İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hast. Dergisi 2019;9(1):41-45
doi:10.5222/buchd.2018.53386

Wilms Tümöründe Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör 1 Alfa (HIF-1A) Doku Ekspresyonu

Tissue Expression of Hypoxia-Inducible Factor 1 Alpha (HIF-1A) in Wilms Tumor

Emel Tekin
Gülden Diniz
Hülya Tosun Yıldırım
Haldun Öniz
Canan Vergin

Öz

Amaç: *Hipoksiyle indüklenebilir faktör (HIF) 1 alfa (a) / beta (b) heterodimerik DNA bağlama kompleksidir ve anjiyogenez, glukoz/enerji metabolizması, hücresel büyüme, metastaz ve apoptoz gibi tümör progresyonuna bağlı genlerinin uyarılmasını içeren geniş transkripsiyonel yanıtı yönlendirir. HIF-1A'da kanser tedavisi için çekici bir hedef olarak ortaya çıkmıştır. Bu çalışmanın amacı, doku HIF-1A ekspresyonu, prognostik önemi ve Wilms tümörlerinin klinikopatolojik özellikleri arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.*
Yöntem: *Wilms tümörlü çocuk hastalardan elde edilen 53 doku örneğinde nükleer HIF-1A ekspresyonu ve prognostik parametrelerle ilişkisi değerlendirildi.*
Bulgular: *Ortalama yaşları 3,21±2 olan Wilms tümörü olan 53 olgunun (erkek, n=25: %47,2 ve kadın, n=28: %52,8) doku örnekleri analiz edildi. Ortalama tümör boyutu ve böbrek ağırlığı sırasıyla 9,1±2,9 cm ve 474,5±310,7 g idi. On üç (%24,5) olgu evre I, 20 olgu (%37,7) evre II, 7 olgu (%14) evre III ve 6 olgu (%11,3) evre IV idi. Kırk iki olgu sağ (%79,2), 11 olgu (%20,8) eksitus idi. Ortalama sağ kalım süresi 65,3±40,2 (2-148) aydı. Nükleer HIF-1A ekspresyonu, yalnızca 3 canlı tümörde (%5,7) pozitif iken, diğer tümörlerde negatif veya sitoplazmik pozitif idi. İstatistiksel olarak, HIF-1A ekspresyonu ve diğer prognostik faktörler arasında herhangi bir korelasyon yoktu.*
Sonuç: *Diğer çalışmaların aksine bu çalışma, HIF-1A ekspresyonunun Wilms tümörünün gelişimi ve patogeneziyle ilişkili olmadığını göstermektedir.*

Anahtar kelimeler: *Wilms tümörü, nefroblastom, HIF-1A*

ABSTRACT

Objective: *The hypoxia-inducible factor (HIF) is an alpha (a) / beta (b) heterodimeric DNA binding complex and directs a wide spectrum of transcriptional responses involving the induction of genes relevant to tumor progression, such as angiogenesis, glucose/energy metabolism, cellular growth, metastasis, and apoptosis. HIF-1A has also emerged as an attractive target for cancer therapy. The aim of this study is to investigate the association between tissue HIF-1A expression, prognostic significance and the clinicopathologic features of Wilms tumors.*
Methods: *Nuclear HIF-1A expression in 53 tissue samples harvested from children with Wilms tumor and its relationship with prognostic parameters were evaluated.*
Results: *Tissue samples of 53 cases (male, n=25; 47.2%, and female, n=28; 52.8%) with Wilms tumor with a mean age of 3.21±2 years were analyzed. Mean tumor size, and weight of kidneys were 9.1±2.9 cm in diameter and 474.5±310.7 g, respectively. Thirteen (24.5%) cases were in Stage I, 20 (37.7%) in Stage II, 7 (14%) in Stage III, and 6 (11.3%) in Stage IV. Forty-two cases were alive (79.2%), while 11 cases (20.8%) were deceased. Mean overall survival time was 65.3±40.2 (2-148) months. Nuclear HIF-1A expression was positive in only 3 viable tumors (5.7%), while it was negative or cytoplasmic positive in other tumors. Statistically, there was no any correlation between HIF-1A expression and other prognostic factors.*
Conclusion: *In contrast to other reports, this study indicated that HIF-1A expression is not associated with development and pathogenesis of Wilms tumor.*

