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 neoplazmlarının % 85'ini oluşturur. Batı ülkelerinde insidans oranları son otuz yılda her yıl düzenli olarak artmaktadır.[1-4,6] Diğer % 15'i ise nefroblastik, mezenkimal ve metanefrik tümörleri içerir.[6]

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.[5] Geri kalan hastaların çoğunluğu sonraki 5 ila 10 yıl içinde hastalığın sonraki seyrinde uzak metastazlar geliştirir.[2,5,6]

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.[2,5]

RHK hastalarının yaşam beklentisindeki artış, preklinik çalışmalar alanında meydana gelen değişikliklerden kaynaklanmaktadır. İmmünoterapi de dahil olmak üzere yeni terapötik seçeneklerin ortaya çıkmasını, kanser patofizyolojisini anlamak, uygun araştırmalar yapılmadan mümkün olmayacaktır.[1,6,7,8] 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 preklinik testler yapılmalıdır.[1,6,7,8] 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.[6,7,8]

Bu derleme, en eski sinjeneik veya kimyasal olarak indüklenmiş modellerden, genetiği modifiye edilmiş fareler, nihayetinde ksenogreft, 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.

DENEYSEL HAYVAN MODELLERİ

Şu anda, çeşitli laboratuvarlarda kurulan ve 20'den fazla ticari hücre bankasına yatırılan ve dünya çapında kullanılan 60'tan fazla RCC hücre dizisi bulunmaktadır.[9] Ayrıca radikal veya parsiyel nefrektomi ile elde edilen taze veya dondurulmuş örneklerden primer kültürlerin ve yeni hücre dizilerinin oluşturulması nispeten kolaydır.[1,10] Çok sayıda mevcut hücre dizisi, manipülasyon kolaylığı ve aynı hücre çizgisiyle yapılan deneylerde farklı laboratuvarlarda elde edilen sonuçları karşılaştırma imkanı - sonuçların çapraz doğrulanması, hücre dizisi kullanımının avantajlarındandır. Ancak düzenli 2D kültürdeki hücreler, tümör mikroçevresi ve diğer hücre tipleri ile etkileşim halinde değildir. Her ne kadar şuanda 3D kültürler veya organoidler gibi yeni teknikler ile dezavantajları azaltılmaya çalışılsa da, hücre kültürü temelli deneyler, karsinogenez veya metastatik yayılımın ardışık aşamalarını incelemeye izin vermez. Bu nedenle tümör oluşumu mekanizması anlamak ve tedavi yöntemlerinin keşifleri için hayvan araştırmaları gereklidir.[11,12]

Kanser araştırmalarında dört tip hayvan modeli yaygın olarak kabul edilmektedir: sinjeneik modeller, kimyasal olarak indüklenen modeller, genetiği değiştirilmiş fare modelleri (GEM) ve son olarak tümörün kaynağına bağlı olarak ikiye ayrılan; konvansiyonel hücre dizilerinden elde edilen ksenograft (hücre dizilerinden türetilen ksenograft, CDX) ve RHK hastalarından elde edilen örneklerin kullanıldığı ksenograft (hastadan türetilen ksenograft, PDX) modelleri.[1,6]

Araştırılacak konuya göre hayvan modeli seçilir. Örneğin tümörde karsinogenezin rolü araştırılıyorsa sinjeneik model, GEM, CDX; immun sistemin ve tümör mikroçevresinin rolü için sinjeneik model, GEM ve bunlara alternatif olarak PDX immün defisit farelerde humanize tümör modelleri; genetik değişikliklerin rolü için GEM; karsinogenez için kimyasalla indüklenen modeller; uzak metastaz mekanizmaları için sinjeneik model, CDX; yeni ilaçları test etmek için sinjeneik modeller, GEM, CDX, PDX, AVATAR modelleri, immün defisit farelerde humanize tümör modelleri kullanılabilir.[1,6]

