

# Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессировании почечно-клеточного рака (обзор литературы)

М.И. Коган<sup>1,2</sup>, З.М. Ахохов<sup>3</sup>, Е.А. Черногубова<sup>2</sup>, А.А. Гусев<sup>1</sup>, З.Х. Ойтова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Кафедра урологии и репродуктивного здоровья человека с курсом детской урологии-андрологии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, 29;

<sup>2</sup>ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр РАН»;

Россия, 344006 Ростов-на-Дону, проспект Чехова, 41;

<sup>3</sup>МБУЗ «Городская больница скорой медицинской помощи»; Россия, 347930 Таганрог, Большой проспект, 16;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова»;

Россия, 360004 Нальчик, ул. Чернышевского, 173

**Контакты:** Залимхан Муаедович Ахохов zalimkhan@bk.ru

Почечно-клеточный рак (ПКР) — одна из наиболее частых форм злокачественных эпителиальных опухолей данной локализации. Разработка новых подходов к диагностике, прогнозу и лечению ПКР является актуальной проблемой молекулярной медицины. Ренин-ангиотензиновая система (РАС) — не только важный компонент центральных и гуморальных механизмов контроля артериального давления и водно-электролитного баланса, но и относится к числу систем организма, вовлеченных в сложные пути канцерогенеза. Исследования, касающиеся роли РАС в опухолевой прогрессии, в настоящее время являются одними из приоритетных. Обсуждаются данные о роли РАС в развитии и прогрессии злокачественных новообразований в почках.

В настоящей статье представлены обзор данных о роли РАС в возникновении и развитии ПКР, анализ молекулярных механизмов развития и прогрессирования ПКР, перспектив использования показателей РАС (ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ), АПФ2 и рецепторов ангиотензина II) в качестве маркеров диагностики и мониторинга процессов неопластической трансформации в почке. Проанализированы перспективы использования новых, эффективных противоопухолевых препаратов с таргетным действием на отдельные показатели РАС при ПКР.

**Ключевые слова:** почечно-клеточный рак, ренин-ангиотензиновая система, фактор прогноза прогрессии опухоли, молекулярно-биологический маркер, выживаемость

**Для цитирования:** Коган М.И., Ахохов З.М., Черногубова Е.А. и др. Ренин-ангиотензиновая система: роль в развитии и прогрессии почечно-клеточного рака (обзор литературы). Онкоурология 2019;15(3):143–9.

DOI: 10.17650/1726-9776-2019-15-3-143-149

## The role of the renin-angiotensin system in the appearance and progression of renal cell carcinoma: a literature review

М.И. Коган<sup>1,2</sup>, З.М. Ахохов<sup>3</sup>, Е.А. Черногубова<sup>2</sup>, А.А. Гусев<sup>1</sup>, З.Х. Ойтова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Urology and Human Reproductive Health with Course of Pediatric Urology-Andrology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia; 29 Nakhichevanskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344022, Russia;

<sup>2</sup>Federal Research Center the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences; 41 Chekhova Prospekt, Rostov-on-don 344006, Russia;

<sup>3</sup>Emergency Aid City Hospital; 16 Bolshoy Prospekt, Taganrog 347930, Russia;

<sup>4</sup>Kh.M. Berbekov Kabardino-Balkarian State University; 173 Chernyshevskogo St., Nalchik 360004, Russia

Renal cell carcinoma (RCC) is one of the most common forms of malignant epithelial tumors of this localization. The development of new approaches to the diagnosis, prognosis and treatment of RCC is an topical issue of molecular medicine.

The renin-angiotensin system (RAS) is not only an important component of the central and humoral mechanisms of controlling blood pressure and hydroelectrolytic balance, but also refers to the body systems involved in complex carcinogenesis pathways. Researches on the role of RAS in tumor progression are currently the priority. The data on the role of RAS in the development and progression of malignant tumors in the kidneys are being discussed.

In this article, we present an overview of data on the role of RAS in the emergence and development of RCC, an analysis of the molecular mechanisms of development and progression of RCC, the prospects for using indicators of the RAS: angiotensin-converting enzymes (ACE), ACE2 and angiotensin II receptors as markers of diagnosis and monitoring of neoplastic transformation processes in the kidney. The prospects for the use of new, effective anticancer drugs with a targeted effect on definite indicators of the RAS of RCC were analyzed.

**Key words:** renal cell carcinoma, renin-angiotensin system, prognostic factor of tumor progression, biomolecular marker, survival

**For citation:** Kogan M.I., Akhokhov Z.M., Chernogubova E.A. et al. The role of the renin-angiotensin system in the appearance and progression of renal cell carcinoma: a literature review. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2019;15(3):143–9.