Keywords: *Wilms tumor, nephroblastoma, HIF-1A*

Alındığı tarih: 03.10.2018
Kabul tarihi: 13.10.2018
Online Yayın tarihi: 14.03.2019

Emel Tekin
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye
emelyaldir@gmail.com
ORCİD: 0000-0001-7297-9869

G. Diniz 0000-0003-1512-7584
İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

H.T. Yıldırım 0000-0002-4973-0982
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Tıbbi Patoloji Laboratuvarı, İzmir, Türkiye

H. Öniz 0000-0003-2708-2301
C. Vergin 0000-0002-4995-3852
İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Hastalıkları Bölümü, İzmir, Türkiye

© Telif hakkı İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne aittir. Logos Tıp Yayıncılık tarafından yayınlanmaktadır. Bu dergide yayınlanan bütün makaleler Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.
© Copyright İzmir Dr. Behçet Uz Children's Hospital. This journal published by Logos Medical Publishing. Licenced by Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0)

GİRİŞ

Wilms tümörü (WT) çocuklarda en sık görülen malign renal tümör olup, çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %14'ünü oluşturur. Dünya çapında WT prevalansı popülasyonda 1:10000'dir [1,2]. WT'leri, morfolojik olarak embriyonik böbrekleri andırır ve farklılaşmamış metanefrik öncülerle ilişkilendirilmiştir [2]. WT'nün tümorogenezi, farklı transkripsiyon faktörleri, protoonkojenler ve çeşitli büyüme faktörlerinin etkili olduğu bozulmuş bir nefrojenez olarak düşünülebilir [3]. Günümüzde interdisipliner tanı ve tedavi modaliteleriyle sağ kalımda belirgin bir iyileşme sağlanmıştır. WT'deki sağkalım oranları yaklaşık %90 olmasına rağmen, bazı hasta popülasyonları kötü sağkalımı ve artmış relaps oranları göstermeye devam etmektedir [4-7].

Zamanla hızla büyüyen tümörler vasküler beslenmelerini kaybederler ve hipoksik hale gelirler. Hipoksik ortamda yaşamda kalma kapasitesi olan tümör hücreleri, giderek artan invaziv özelliklere sahip olacaktır [8,9]. Hücreler çoğunlukla bu hipoksik koşullara uyum sağlarlar, kendi enerjilerini oluştururlar ve çoğunlukla hipoksi-indüklenebilir faktörler tarafından düzenlenen genlerin ekspresyonunu (anjiyogenez, glukoliz, hücre sağkalımı, invazyon, tümör ilerlemesi ve pH regülasyonunu içeren genler dahil) arttırarak hücresel hasarı en aza indirir [8,10]. HIF'ler, HIF-1 β alt birimini ve oksijen bağımlı bir reaksiyonda prolil hidroksilaz (PHD) enzimleriyle hidroksile edilmiş oksijene duyarlı HIF-alfa (A) alt birimini eksprese eden heterodimerlerdir [10-13]. Bu reaksiyonda, E3 ubikutin ligaz von Hippel-Lindau proteini (VHL) ile ubikutinizasyonu tetikler. Buna karşılık, 26S proteazomal degradasyon için HIF-A'yı indükler [14]. Hipoksik koşullar altında, HIF-A bozunmadan geçer, çekirdeğe göç eder, HIF-1β'ya bağlanır ve HIF-1 hedef gen ekspresyonunu uyarır [15].

