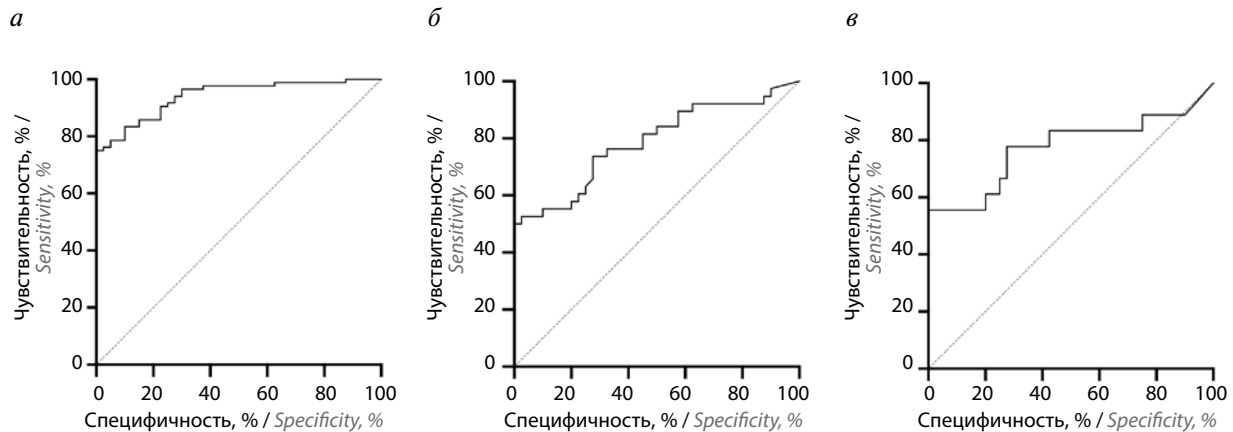


Рис. 2. ROC-анализ для KISS1 у больных почечно-клеточным раком (ПКР) различных гистологических типов. Площадь под ROC-кривой для светлоклеточного ПКР (а) составляет 0,941 ($p < 0,0001$); для папиллярного (б) — 0,787 ($p < 0,0001$); для хромофобного (в) — 0,774 ($p = 0,0009$)
Fig. 2. ROC analysis for KISS1 in patients with renal cell carcinoma (RCC) of different histological types. The area under the ROC curve is 0.941 ($p < 0.0001$) for clear cell RCC (a); 0.787 ($p < 0.0001$) for papillary RCC (б) and 0.774 ($p = 0.0009$) for chromophobe RCC (в)

На следующем этапе исследования проведен анализ ассоциации концентрации KISS1 с клинико-морфологическими характеристиками ПКР (см. табл. 2).

Анализ выявил несколько статистически значимых различий. Так, содержание исследуемого белка в сыворотке крови женщин значительно ниже, чем у мужчин (медианы соответственно 303 и 187,6 пг/мл; $p < 0,001$). Кроме этого, концентрация KISS1 возрастает с увеличением распространенности заболевания, а именно на всех более поздних клинических стадиях по сравнению со стадией I, а также у пациентов с отдаленными метастазами по сравнению с теми, у кого метастазы отсутствуют. Наличие или отсутствие метастазов в регионарных лимфатических узлах значимо не влияет на уровень KISS1 в сыворотке крови больных ПКР.

Можно отметить также более высокий уровень KISS1 в сыворотке крови при низкой степени дифференцировки скПКР и папПКР по Фурману (G_3-G_4), чем при более дифференцированных (G_1-G_2) опухолях.

Проведенный более детальный анализ показал, что значимое увеличение уровня KISS1 со стадией заболевания характерно для всех исследованных гистологических типов ПКР.

Обсуждение

Таким образом, нами установлено, что содержание белка KISS1 — продукта соответствующего гена-супрессора метастазирования — в сыворотке крови больных ПКР значительно повышено по сравнению с контрольной группой и возрастает по мере увеличения стадии заболевания, в частности при наличии отдаленных метастазов, при всех гистологических типах ПКР (светлоклеточном, папиллярном и хромофобном). В тех случаях, когда возможно определение степени дифференцировки опухоли на основании клас-

сификации Всемирной организации здравоохранения/Международного общества урологических патологов (а именно при скПКР и папПКР), уровень маркера значимо повышен при менее дифференцированных вариантах (G_3-G_4). Это довольно парадоксальное наблюдение — увеличение уровня растворимой формы супрессора метастазирования при появлении отдаленных метастазов, а также при опухолях с более агрессивным течением (G_3-G_4) — согласуется с данными немногих публикаций, посвященных исследованию KISS1, циркулирующего в периферической крови (в сыворотке или в плазме) [14–17]. Все они свидетельствуют о повышении уровня данного белка у больных с опухолями различных локализаций (поджелудочной железы, толстой кишки, желудка, легкого) по сравнению со здоровым контролем. Правда, в наиболее детальной из этих работ [14] значимой связи уровня KISS1 с клинико-морфологическими характеристиками рака поджелудочной железы (обследовано 128 больных), как и его влияния на общую и безрецидивную выживаемость пациентов не выявлено.