Почечно-клеточный рак (ПКР) является одной из наиболее частых форм злокачественных эпителиальных опухолей данной локализации, составляя 4 % злокачественных новообразований у взрослого населения. С 1970 г. отмечается рост заболеваемости ПКР в среднем на 3 % в год для европеоидной расы и на 4 % для негроидной. Согласно мировой статистике в 2018 г. будет зарегистрировано более 400 тыс. новых случаев данного заболевания. В 2017 г. рак почки составил 4 % всех злокачественных новообразований населения России, заняв 14-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости обоих полов. При этом среди мужского населения опухоли почек составляют 4,8 % всех злокачественных новообразований, среди женщин – 3,4 %. Средний возраст больных с установленным впервые в жизни диагнозом рака почки у мужчин составляет 61 год, у женщин – 64,1 года. В 2017 г. в России впервые в жизни диагноз рака был установлен 13 556 больным. Среднегодовой прирост составил 3,45 %, достигнув 42,63 % в период с 2007 по 2017 г. В 2017 г. в России от злокачественных новообразований почки умерли 5180 мужчин и 3206 женщин [1–3].

Почечно-клеточный рак характеризуется высокой агрессивностью, у 20–30 % пациентов метастазирование наблюдается в момент постановки диагноза (синхронное метастазирование), у других 30 % пациентов, получивших лечение от локализованного процесса, разовьются метастазы во время наблюдения. ПКР представляет собой гетерогенную группу. Соответственно гистологической классификации Всемирной организации здравоохранения 2016 г. выделено 16 подгрупп эпителиальных опухолей почек, наиболее часто встречающиеся – светлоклеточный, папиллярный, хромофобный варианты ПКР [4]. Молекулярные основы ПКР сложны и не полностью понятны. К самым изученным изменениям относятся: инактивация гена *Von Hippel–Lindau*, мутация в генах *cMET* и *TP53*, усиление сосудистого эндотелиального фактора роста *A* (VEGFA) и тромбоцитарного фактора роста (PDGFB) [5, 6]. В случае локализованного заболевания ПКР может быть излечен хирургическим путем. Однако прогноз для пациентов с отдаленными метастазами неблагоприятен. ПКР не реагирует на обычную лучевую терапию и химиотерапию, но в последние годы значительное увеличение канцерспецифической выживаемости было достигнуто при использовании таргетной терапии: ингибиторов тирозинкиназы и мишеней рапамицина у млекопитающих. Испытываются и новые таргетные препараты. Разработка новых подходов к диагностике, прогнозу и лечению ПКР является актуальной проблемой молекулярной медицины.

Доказано, что ренин-ангиотензиновая система (РАС) относится к числу систем организма, вовлечен-

ных в сложные пути канцерогенеза [7–10]. В различных злокачественных опухолях человека экспрессированы основные компоненты РАС, такие как ангиотензинпревращающие ферменты (АПФ) и рецепторы ангиотензина II (Анг-II) [8, 11–14]. Обсуждаются также данные о роли РАС в развитии и прогрессии злокачественных новообразований в почках [15–17]. Исследования, касающиеся роли РАС в опухолевой прогрессии, в настоящее время являются одними из приоритетных.

Ренин-ангиотензиновая система – одна из наиболее сложноорганизованных гормональных, полипептидных систем, участвующая во многих физиологических и патологических процессах человеческого организма. Эта гуморальная регуляторная система характеризуется определенной последовательностью протеолитических реакций, приводящих к образованию Анг-II. Упрощенно ее можно представить следующим образом: ангиотензиноген – ангиотензин I (Анг-I) – Анг-II – рецепторы Анг-II. Классический энзиматический каскад РАС хорошо известен [18, 19]. Ренин (КФ 3.4.23.15) – протеолитический фермент, запускающий систему каскада РАС и выработку главного прессорного фактора – Анг-II [20]. Ренин выделяется в кровь клетками юкстагломерулярного аппарата почек. Секреция ренина юкстагломерулярного аппарата регулируется 4 механизмами: артериальным давлением в почечных артериях, активностью симпатической нервной системы, балансом натрия и механизмом отрицательной обратной связи с Анг-II [21]. Ренин расщепляет ангиотензиноген (белок-предшественник), который синтезируется и высвобождается в печени, с образованием биологически неактивного Анг-I. Затем декапептид Анг-I под действием АПФ (КФ 3.4.15.1) превращается в октапептид Анг-II, который является ключевым эффектором РАС [8]. Плейотропные функции Анг-II реализуются через 2 высокоаффинных рецептора: рецептор Анг-II 1-го типа (AT1-R) и рецептор Анг-II 2-го типа (AT2-R). AT1-R и AT2-R принадлежат к классу семиспиральных рецепторов (серпентинов), сопряженных с G-белком [22]. Существуют также альтернативные, АПФ-независимые пути образования Анг-II под действием катепсина G, химазоподобного фермента CAGE (chymostatin-sensitive angiotensin I-generating enzyme) или химазы [8].