Sinjeneik modeller

Elli yılı aşkın bir süre önce geliştirilen en erken onkojenik hayvan modellerindendir. Bu modeller, genetik olarak özdeş, immünokompetan bir konakçı hayvana nakledilen hayvandan türetilmiş spontan tümör dokularına dayanmaktadır. Sinjeneik modellerde oluşan allogreftler (tümörler), doku vericisinin ve nakil alıcısının ortak genetik arka planı nedeniyle reddedilmez. Kontrol noktası inhibitörlerinin geliştirilmiş, tıbbi onkolojide RHK tedavisine immünoterapi dahil edilmiştir. İncelenen hayvanların bozulmamış bağışıklık sistemi olması önemli hale gelmiştir. Sinjeneik modeller, hayvanın intakt bir bağışıklık sisteminin avantajını içerir ve bu da onları tümör mikro çevresini incelemek için yararlı bir araç yapar. Hayvan ve insan kanseri patofizyolojisindeki olası farklılıklara rağmen, kanser tedavisinde immünoterapinin olması nedeniyle, preklinik RHK araştırmalarında, sinjeneik modeller yaygın olarak kullanılmaktadır. Yeni hayvan modellerine yani insan ksenograftları veya GEM'e üstünlüğü budur. Ayrıca nispeten düşük fiyatları ve hayvan barınaklarının basitliği diğer avantajlarıdır. Büyük hayvan grupları gerektiren çalışmalarda kullanılabilir. Terapötik olarak da aktif ilaçların tanımlanmasında yararlı olduğu kanıtlanmıştır.[13,14]

Sinjeneik modellerde gözlenen bazı limitasyonlar da vardır. Şu anda bilinen kanser kök hücrelerinden ve tipik olarak tümör mikroçevresinde bulunan diğer progenitör hücre popülasyonlarından yoksundur. Bu modellerdeki tümörler, kötü diferansiye maligniteler olarak ortaya çıkar ve GEM'lerde görülebilen tümör gelişinin adımları izlenememiştir. Tümör hızlı büyüdüğünden, immünoterapi ajanlarının (sitotoksik ajanların aksine) bu ilaç gruplarında, bir gecikme süresinden sonra elde edilen tam bir antikanser etkisi geliştirmesini önler. İnsan RCC

biyolojisini tam olarak yansıtmaz, bu da çalışma sonuçlarının klinik uygulamaya doğrudan uyarlanmasını önler ve klinik öncesi çalışmalardaki rollerini azaltır. [13,14]

RCC araştırmalarında en sık kullanılan sinjeneik hayvan modelleri; murin sinjeneik böbrek adenokarsinomu (RENCA), Wistar-Lewis sıçan modelindeki böbrek karsinomu, kalıtsal RCC Eker sıçan ve Nihon sıçan modelleridir. [1,13,14]

Renca tümörü, Balb / c faresinden kaynaklanan spontan bir malignitedir.[15] Histolojik olarak, RENCA hücreleri granüler tipte, büyük çekirdekli, pleomorfik, kötü diferansiye renal kortikal adenokarsinom olarak tanımlanmıştır.[16] RENCA hücreleri in vitro olarak kültürlenebilir veya sinjeneik Balb / c farelerinde intraperitoneal, subkutan veya subkapsüler böbrek enjeksiyonu ile in vivo olarak transplante edilebilir.

RENCA subkütan model, 6-8 haftalık Balb / c farelerinin yan taraflarına RENCA hücrelerinin subkütanöz (ektopik) aşılanmasıyla oluşturulur. 1 × 105-106 hücre, 0.1 ml Hank'in dengeli tuz çözeltisi (HBSS) veya fosfat tamponlu salin (PBS) içinde uygulanabilir. 14. güne kadar, 40. günde maksimum 2,4 gram ağırlığında veya 4 haftada 2000 ila 3000 mm3 hacimde giderek büyüyen küçük tümörler tespit edilebilir.[15,17] Bu model basit, tekrarlanabilir ve sağlam bir modeldir. Tedavi sırasında tümör büyüklüğünün kolayca ölçülmesini sağlar. Büyük tümörler ülseratif ve nekrotik hale gelebilir. Bu model ön tarama testleri yapmak için kullanışlıdır. Ancak metastazlar oluşmaz ve hastalık aşılama yerinde lokalize kalır. Potansiyel olarak aktif maddelerin kullanılması durumunda, damarlanma innervasyonundaki farklılıklar, tümör mikro-çevresini tam olarak yansıtmaması dezavantajlarındandır.[17,18]