Nükleer HIF-1A'nın bağımsız bir prognostik biyobelirteç olduğu ileri sürülmüştür ve artmış seviyeleri birçok kanserde kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur [16,17]. Ayrıca, HIF-1A proteininin ekspresyonu, kemoterapiye karşı koruyucu etki ile ilişkilendirilmiştir ve hipoksik olmayan metastatik tümörlerin çoğunda ekspresyonunun arttığı saptanmıştır [18-21].

Bu çalışmada amacımız dokularda HIF-1A protein ekspresyonu ile farklı klinikopatolojik parametreler arasındaki korelasyonları incelemek ve WT'nin tedavisinde bir hedef belirteç olarak HIF-1A'nın potansiyel rolünü araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi ve İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesinde 1999-2017 yılları arasında WT tanısı konan ve tedavi edilen cinsiyet ve yaş ayrımı yapılmaksızın, canlı tumor materyali bulunan tüm olgular çalışmaya dahil edildi. Bu kriterlere uygun 53 olgunun rezeksiyon örnekleri incelendi. Çalışma, İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTS) tarafından geliştirilen evreleme sistemi, bu tümörlerin yayılma derecesini tanımlamak için kullanıldı.

Hematoksilen&eosin (HE) boyalı lamlar incelenerek canlı tümör alanlarını barındıran immunhistokimya (IHK) çalışılacak parafin bloklar seçildi. IHK'sal değerlendirmede streptavidin biyotin peroksidaz yöntemi (Invitrogen, Camarillo, 85-9043, CA, ABD) kullanıldı. Seri 4-µm'lik kesitler elde edildi ve bu lamlar gece boyunca 60°C'de inkübe edildi, ksilen içinde deparafinize edilen kesitler azalan konsantrasyonlardaki alkoller aracılığıyla damıtılmış su ile rehidrate edildi. Daha sonra mikrodalgada fırında 10 mM/L, pH 6,0 sitrat tampon solüsyonu ile kaynatıldı ve 20 dk. oda sıcaklığında soğutuldu. Kesitler endojen peroksidaz ve biyotin için bloke edildi. HIF-1A'ya karşı saflaştırılmış monoklonal fare antikoru (HPA001275: Atlas) 1:300'lük seyreltmede kullanıldı. IHK'sal değerlendirme, klinik özellikler bilinmeden gerçekleştirildi. Nekroz içermeyen tümör alanlarında güçlü nükleer boyama, pozitif HIF-1A ekspresyonu olarak kabul edildi (Şekil 1).

Hastalara özelliklerine göre cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tek başına ya da kombinasyon tedaviler halinde uygulandı. Tek taraflı tümörleri olan hastalar için önce NWTS protokolü olarak cerrahi girişim uygulandı, ancak bilateral tümörlü hastalar için tedavi protokolüne pre-operatif kemoterapi eklendi ve

ilaçların kombinasyonu değiştirildi. Ek olarak, kötü histolojisi olan hastalar ve hatta lokalize hastalıkları olan bazı olgular radyasyon tedavisi gerektirdi. Bu nedenle tüm tümörler iyi ya da kötü histolojisi olanlar olarak sınıflandırıldı.

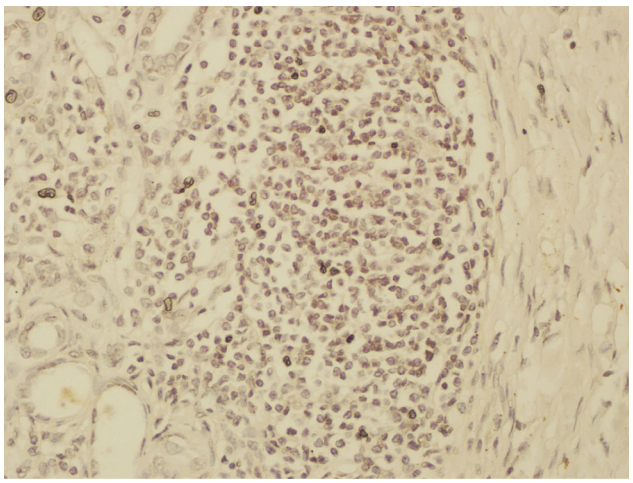
İstatistiksel analizlerde, SPSS 20.0 istatistik paketi kullanılarak, Spearman Korelasyon analizi, Mann Whitney U testi, ki-kare testi ve Kaplan Meier sağkalım analizleri yapıldı ve 0,05'ten küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Kırk iki hastada (%79,2) trifazik, 11'inde (%20,8) blastemal komponentin baskın olduğu bifazik tümörler ve kötü histoloji vardı. Toplam 11 hasta eks oldu. Dört hasta pnömoni, sepsis, karaciğer yetmezliği ve veno-okluziv hastalık gibi WT ile ilgisiz durumlara sekonder kaybedildi.