Дальнейший метаболизм Анг-II происходит под воздействием ферментов семейства ангиотензи-наз. Анг-II также может подвергаться дальнейшим модификациям аминопептидазами A и N с образованием ангиотензина III (Анг-III) и ангиотензина IV (Анг-IV) соответственно. Анг-III связывается с AT1-R и AT2-R, тогда как Анг-IV имеет свой собственный рецептор – AT4-R [8].

Вместе с АПФ Анг-II представляет собой «классическую» ось регуляции РАС, которая в течение

долгого времени считалась единственной биологически значимой. Однако в последние годы представления о роли РАС в физиологических и патологических процессах в организме человека претерпели значительные изменения в связи с тем, что были описаны и изучены новые элементы РАС.

Была описана карбоксипептидаза, которая имеет значительную гомологию (40 % идентичности) с АПФ человека. Активность гомолога АПФ – АПФ2 – не подавляется под действием ингибиторов АПФ. АПФ2 катализирует образование ангиотензина-(1–7) (Анг-(1–7)) из Анг-II, а также менее эффективным путем гидролиза Анг-I до ангиотензина-(1–9) (Анг-(1–9)) с последующим образованием Анг-(1–7) под действием АПФ. Для изоформ ангиотензина Анг-(1–7) описаны эффекты, противоположные действию Анг-II [23, 24]. Также было установлено, что Анг-(1–7) является эндогенным лигандом для G-белоксвязанного рецептора Mas [25]. Эти звенья РАС составляют сигнальный путь АПФ2/Анг-(1–7)/Mas-рецептор, который по своей физиологической роли является антагонистом системы АПФ/Анг-II/АТ1-R. АПФ2 катализирует превращение вазоконстрикторного/пролиферативного пептида Анг-II в вазодилатирующий/антипролиферативный Анг-(1–7), выступая связующим звеном между осями РАС.

В настоящее время кроме классической оси ренин/АПФ/Анг-II/(АТ1-R и АТ2-R) и оси АПФ2/Анг-(1–7)/Mas-рецептор описано множество новых осей: проренин/(про)рецептор ренина (PRR)/МАР-киназа – внутриклеточный путь; ангиотензин А/аламандин – рецептор D (MrgD, сопряженный с G-белком) [26]. Необходимо отметить, что Mas-рецептор – протоонкоген, который относится к классу сопряженных с G-белком рецепторов; МАР-киназа – киназа белка, активируемого митогеном. Все это позволяет считать, что описанные новые компоненты РАС вовлечены в сложные пути канцерогенеза.

Изменились и представления о том, что РАС является только важным компонентом центральных и гуморальных механизмов контроля артериального давления и водно-электролитного баланса [8]. Сформирована концепция двухкомпонентности РАС, согласно которой выделяют ее циркулирующее и локальное звено.

Локальная РАС описана в мозге, почках, сердце и кровеносных сосудах и работает независимо или синергически с циркулирующими компонентами РАС. Локальная РАС участвует как в физиологических, так и в патологических процессах в тканях органов-мишеней [27].

Почки обладают своеобразной эндокринной функцией, которая осуществляется системой ренин – ангиотензин. Доказана функциональная роль локальной внутрипочечной РАС. В пределах почечной ткани

обнаружены матричные РНК (мРНК) для всех известных компонентов РАС – ангиотензиногена, ренина, проренина, АПФ и АТ1-R [28].

Ангиотензинпревращающий фермент (кининаза II, дипептидил карбоксипептидаза) является цинкзависимой пептидил-дипептидазой. АПФ присутствует в биологических жидкостях в растворимой и мембраносвязанной формах, располагаясь на внешней поверхности плазматической мембраны разных клеток – эндотелиальных, специализированных эпителиальных, находящихся в местах интенсивного всасывания или выделения жидкости и солей, нейроэпителиальных, на нервных окончаниях, на клетках мононуклеарного ряда, а также в репродуктивных органах. Классическими природными субстратами АПФ являются Анг-I и брадикинин – пептиды, участвующие в регуляции сосудистого тонуса, водно-солевого обмена и кровяного давления. Помимо продукции Анг-II, АПФ расщепляет многие другие субстраты: вещество P, отрицательный регулятор гемопоэза (горалатид AcSDKP (N-AcSer-Asp-Lys-Pro)) и др. [29]. АПФ2 – карбоксипептидаза, которая участвует в образовании Анг-(1–9) и Анг-(1–7). АПФ2 не экспрессируется так широко, как АПФ, и в основном локализуется в почках, сердце и яичках [27].