Следует отметить, что, по данным достаточно многочисленных экспериментальных исследований, связанных главным образом с тканевой экспрессией гена KISS1, супрессорная или промоторная роль кисспептина также неоднозначна и зависит от типа новообразования и свойств микроокружения [18]. Для ряда опухолей, таких как рак молочной железы, печени и остеосаркома, показана прометастатическая роль данного белка, в то время как для больных раком пищевода, желудка, эндометрия, яичников, поджелудочной железы и некоторых других продемонстрирована его супрессорная роль [3]. В исследовании S. Zheng и соавт. показано, что экспрессия KISS1 у пациентов с немелкоклеточным раком легкого значительно ниже

на поздних стадиях заболевания и обратно коррелирует с регионарным метастазированием [19]. Роль KISS1 при ПКР остается практически неизученной в данном аспекте.

Заключение

В настоящее время растет интерес к исследованию клинического значения генов и белков, являющихся супрессорами метастазирования при различных онкологических заболеваниях. Их рассматривают в первую очередь как потенциальные мишени новых видов таргетной терапии, но также и как возможные прогности-

ческие и диагностические маркеры. В представленном исследовании показано, что уровень одного из таких белков — KISS1, или киссептина, — значимо повышается у больных ПКР по сравнению с контрольной группой и при данном заболевании является маркером, зависимым от стадии. Он обладает достаточно высокими диагностическими чувствительностью и специфичностью (в обоих случаях — 85 %) при наиболее часто встречающемся гистологическом типе ПКР — светлоклеточном. В связи с этим мы полагаем, что клиническое значение киссептина при ПКР заслуживает дальнейшего более углубленного изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kushlinskii N.E., Gershtein E.S., Alferov A.A. et al. Prognostic role of matrix metalloproteinases 2, 7, 8, 9 and their type 1 tissue inhibitor in blood serum of patients with kidney cancer. *Bull Exp Biol Med* 2020;168(5):673–6. DOI: 10.1007/s10517-020-04778-w
2. Steeg P.S., Ouatat T., Halverson D. et al. Metastasis suppressor genes: basic biology and potential clinical use. *Clin Breast Cancer* 2003;4(1):51–62. DOI: 10.3816/cbc.2003.n.012
3. Ly T., Harihar S., Welch D.R. KISS1 in metastatic cancer research and treatment: potential and paradoxes. *Cancer Metastasis Rev* 2020;39(3):739–54. DOI: 10.1007/s10555-020-09868-9
4. Harihar S., Welch D.R. KISS1 metastasis suppressor in tumor dormancy: a potential therapeutic target for metastatic cancers? *Cancer Metastasis Rev* 2023;42(1):183–96. DOI: 10.1007/s10555-023-10090-6
5. Hu K.L., Chang H.M., Zhao H.C. et al. Potential roles for the kisspeptin/kisspeptin receptor system in implantation and placentation. *Hum Reprod Update* 2019;25(3):326–43. DOI: 10.1093/humupd/dmy046
6. Wang C.H., Qiao C., Wang R.C., Zhou W.P. KiSS-1-mediated suppression of the invasive ability of human pancreatic carcinoma cells is not dependent on the level of KiSS-1 receptor GPR54. *Mol Med Rep* 2016;13(1):123–9. DOI: 10.3892/mmr.2015.4535
7. Wang W., Yang Z.L., Liu J.Q. et al. Overexpression of MTA1 and loss of KAI-1 and KiSS-1 expressions are associated with invasion, metastasis, and poor-prognosis of gallbladder adenocarcinoma. *Tumori* 2014;100(6):667–74. DOI: 10.1700/1778.19276
8. Teng Y., Mei Y., Hawthorn L., Cowell J.K. WASF3 regulates miR-200 inactivation by ZEB1 through suppression of KISS1 leading to increased invasiveness in breast cancer cells. *Oncogene* 2014;33(2):203–11. DOI: 10.1038/onc.2012.565
9. Zhu N., Zhao M., Song Y. et al. The KiSS-1/GPR54 system: Essential roles in physiological homeostasis and cancer biology. *Genes Dis* 2022;9(1):28–40. DOI: 10.1016/j.gendis.2020.07.008
10. Ohtaki T., Shintani Y., Honda S. et al. Metastasis suppressor gene KiSS-1 encodes peptide ligand of a G-protein-coupled receptor. *Nature* 2001;411(6837):613–7. DOI: 10.1038/35079135
11. Kuohung W., Kaiser U.B. GPR54 and KiSS-1: role in the regulation of puberty and reproduction. *Rev Endocr Metab Disord* 2006;7(4):257–63. DOI: 10.1007/s11154-006-9020-2
12. Francis V.A., Abera A.B., Matjila M. et al. Kisspeptin regulation of genes involved in cell invasion and angiogenesis in first trimester human trophoblast cells. *PLoS One* 2014;9(6):e99680. DOI: 10.1371/journal.pone.0099680
13. Ciaramella V., Della Corte C.M., Ciardiello F., Morgillo F. Kisspeptin and cancer: molecular interaction, biological functions, and future perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:115. DOI: 10.3389/fendo.2018.00115
14. Loosen S.H., Luedde M., Lurje G. et al. Serum levels of kisspeptin are elevated in patients with pancreatic cancer. *Dis Markers* 2019;2019:5603474. DOI: 10.1155/2019/5603474
15. Canbay E., Ergen A., Bugra D. et al. Kisspeptin-54 levels are increased in patients with colorectal cancer. *World J Surg* 2012;36(9):2218–24. DOI: 10.1007/s00268-012-1636-7
16. Ergen A., Canbay E., Bugra D. et al. Plasma Kisspeptin-54 levels in gastric cancer patients. *Int J Surg* 2012;10(9):551–4. DOI: 10.1016/j.ijssu.2012.08.014
17. Gatti L., Rolli L., Corno C. et al. Increased serum levels of KiSS1-derived peptides in non-small cell lung cancer patient liquid biopsies and biological relevance. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11(7):1315–26. DOI: 10.21037/tlcr-22-52
18. Harihar S., Ray S., Narayanan S. et al. Role of the tumor microenvironment in regulating the anti-metastatic effect of KISS1. *Clin Exp Metastasis* 2020;37(2):209–23. DOI: 10.1007/s10585-020-10030-6
19. Zheng S., Chang Y., Hodges K.B. et al. Expression of KISS1 and MMP-9 in non-small cell lung cancer and their relations to metastasis and survival. *Anticancer Res* 2010;30(3):713–8.