Çalışma grubu 25 erkek (%47,2) ve 28 kız (%52,8) hastadan oluşuyordu ve ortalama yaşları 3,21±2 yıl (5 ay-8 yıl) idi. Tümörler sağ (n=25: %47,2), sol (n=21: %39,6) veya bilateral (n=7: %13,2) idi. Ortalama tümör çapı 9,1±2,9 cm ve böbrek ağırlığı 474,5±310,7 g idi. Olguların hastalık evrelerine göre dağılımı; evre I, 13 (%24,5); evre II, 20 (%37,7); evre III, 7 (%13,2); evre IV, 6 (%11,3) hasta. Kırk iki olgu sağ (%79,2), 11 olgu (%20,8) eksitus idi. Ortalama sağ kalım süresi 65,3±40,2 (2-148) ay bulundu.

Nükleer HIF-1A ekspresyonu, yalnızca 3 canlı tümörde (%5,7) pozitif iken, diğer tümörlerde negatif veya sitoplazmik pozitif idi (Resim 1). İstatistiksel olarak, HIF-1A ekspresyonu ve diğer prognostik faktörler arasında herhangi bir korelasyon yoktu. Bu olgularda HIF-1A pozitifliği özel bir komponente özgü değildi. Tümör çapı (p=0,157), hasta yaşı (p=0,986), böbrek ağırlığı (p=0,363), tedavi yanıtı (p=0,954) ve sağkalım oranı (p=0,527) gibi prognostik parametrelerin çoğu, Mann Whitney U testinde HIF-1A ekspresyonu ile ilişkili bulunmadı. İlginç olarak HIF-1A ekspresyonu saptanan hastaların hepsi kız olup, biri evre I, ikisi evre II olgulardı. Ancak ki-kare testinde cinsiyet ile HIF-1A ekspresyonu (p=0,140) ve evre ile HIF-1A ekspresyonu arasında (p=0,735) anlamlı ilişki saptanmadı.



Resim 1. WT alanlarında güçlü nükleer HIF-1A ekspresyonu (DAB x 200).

TARTIŞMA

Böbreğin gelişimi birçok transkripsiyon faktörü, protoonkogenler ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenir [1,3]. WT'nün embriyonik böbreğin sapkın gelişmesinin doğrudan sonucu olduğu ileri sürülmüştür. Farklılaşmamış stromal bileşenlere, blastemal hücrelere ve ilkel epitelyal yapılara neden olan aşırı proliferasyona uğrayan pluripotent renal prekürsörlerden kaynaklanır. Pek çok WT'de persistan embriyonik kalıntı odaklarıyla ilişkili nefrojenik kalıntıların varlığı, normal gelişimde sapma ile tümör oluşumu arasındaki bağlantıya ilişkin temel kavrayışın ortaya çıkmasına yol açmıştır. Bugüne kadar, WT'lerin yaşamda kalmasına ve proliferasyonuna dahil olan birçok faktör bildirilmiştir [1-7,21-23].