Почки относятся к органам с наибольшим образованием АПФ, который связан с клеточными мембранами эндотелиальных, мезангиальных и эпителиальных клеток проксимальных и дистальных структур нефрона. Наивысшая его концентрация наблюдается в пограничной мембране проксимальной трубочки нефрона. При развитии почек активность АПФ имеет решающее значение для обеспечения достаточного уровня Анг-II, необходимого для органогенеза [29]. В физиологических условиях в почках АПФ отвечает за образование Анг-II, основного эффектора РАС. АПФ2 также в большом количестве синтезируется в почках, особенно в клетках эпителия проксимальных канальцев. В экспериментах на мышинной модели диабетической нефропатии повышение экспрессии АПФ2 сопровождалось угнетением АПФ, в связи с чем было высказано предположение о ренопротективном значении АПФ2 [30]. АПФ2 определяется в моче и считается перспективным неинвазивным биомаркером заболеваний почек [30]. Повышение концентрации АПФ2 наблюдалось у пациентов с диабетической нефропатией и перенесших трансплантацию почки [31]. АПФ2 отвечает за продукцию Анг-(1–7), действуя на почки через Mas-рецептор, преимущественно локализованных в кровеносных сосудах почки и проксимальных канальцах [27]. Активация оси РАС АПФ2/Анг-(1–7)/Mas приводит к снижению артериального давления, вазодилатации сосудов почек и увеличению почечного кровотока, скорости клубочковой фильтрации и диуреза [32].

В образцах ПКР отмечается наличие АПФ, в то время как при внепочечных опухолях этот фермент отсутствует [33]. Ферментативная активность АПФ значительно снижается в образцах гомогенизированных тканей хромофобного типа ПКР, светлоклеточного рака почки и почечной онкоцитомы по отношению к здоровой ткани. В светлоклеточном и хромофобном типах ПКР активность АПФ в 4 раза, а в онкоцитоме – в 7 раз ниже, чем в здоровой ткани [33]. Активность АПФ положительно коррелирует со степенью дифференцировки опухоли, но не со стадией. Так, активность АПФ была почти в 2 раза выше в группе высокого класса по Фурману ( $G_3-G_4$ ), чем в группе низкого класса ( $G_1-G_2$ ).

Таким образом, активация АПФ является предиктором неблагоприятного прогноза при светлоклеточном типе ПКР [34]. В этом же исследовании авторы описали иммуногистохимическую картину экспрессии АПФ и АПФ2. АПФ-специфическое окрашивание было отрицательным в раковых клетках, в то время как в сосудах отмечена высокая экспрессия АПФ, что свидетельствует о роли АПФ в ангиогенезе при ПКР. Напротив, экспрессия АПФ2 наблюдалась в клетках светлоклеточного рака [34]. С учетом представленных данных различные схемы иммуноокрашивания для АПФ и АПФ2 могут быть полезны в клиниках для дифференциальной диагностики между дистальными и проксимальными опухолями нефрона и при выборе соответствующей терапии. На уровне мРНК достоверно наблюдалось почти 100-кратное уменьшение АПФ2 при хромофобном ПКР. При светлоклеточном типе ПКР экспрессия мРНК не отличалась от таковой в здоровой ткани [34]. Различные тенденции в экспрессии мРНК и ферментативной активности АПФ могут основываться на посттрансляционных модификациях, приводящих к снижению его активности. Следовательно, мы не можем полагаться только на уровни мРНК для оценки изменений уровня белка при онкологических заболеваниях.

Предполагается, что АПФ влияет на заболеваемость раком, и прогноз может быть связан с различиями в активности АПФ в плазме, что сильно коррелирует с полиморфизмами вставки/делеции из 287 пар оснований в интроне 16 гена АПФ (rs4646994). Отмечено, что здоровые гомозиготы для аллеля D повышают уровни АПФ в плазме и коррелируют с высокими уровнями Анг-II, тогда как гомозиготы для аллеля I имеют самую низкую активность АПФ [35, 36]. В большой когорте пользователей ингибиторов РАС, проанализированной в целях нахождения корреляции полиморфизма rs4646994 с заболеваемостью раком, R. van der Кнаар и соавт. пришли к выводу о том, что использование ингибиторов РАС связано со значительным снижением риска 4 наиболее распространенных типов рака (колоректального рака, рака