Renal RENCA ortotopik modeli, RENCA hücreleri BALB / c farelerinin böbreğine böbrek kapsülü altına[19] veya doğrudan böbreğe[1,19] implante edildiğinde indüklenir. İlk yaklaşımda, ortam içindeki 1-2 × 10^5 RENCA hücreleri (PBS veya HBSS) böbrek kapsülü altına, (yüzeyel implantasyon ya da internal teknik denilen) iki olası implantasyon yöntemi ile enjekte edilir.[20-22] Primer tümör kütlesi böbrekte giderek büyür ve ardından spontan metastaz oluşur. Subkapsüler enjeksiyon yönteminde makroskopik primer tümörler 7 ila 10 günlerde tespit edilebilir ve 25 ila 35 gün 8 cm^3'e kadar ölçüm yapabilir, ancak yüksek değişkenlik gözlenebilir.[23] Bu modelde, tümör önce bölgesel lenf düğümlerine, daha sonra 15-20.günden sonra akciğerlere ve 21.günden sonra karaciğere metastaz yapar. Doğrudan böbrek implantasyon yönteminde primer tümörün büyümesi hızlıdır ve 7. günde histolojik olarak saptanabilir tümör oluşumu ile sonuçlanır.

RENCA intraperitoneal enjeksiyonda, 10^5 RENCA hücresinin BALB / c farelerine intraperitoneal enjeksiyonu, RHK'nın metastatik bir modelini indüklemek için kullanılabilir.[15] Kanser hücrelerinin intrarenal / subkapsüler enjeksiyonuyla karşılaştırıldığında, intraperitoneal aşılama peritonda intrarenal yaklaşımdakinden yaklaşık % 50 daha az düşük tümör kitlesi ile sonuçlanır.[15] Metastazlar mezenterik lenf nodlarında nispeten erken oluşur ve 16. günde saptanabilir.[24]

Yeni genetik araçların keşfi ve kullanımı, bu alanda sayısız önemli keşfe yol açmıştır. Son birkaç yıldır, CRISPR tabanlı teknoloji genom düzenlemesinde devrim yarattı. **CRISPR aracılı VHL knockdown RENCA modeli**, kolay ve erişilebilir gen knockdown'larına izin veren bir tekniktir. Son zamanlarda, von Hippel-Lindau (VHL) geninde eksik olan metastatik RHK'nın ilk sinjeneik fare modeli, lentiviral transdüksiyon kullanılarak CRISPR aracılı VHL'nin knockdown yapılması ile kurulmuştur.[25]

Wistar – Lewis sıçan renal adenokarsinomu modelinde, *f*aregiller Renca gibi Wistar-Lewis sıçan böbrek adenokarsinomu, bir Wistar-Lewis sıçanının böbreğinde kendiliğinden ortaya çıkmıştır ve renal kortikal tübüllerden kaynaklanmıştır. Büyümesi ve genişlemesi White ve Olsson tarafından karakterize edilmiş

olup hormon bağımlı olmadığı bulunmuştur.[15] Bu tümör, sinjeneik sıçanların yan taraflarına transplantasyon ile elde edilir. Sıçan tümörünün renal implantasyonu, primer böbrek tümöründe hızlı bir büyüme oranı gösterir ve 90 gün içinde primer tümör rezeke edildiğinde bile akciğerlere metastaz yapmıştır. Elektron mikroskobik çalışmalar, sıçan RHK hücrelerinin, büyük çekirdeklerin, bol glikojen granüllerin ve çok sayıda büyük vakuolün varlığı gibi insan RHK hücreleri ile birçok ultrastrüktürel özelliği paylaştığını ortaya koymuştur.[26] Primer tümör, tümör kolesterol metabolizmasını incelemek için kullanılır. Artmış kolesterol sentezi oranına bağlı olarak aşırı esterleştirilmiş kolesterol birikiminde, insan RHK tümörleri ile bir miktar benzerlik gösterdi.[26] Subkutan tümör gelişmesi 3 hafta alır, metastaz yapmaz ve ortalama sağkalım öngörülemez.[16] Metastazları indüklemek için, sıçanlar önce splenektomize edilir. Daha sonra 24 saat sonra periton boşluğuna bir tümör fragmanı yerleştirilir. Dokuz hafta sonra tüm hayvanlar karın boşluğu boyunca diyafram, barsak ve kas içine asit ve metastatik hastalık gösterir.[1,12,16] Alternatif olarak, sıçan kanseri hücreleri böbrek kapsülüne enjekte edilebilir ve % 80 tümör oluşumu ile sonuçlanabilir. Bununla birlikte, yaygın metastazlar için gereken süre öngörülemez. Literatürde, kemoterapötik çalışmalar, subkutan tümörlerin yanı sıra intraperitoneal metastatik tümörler ve ilaçlara seçici yanıtlar gösterdiği bildirilmiştir.[1,12,16] Bu nedenle, bu sıçan RHK tümör modeli, daha az öngörülebilir olmasına ve Renca'dan daha uzun bir zaman dilimi çalışması gerektirmesine rağmen, kemoterapötik ajanların bulunmasında yararlı olmuştur.