Önceki çalışmalarda, tümör hipoksisinin doğrudan oksijen eksikliğinden kaynaklanan ve aynı zamanda gen ekspresyonundaki değişiklik, anjiyogenez ve pH'daki değişikliklerin neden olduğu kemoresistansın gelişimine yol açabileceği gösterilmiştir [8-11]. HIF-1A, tümör hipoksisi tarafından düzenlenen anahtar molekül olduğundan, HIF-1A'nın tümör hücrelerinde deregülasyonu, bu hücrelerde direnç gelişmesine yol açabilir [12,13]. Son zamanlarda HIF sistemi bazı karsinomların tedavisinde önemli bir moleküler hedef olarak önerilmiştir.

WT'nin irdelendiği bazı çalışmalarda hastaların %26,3'ü evre IV, %26,3'ü evre III, %31,5'i evre II ve

%15,9'u evre I olarak saptanmıştır [25,26]. Çalışmamızda da benzer şekilde en yüksek oranda evre II hastalar izlenmiştir. Sırasıyla olguların %24,5'i evre I, %37,7'si evre II, %13,2'si evre III, %11,3'ü evre IV tür. Hastaların %13,2'sinde tumor bilateral bulunmuştur.

Shi ve ark.'nın [24] yaptığı çalışmasında, normoksik ve hiposik ortamda HIF-1A'nın sessizleştirilmesi, hücre döngüsünün durmasına, proliferasyonun baskılanmasına ve SK-NEP-1 hücrelerinde apoptoza neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum HIF-1A'nın WT'de bir pro-survival faktor olduğunu göstermiştir. Sonuç olarak, elde edilen bulgularla hedefe yönelik tedavide WT'de HIF-1A'yı susturmanın tümör büyümesini etkili bir şekilde durdurabileceğini öngörmüşlerdir.

Dungwa ve ark.'nın [25] yaptığı çalışmada, WT'lerde HIF-1A ekspresyon oranı incelenmiş olup, olguların %93'ünde immun ekspresyon izlenmiştir. Tümörlerde özellikle perinekrotik alanlarda immunekspresyon saptanmış olup, nükleer ve sitoplazmik boyanma şeklindedir. Karth ve ark.'nın [26] yaptığı çalışmada ise, 18 olgunun tamamında HIF-1A nükleer ekspresyon ve büyük bir kısmında sitoplazmik ekspresyon saptadıklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda, daha önce yapılan bu çalışmaların aksine olguların çoğunda HIF-1A immune ekspresyonu saptanmamıştır. Olguların yalnızca %5,7'sinde HIF-1a ile nükleer pozitiflik izlenmiştir. Bu pozitif olguların hepsi kız cinsiyette ve evre I-II dir. Ancak ki-kare testiyle cinsiyet HIF-1a ekspresyonu (p=0,140) ve evre ile HIF-1a ekspresyonu arasında (p=0,735) anlamlı ilişki saptanmamıştır. İstatistiksel olarak, HIF-1A ekspresyonu ve diğer prognostik faktörler arasında herhangi bir korelasyon yoktur. Bu olgularda HIF-1A pozitifliği özel bir komponente özgü değildir. Tümör çapı (p=0,157), hasta yaşı (p=0,986), böbrek ağırlığı (p=0,363), tedavi yanıtı (p=0,954) ve sağkalım oranı (p=0,527) gibi prognostik parametrelerin çoğunda HIF-1A ekspresyonu ile ilişkili bulunmamıştır. Ekspresyon oranı açısından diğer çalışmalarla mevcut farklılığın nedeninin IHK uyguladığımız alanların canlı tümör hücrelerinden oluşması, nekrotik ve perinekrotik tümör alanlarını barındırmaması olabileceği akla gelmiştir.

Son zamanlarda gelişen yeni tedavi modaliteleri sayesinde WT'lerinde genel sağkalım %90'lara ulaşmıştır. Bütün bu başarılara rağmen, bazı histolojik ve moleküler özellikler barındıran subgruplar, bilateral ve yineleyen hastalıklarda hastaların yaşam boyu beklentileri %90'nın oldukça altındadır. Bu yüksek risk grupları WT'li hastaların %25'ini oluşturmaktadır [27].