легкого, молочной железы и предстательной железы) у лиц с генотипом DD, особенно среди пациентов, которым длительно применялась терапия. Среди пациентов с ПКР генотипы аллеля DD и D встречаются чаще, чем среди пациентов контрольной группы [37]. В.А. Usmani и соавт. обнаружили большую частоту аллеля D у пациентов с ПКР (кроме светлоклеточного типа) [35]. Распределение генотипов не различалось между контрольной группой и светлоклеточным или папиллярным ПКР, в то время как для хромофобного типа присутствовали значительные различия. В многофакторном анализе генотип АПФ оказался независимым фактором риска для ПКР любого типа, в том числе для хромофобного, с учетом степени дифференцировки, стадии, инвазии и метастатического статуса [36]. Полиморфизм rs4646994 связан с развитием ПКР, но не с прогрессированием [36]. Полиморфизмы rs4295 и rs4343 не связаны с риском развития ПКР ни у пациентов с гипертензией, ни у пациентов, не страдающих артериальной гипертензией [38]. G. Andreotti и соавт. изучили еще 11 полиморфизмов в гене АПФ, но не обнаружили никаких ассоциаций с риском развития ПКР [39].

Показано также, что Анг-(1–7) способствует миграции и инвазии клеток почечно-клеточной карциномы через Mas-опосредованный сигнальный путь [40].

Рецепторы ангиотензина играют важную роль в развитии почек. Ангиотензиновые рецепторы AT1-R и AT2-R присутствуют в первые дни эмбриогенеза и сохраняются в течение эмбриональной жизни. Уровень AT1-R достигает пика своего развития на 20-й день эмбрионального периода и сохраняется в течение взрослой жизни, тогда как AT2-R функционирует до 28-го дня послеродового периода [41]. Оба типа рецепторов совместно локализируются в дифференцированных нефронах и кровеносных сосудах, тогда как AT2-R также концентрируется в активно дифференцирующих клетках коры [41]. AT1-R является наиболее распространенным рецептором ангиотензина в почках человека с экспрессией мРНК в 8–10 раз выше, чем AT2-R. В здоровых взрослых почках AT1-R преимущественно локализуется в почечных клубочках, междольковых артериях и тубулоинтерстициальных фиброзных областях, окружающих междольковые артерии, тогда как AT2-R обнаруживается в больших прегломерулярных сосудах коры почки человека и междольковых эндотелиальных артериальных клетках [42–44]. Более того, Анг-II через AT1-R влияет на пролиферацию проксимальных канальцевых клеток [45], а через AT2-R стимулирует пролиферацию трубчатых клеток, апоптоз и неоваскулогенез [46].

D.A. Goldfarb и соавт. с помощью автордиографии проанализировали наличие рецепторов ангиотензина в образцах ПКР [44]. AT1-R и AT2-R присутствовали во всех образцах рака в соотношении 60 и 40 %

соответственно. При светлоклеточном раке почки AT1-R и AT2-R сверхэкспрессируются при агрессивных опухолях, а экспрессия AT2-R коррелирует с клиническим исходом [47]. При иммуногистохимическом окрашивании 82 из 84 опухолевых образцов показали экспрессию AT1-R и 76 – экспрессию AT2-R. Оба типа были сверхэкспрессированы по шкале Фурмана. Интересно отметить, что на уровне матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) наблюдалось значительное снижение уровней мРНК AT1-R в соответствии со степенью Фурмана. Это один из аргументов, доказывающих, что измененная функция PАС является главным последствием посттранскрипционных или посттрансляционных модификаций [48]. Экспрессия рецепторов Анг-II может быть использована в качестве предиктора выживаемости пациентов. При однофакторном анализе AT1-R коррелировал с выживаемостью, однако это не было подтверждено в многомерном анализе. Напротив, влияние AT2-R на выживаемость было показано как в однофакторном, так и в многофакторном анализе ( $p = 0,006$ ), когда он был скорректирован для стадии, степени дифференцировки, инвазии, отдаленных метастазов, размера опухоли и шкалы ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) [48]. Несмотря на то что соотношение между экспрессией AT2-R и выживаемостью статистически значимо, коэффициент опасности (hazard ratio)

очень близок к 1, что означает отсутствие различий между подгруппами. Новые данные должны анализироваться в большей когорте, чтобы доказать статистическое улучшение уровня выживаемости. Кроме этого, авторы не представили доверительные интервалы для hazard ratio.

В 2016 г. L. Derosa и соавт. опубликовали обзор, посвященный анализу вариантов лечения метастатического ПКР и сопутствующей ему гипертонии, а также данных об увеличении выживаемости при метастатической почечно-клеточной карциноме при использовании блокаторов рецепторов ангиотензина или ингибиторов АПФ [16]. Все приведенные выше факты свидетельствуют о необходимости исследования возможности применения ингибиторов PАС в таргетной терапии ПКР.