Вклад авторов

Н.Е. Кушлинский: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;
О.В. Ковалева: анализ данных;
Е.С. Герштейн: написание текста статьи;
А.А. Алферов, Ю.Б. Кузьмин, Н.Н. Зыбина: сбор клинических данных, выполнение иммуноферментного анализа;
С.Д. Бежанова: исследование гистологических препаратов;
И.А. Климанов, Н.В. Любимова: анализ данных;
А.Н. Грачев: анализ данных и литературы;
В.Б. Матвеев, И.С. Стилиди: анализ клинических данных, редактирование текста статьи.

Authors' contributions

N.E. Kushlinskii: research design development, data analysis, article writing;
O.V. Kovaleva: data analysis;
E.S. Gershtein: article writing;
A.A. Alferov, Yu.B. Kuzmin, N.N. Zybin: collection of clinical data, performing enzyme immunoassays;
S.D. Bezhanova: study of histological preparations;
I.A. Klimanov, N.V. Lyubimova: data analysis;
A.N. Gratchev: analysis of the obtained data and modern literature;
V.B. Matveev, I.S. Stilidi: clinical data analysis, article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.Е. Кушлинский / N.E. Kushlinskii: <https://orcid.org/0000-0002-3898-4127>
О.В. Ковалева / O.V. Kovaleva: <https://orcid.org/0000-0001-6132-9924>
Е.С. Герштейн / E.S. Gershtein: <https://orcid.org/0000-0002-3321-801X>
А.А. Алферов / A.A. Alferov: <https://orcid.org/0000-0003-3585-5693>
Ю.Б. Кузьмин / Yu.B. Kuzmin: <https://orcid.org/0000-0001-9684-2509>
С.Д. Бежанова / S.D. Bezhanova: <https://orcid.org/0000-0001-7336-9210>
И.А. Климанов / I.A. Klimanov: <https://orcid.org/0000-0001-8593-1098>
Н.В. Любимова / N.V. Lyubimova: <https://orcid.org/0000-0003-0430-2754>
А.Н. Грачев / A.N. Gratchev: <https://orcid.org/0000-0003-2137-1866>
Н.Н. Зыбина / N.N. Zybin: <https://orcid.org/0000-0002-5422-2878>
В.Б. Матвеев / V.B. Matveev: <https://orcid.org/0000-0001-7748-9527>
И.С. Стилиди / I.S. Stilidi: <https://orcid.org/0000-0002-0493-1166>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Протокол № 2023-5/3.
Все пациенты и доноры подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia. Protocol No. 2023-5/3.
All patients and donors gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 26.09.2023. **Принята к публикации:** 15.11.2023.
Article submitted: 26.09.2023. **Accepted for publication:** 15.11.2023.