Eker ve Nihon sıçan modeli deneysel bir hayvanda RHK kanserine Mendelyan baskın yatkınlığın mükemmel bir örneğidir. Kalıtsal RHK ve sekonder tümörlerin gelişiminde yer alan genlerin ve moleküler olayların incelenmesine izin verir.[27,28]

Kimyasal olarak indüklenen modeller

Genetik modifikasyonlar döneminden önce hastalıkların çoğu in vivo olarak kimyasal bileşikler ile modellenmiştir. Küçük hayvanlarda farklı uygulamalar için birkaç bileşik test edildiğinde, bazıları böbrek tümörleri geliştirdi.[29] Bu gözlemler kimyasal olarak indüklenen RHK'nın ortotopik modellerini belirlemeye yönelik çalışmalara yol açtı. Kimyasal olarak indüklenen çok sayıda RCC modeli vardır[30]; streptozotosin, BALB / c farelerinde 2-asetilaminofloren, nitrozamin, ferrik nitrotriasetat, 20-metilkolantren, erkek Fisher sıçanlarında potasyum bromat (KBrO3) ile indüklenen RHK modelleri, Eker sıçanlarındakine benzer lezyonları indükleyen okratoksin gibi mikotoksin tüketimi, yüksek anaplazi ve akciğerlere metastazı olan tümörlere neden olan fumosin B1 gibi. Ancak bunların çoğu oldukça tarihsel ve günümüzde RHK araştırmalarında kullanılmamaktadır. Örneğin streptozotosin kaynaklı tümörlerde renal karsinom insidansında % 0 ila% 77 arasında geniş tutarsızlıklar vardır. Bu tutarsızlıklar farklı indüksiyon protokolleri, streptozotosin dozları, hayvan türleri ve değerlendirme süresinden kaynaklanabilir. Bununla birlikte, aynı doz şeması ve aynı suş kullanılsa bile, bu modelin heterojenliğini ve streptozotosin tarafından indüklenen RHK gelişimine yol açan spesifik olmayan moleküler mekanizmaları düşündüren önemli değişiklikler gözlenir.[1,31,32,33]

Bu modeller, hayvanlar arasında ve hatta aynı hayvandaki tümörler arasında farklı genetik sapmalar ile ortaya çıkan heterojen tümörlerin oluşumuna yol açan karsinogenezin ardışık aşamaları incelememizi sağlar. modellerde, intakt bağışıklık sistemi sayesinde, tümörler, bağışıklık sistemini hedef alan tedaviler üzerinde yapılan çalışmalarda önemli olan immünokompetan hayvanlarda görülür.[34] Tümör mikroçevresini inceleme imkanı verip immünoterapi çalışma olasılığını arttırır. Ancak genellikle insanlarda maruz kalmaya benzemeyen yani insan kanseri biyolojisini tam olarak yansıtmayan, genellikle kalıcı olan ve çok daha düşük dozlarda gözlenen kimyasal bir kanserojenin tek başına uygulanmasıyla uyarılırlar. Kimyasal maddeler doku

veya organa özgü bir şekilde hareket etmezler ve böbrek tümörlerinin yanı sıra, preklinik testlerde bu tür modellerin kullanımını önemli ölçüde sınırlayan diğer maligniteler de dahil olmak üzere çeşitli diğer lezyonlara neden olabilirler. Hastalığın doğal seyrini yansıtmazlar. Hayvanlar arasında yüksek değişkenlik gösterirler ve insanlara doğrudan uyarlanımları yoktur.[29,34]