Таким образом, PАС играет важную роль в процессах инициации и развития ПКР. Использование ключевых показателей PАС (АПФ, АПФ2 и рецепторов Анг-II) в качестве маркеров диагностики и мониторинга процессов неопластической трансформации в почке представляется своевременным, оправданным и перспективным.

Также мы можем ожидать появления новых эффективных противоопухолевых препаратов с таргетным действием на отдельные показатели PАС при ПКР.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с. [Malignant tumors in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018. 250 p. (In Russ.)].
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;0:1–31. DOI: 10.3322/caac.21492.
3. Wong M.C.S., Goggins W.B., Yip B.H.K. et al. Incidence and mortality of kidney cancer: temporal patterns and global trends in 39 countries. *Sci Rep* 2017;7(1):15698. DOI: 10.1038/s41598-017-15922-4.
4. Moch H., Cubilla A.L., Humphrey P.A. et al. The 2016 WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol* 2016;70(1):93–105. DOI: 10.1016/j.euro.2016.02.029.
5. Brodzawska K.K., Szczylik C., Fiedorowicz M. et al. Choosing the right cell line for renal cell cancer research. *Mol Cancer* 2016;15(1):83. DOI: 10.1186/s12943-016-0565-8.
6. Rydzanicz M., Wrzesinski T., Bluysen H.A., Wesoly J. Genomics and epigenomics of clear cell renal cell carcinoma: recent developments and potential applications. *Cancer Lett* 2013;341(2):111–26. DOI: 10.1016/j.canlet.2013.08.006.
7. Ager E.I., Neo J., Christophi C. The renin-angiotensin system and malignancy. *Carcinogenesis* 2008;29(9):1675–84. DOI: 10.1093/carcin/bgn171.
8. George A.J., Thomas W.G., Hannan R.D. The renin-angiotensin system and cancer: old dog, new tricks. *Nat Rev Cancer* 2010;10(11):745–59. DOI: 10.1038/nrc2945.
9. Miyajima A., Kosaka T., Kikuchi E., Oya M. Renin-angiotensin system blockade: its contribution and controversy. *Int J Urol* 2015;22(8):721–30. DOI: 10.1111/iju.12827.
10. Wégman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millán S., Sánchez-Corona J. The renin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2015;16(2):227–33. DOI: 10.1177/1470320313496858.
11. Коган М.И., Черногубова Е.А., Чибичян М.Б. и др. Роль калликреин-кининовой и ангиотензиновой систем в патогенезе рака предстательной железы. *Урология* 2015;(3):50–4. [Kogan M.I., Chernogubova E.A., Chibichyan M.B. et al. The role of kallikrein-kinin and angiotensin systems in the pathogenesis of prostate cancer. *Urologiya = Urology* 2015;(3):50–4. (In Russ.)].
12. Кугаевская Е.В., Тимошенко О.С., Соловьева Н.И. Ангиотензинпревращающий фермент: антигенные свойства доменов, роль в метаболизме пептида бета-амилоида и опухолевой прогрессии. *Биомедицинская химия* 2015;61(3):301–11. [Kugaevskaya E.V., Timoshenko O.S., Solovyova N.I. Angiotensin-converting enzyme: antigenic properties of domains, the role of beta amyloid beta peptide in metabolism and tumor progression. *Biomeditsinskaya khimiya = Biomedical Chemistry* 2015;61(3):301–11. (In Russ.)].
13. Carbajo-Lozoya J., Lutz S., Feng Y. et al. Angiotensin II modulates VEGF-driven

- angiogenesis by opposing effects of type 1 and type 2 receptor stimulation in the microvascular endothelium. *Cell Signal* 2012;24(6):1261–9. DOI: 10.1016/j.cell-sig.2012.02.005.
14. Wolgien M.D.C.G.M., Correa S.A.A., Breuel P.A.F. et al. Renin-angiotensin system components and cancer: reports of association. *J Biosci Med* 2016;4:65–75.
  15. Kim J.J., Huang P., Eisenberger M.A. et al. The role of angiotensin system inhibitors (ASIs) in the outcome of sunitinib treatment (tx) in patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2011;29(15 suppl):e15008. DOI: 10.1200/jco.2011.29.15\_suppl.e15008.
  16. Derosa L., Izzedine H., Albiges L., Escudier B. Hypertension and angiotensin system inhibitors in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Oncol Rev* 2016;10(2):298. DOI: 10.4081/oncol.2016.298.
  17. Пасечник Д.Г., Коган М.И., Ахохов З.М. и др. Однонуклеотидные полиморфизмы генов, связанных с ренин-ангиотензиновой системой, у больных с почечно-клеточным раком. *Медицинский вестник Башкортостана* 2015;10(3):181–4. [Pasechnik D.G., Kogan M.I., Akhokhov Z.M. et al. Single nucleotide polymorphisms of genes related to the renin-angiotensin system in patients with renal cell cancer. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana = Bashkortostan Medical Journal* 2015;10(3):181–4. (In Russ.)].
  18. Елисеева Ю.Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль. *Вопросы медицинской химии* 2001;1:43–54. [Eliseeva Yu.E. Angiotensin-converting enzyme, its physiological role. *Voprosy meditsinskoy khimii = Questions of Medical Chemistry* 2001;1:43–54. (In Russ.)].
  19. Peach M.J. Renin-angiotensin system: biochemistry and mechanisms of action. *Physiol Rev* 1977;57(2):313–70. DOI: 10.1152/physrev.1977.57.2.313.
  20. Paul M., Mehr A.P., Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86(3):747–803. DOI: 10.1152/physrev.00036.2005.
  21. Brown M.J. Renin: friend or foe? *Heart* 2007;93:1026–33.
  22. Yin G., Yan C., Berk B.C. Angiotensin II signaling pathways mediated by tyrosine kinases. *Int J Biochem Cell Biol* 2003;35(6):780–3. DOI: 10.1016/s1357-2725(02)00300-x.
  23. Tipnis S.R., Hooper N.M., Hyde R. et al. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000;275(43):33238–43. DOI: 10.1074/jbc.M002615200.
  24. Donoghue M., Hsieh F., Baronas E. et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000;87(5):E1–9. DOI: 10.1161/01.res.87.5.e1.
  25. Santos R.A., Simoes Silva A.C., Maric C. et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(14):8258–63. DOI: 10.1073/pnas.1432869100.
  26. Lv L.L., Liu B.C. Role of non-classical renin-angiotensin system axis in renal fibrosis. *Front Physiol* 2015;6:117. DOI: 10.3389/fphys.2015.00117.
  27. Zhuo J.L., Li X.C. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides* 2011;32(7):1551–65. DOI: 10.1016/j.peptides.2011.05.012.
  28. Sparks M.A., Crowley S.D., Gurley S.B. et al. Classical renin-angiotensin system in kidney physiology. *Compr Physiol* 2014;4(3):1201–28. DOI: 10.1002/cphy.c130040.
  29. Gonzalez-Villalobos R.A., Shen X.Z., Bernstein E.A. et al. Rediscovering ACE: Novel insights into the many roles of the angiotensin-converting enzyme. *J Mol Med (Berl)* 2013;91(10):1143–54. DOI: 10.1007/s00109-013-1051-z.
  30. Soler M.J., Wysocki J., Battle D. ACE2 alterations in kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(11):2687–97. DOI: 10.1093/ndt/gft320.
  31. Mizuiri S., Hemmi H., Arita M. et al. Increased ACE and decreased ACE2 expression in kidneys from patients with IgA nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2011;117(1):c57–66. DOI: 10.1159/000319648.
  32. Chappell M.C. Emerging evidence for a functional angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin-(1-7)-MAS receptor axis: more than regulation of blood pressure? *Hypertension* 2007;50(4):596–9. DOI: 10.1161/HYPERTENSIO-NAHA.106.076216.
  34. Takada Y., Hiwada K., Yokoyama M. et al. Angiotensin converting enzyme. A possible histologic indicator for human renal cell carcinoma. *Cancer* 1985;56(1):130–3. DOI:10.1002/1097-0142(19850701)56:1<130::AID-CNCR2820560120>3.0.CO;2-Y.
  35. Larrinaga G., Pérez I., Sanz B. et al. Angiotensin-converting enzymes (ACE and ACE2) are downregulated in renal tumors. *Regul Pept* 2010;165(2–3):218–23. DOI: 10.1016/j.regpep.2010.07.170.
  36. Usmani B.A., Janeczko M., Shen R. et al. Analysis of the insertion/deletion polymorphism of the human angiotensin converting enzyme (ACE) gene in patients with renal cancer. *Br J Cancer* 2000;82(3):550–2. DOI: 10.1054/bjoc.1999.0962.
  37. De Martino M., Klatte T., Schatzl G. et al. Insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene is linked with chromophobe renal cell carcinoma. *Urology* 2011;77(4):1005.e9–13. DOI: 10.1016/j.urology.2010.11.033.
  38. van der Knaap R., Siemes C., Coebergh J.W. et al. Renin-angiotensin system inhibitors, angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and cancer: The Rotterdam Study. *Cancer* 2008;112(4):748–57. DOI: 10.1002/cncr.23215.
  39. Deckers I.A., van den Brandt P.A., van Engeland M. et al. Polymorphisms in genes of the renin-angiotensin-aldosterone system and renal cell cancer risk: interplay with hypertension and intakes of sodium, potassium and uid. *Int J Cancer* 2015;136(5):1104–16. DOI: 10.1002/ijc.29060.
  40. Andreotti G., Boffetta P., Rosenberg P.S. et al. Variants in blood pressure genes and the risk of renal cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2010;31(4):614–20. DOI: 10.1093/carcin/bgp321.
  41. Zheng S., Yang Y., Song R. et al. Ang-(1-7) promotes the migration and invasion of human renal cell carcinoma cells via Mas-mediated AKT signaling pathway. *J Biochem Biophys Res Commun* 2015;460(2):333–40. DOI: 10.1016/j.bbrc.2015.03.035.
  42. Norwood V.F., Craig M.R., Harris J.M., Gomez R.A. Differential expression of angiotensin II receptors during early renal morphogenesis. *Am J Physiol* 1997;272(Pt 2):R662–8. DOI: 10.1152/ajprenal.1997.272.2.R662.
  43. Arendshorst W.J., Brännström K., Ruan X. Actions of angiotensin II on the renal microvasculature. *J Am Soc Nephrol* 1999;10(Suppl 11):S149–61.
  44. Matsubara H., Sugaya T., Murasawa S. et al. Tissue-specific expression of human angiotensin II AT1 and AT2 receptors and cellular localization of subtype mRNAs in adult human renal cortex using *in situ* hybridization. *Nephron* 1998;80(1):25–34. DOI: 10.1159/000045121.
  45. Goldfarb D.A., Diz D.I., Tubbs R.R. et al. Angiotensin II receptor subtypes in the human renal cortex and renal cell carcinoma. *J Urol* 1994;151(1):208–13. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)34918-2.
  46. Chatterjee P.K., Weerackody R.P., Mistry S.K. et al. Selective antagonism of the AT1 receptor inhibits angiotensin II stimulated DNA and protein synthesis in primary cultures of human proximal tubular cells. *Kidney Int* 1997;52(3):699–705. DOI: 10.1038/ki.1997.385.
  47. Cao Z., Kelly D.J., Cox A. et al. Angiotensin type 2 receptor is expressed in the adult rat kidney and promotes cellular proliferation and apoptosis. *Kidney Int* 2000;58(6):2437–51. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00427.x.
  48. Martin B. et al. Angiotensin-2 receptors (AT1-R and AT2-R), new prognostic