GENETİĞİ DEĞİŞTİRİLMİŞ FARE (GEM) MODELLERİ

Genetik mühendisliği alanında son yıllarda gözlenen büyük ilerleme, RHK'nın yeni hayvan modellerinin oluşturulması için yeni fırsatlar yaratmıştır. Genetiği değiştirilmiş fare (GEM) modelleri, belirli bir hastalık / kanserle ilişkili yapısal veya koşullu olarak ekprese edilen genetik değişikliklerin dahil edilmesiyle geliştirilmiştir. GEM modellerinde, transformasyon yapılır veya maligniteye dahil olduğuna inanılan bir veya birkaç gen mutasyona uğratılır, delesyon yapılır veya aşırı eksprese edilir. Koşullu ifade, ek uyaranların, örn. tamoksifen, bu genlerin ifadesini "açar" veya "kapatır". Yapısal modelde, genler embriyonik dönemden tüm yaşam boyunca değiştirilir. Embriyoda indüklenen bazı genetik modifikasyonlar normal gelişimi etkileyebilir ve kanser araştırmalarını önemli ölçüde sınırlayan erken ölümcüllük veya önemli fonksiyonel bozulmaya neden olabilir. Bu nedenle mutasyona uğramış genlerin embriyogenez ve erken postnatal gelişim sırasında sessiz olması ve tercihen seçilen dokularda mutasyona uğraması önerilmektedir.[35]

Bu alanda, 2017 yılında Espana-Augusti ve arkadaşları[36], Pax8CreERT2 transgenik fareler kullanılarak Vhl ve Polybromo-1 (Pbrm1) geninin renal tübüler spesifik delesyonu ile ***VhlΔ/Δ Pbrm1Δ/Δ fare modeli*** oluşturdu. Wang ve arkadaşları[37] 2014 yılında ***VhlΔ/Δ Bap1Δ/Δ fare modeli***ni; 2017 yılında Harlander ve arkadaşları[38] ***VhlΔ/Δ Trp53Δ/Δ Rb1Δ/Δ fare modeli***ni; 2016 yılında Johansson ve ark.[39] ***Vhl Knock-Out ve Notch1 (NICD1) aktivasyon modeli***ni; Chen ve arkadaşları[40] ***FLCN gen Knock-Out modeli***ni; Fu ve arkadaşları[41] ***HIF1α'nın yapısal aktif mutantı modeli***ni ***(Böbrek Kanserinin Transgenik Modeli — TRACK Modeli);*** Shroff et al.[42] Myc over ekspresyon modelini; Calcagni et al.[43] TFEB Overexpression modelini; Hu ve arkadaşları[44] ise $Wt1^{-/f}lH19^{+/-}mCre\text{-}^{ERTM}$ fare modellerini geliştirmişlerdir.

GEM modelleri, intakt bağışıklık sistemi sağlar, tümör mikro çevresini inceleme imkanı verir, immünoterapi çalışma olasılığı vardır, genetiğinin insan tümörlerine kısmi benzerliği söz konusudur, spesifik genetik değişikliklerin rolü test edebilir. Dezavantajlarına baktığımızda ise diğer organlarda lezyonların indüksiyon olasılığı, yüksek komplikasyon riski, yüksek maliyetler, elde edilmesinin zor olması, düşük metastatik oranlar, sonuçların sadece belirli genetik anormallikleri olan hastalar için yorumlanabilmesidir.

Hücre dizilerinden elde edilen ksenograftlar (CDX)

Bu modellerde ticari hücre dizileri kullanıldığında çalışmalar arasında karşılaştırma yapılması ve elde edilmesi kolay kolaydır. Metastatik hastalık elde edilebilir, tümörler arasında yüksek homojenlik söz konusudur. Ancak insan mikroçevre eksikliği ve dolayısıyla immünoterapi çalışma imkanı yoktur. Ayrıca intratümöral heterojenite düşüktür. [1,6]

Hastadan elde edilen ksenograftlar (PDX)

Direk insandaki kanserin örneklerinin kullanılır. İnsan tümörünün doğal mikroçevresi incelenebilir. Donör hasta için sonuçların doğrudan aktırımı söz konusudur. Tedavinin kişiselleştirilmesine izin verirken bir yandan model üretmek için sınırlı miktarda kanser dokusu vardır. Düşük heterojenite ve immünoterapi çalışma imkanı diğer dezavantajlarıdır. [1,6]

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.[1,6]

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 aşılarının etkinliğini ve immünoterapi temelli yaklaşımları göstermek için immünokompetan 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 eksprese 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, preklinik araştırmalarda bazı alt tipler yeterince temsil edilmez ve yeterli hayvan modeli yoktur. Bu, gelecekteki 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, Wełniak-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 literatüre 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, Brodaczewska 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, Mastri 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, Bilhartz LE, Buja LM, Spady DK, Dietschy 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 tumourigenesis 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. Calcagnì 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