factors for renal clear-cell carcinoma?  
Br J Cancer 2010;103(11):1698–705.  
DOI: 10.1038/sj.bjc.6605866.

49. Dolley-Hitze T, Jouan F, Martin B. et al.  
Angiotensin-2 receptors (AT1-R and  
AT2-R), new prognostic factors for renal

clear-cell carcinoma? Br J Cancer  
2010;103(11):1698–705. DOI: 10.1038/sj.  
bjc.6605866.

#### Вклад авторов

М.И. Коган: разработка концепции обзора, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
З.М. Ахохов, Е.А. Черногубова: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста рукописи;  
А.А. Гусев, З.Х. Ойтова: написание текста рукописи.

#### Authors' contributions

M.I. Kogan: concept development review, analysis of the obtained data, article writing;  
Z.M. Akhokhov, E.A. Chernogubova: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, article writing;  
A.A. Gusev, Z.Kh. Oitova: article writing.

#### ORCID авторов/ORCID of authors

М.И. Коган/M.I. Kogan: <https://orcid.org/0000-0002-1710-0169>  
З.М. Ахохов/Z.M. Akhokhov: <https://orcid.org/0000-0003-0434-564X>  
Е.А. Черногубова/E.A. Chernogubova: <https://orcid.org/0000-0001-5128-4910>  
А.А. Гусев/A.A. Gusev: <https://orcid.org/0000-0001-8221-2127>  
З.Х. Ойтова/Z.Kh. Oitova: <https://orcid.org/0000-0003-0962-4648>

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

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках Государственного задания Федерального исследовательского центра Южный научный центр РАН (номер государственной регистрации 01201363192).  
**Financing.** The work was performed as part of the State assignment of the Federal Research Center the Southern Scientific Center of the Russian Academy of Sciences (state registration number 01201363192).

**Статья поступила:** 20.03.2019. **Принята к публикации:** 24.04.2019.  
**Article received:** 20.03.2019. **Accepted for publication:** 24.04.2019.