Diğer çalışmaların aksine çalışmamızda, WT'de HIF-1A pozitifliği az oranda görülmüş olup, sağkalımla ya da prognostik parametrelerle anlamlı istatistik sonuç elde edilememiştir. Yine de çalışmaların çoğunda özellikle perinekrotik alanlarda HIF-1A'nın immune ekspresyonunun varlığı tedavi modaliteleri içerisinde yer alabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda daha geniş serili çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Diniz G, Aktas S, Cubuk C, Ortac R, Vergin C, Olgun N. Tissue expression of MLH1, PMS2, MSH2, and MSH6 proteins and prognostic value of microsatellite instability in Wilms tumor: experience of 45 cases. Pediatr Hematol Oncol. 2013;30(4):273-84. https://doi.org/10.3109/08880018.2013.780274
2. Hohenstein P, Pritchard-Jones K, Charlton J. The yin and yang of kidney development and Wilms' tumors. Genes Dev. 2015;29(5):467-82. https://doi.org/10.1101/gad.256396.114
3. Fischer EG, Carney JA, Anderson SR, Klatt EC, Lager DJ. An immunophenotypic comparison of metanephric metaplasia of Bowman capsular epithelium with metanephric adenoma, Wilms tumor, and renal development: a case report and review of the literature. Am J Clin Pathol. 2004;121(6):850-6. https://doi.org/10.1309/RCT9FVUMVN2UC2HB
4. Scott RH, Murray A, Baskcomb L, Turnbull C, Loveday C, Al-Saadi R, et al. Stratification of Wilms tumor by genetic and epigenetic analysis. Oncotarget. 2012;3(3):327-35. https://doi.org/10.18632/oncotarget.468
5. Honeyman JN, Rich BS, McEvoy MP, Knowles MA, Heller G, Riachy E, et al. Factors associated with relapse and survival in Wilms tumor: a multivariate analysis. J Pediatr Surg. 2012;47(6):1228-33. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.03.030
6. Tosun Yildirim H, Diniz G, Oymak Y, Demirağ B, Aktas S, Ortac R, Solakoğlu Kahraman D, Sayhan S, Hosgör M.Caveolin-1 Expression is Associated with Tumor Size and Therapy Response in Wilms Tumor. Turkiye Klinikleri J Med Sci. https://doi.org/10.5336/medsci.2014-41226
7. Tosun Yildirim H, Diniz G, Ekmekci S, Aköz G, Solakoglu Kahraman D, Ayaz D, Demirag B. Tissue expression of AT-rich interacting domain 1 alpha in Wilms tumor. Int J Clin Exp Med. 2016;9(6):11633-11638.
8. Yoon SO, Shin S, Mercurio AM. Hypoxia stimulates carcinoma invasion by stabilizing microtubules and promoting the Rab11 trafficking of the alpha 6 beta 4 integrin. Cancer Research. 2005;65:2761-2769. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-04-4122

9. Maxwell PH, Dachs GU, Gleadle JM, Nicholls LG, Harris AL, Stratford IJ, Hankinson O, Pugh CW and Ratcliffe PJ. Hypoxia-inducible factor-1 modulates gene expression in solid tumors and influences both angiogenesis and tumor growth. Proc. Natl. Acad. Sci.USA Vol.94, pp.8104-8109, july 1997. https://doi.org/10.1073/pnas.94.15.8104
10. Lee S, Garner EIO, Welch WR, Berkowitz RS, and Mok SC. Over-expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in ovarian clear cell carcinoma. Gynecol Oncol. 2007;106(2):311-317. https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.03.041
11. Semenza GL. Targeting HIF-1 for cancer therapy. Nature Reviews Cancer. 2003;3:721-732. https://doi.org/10.1038/nrc1187
12. Wang GL, Jiang BH, Rue EA, Semenza GL. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O2 tension. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92:5510-5514. https://doi.org/10.1073/pnas.92.12.5510
13. Epstein AC, Gleadle JM, McNeill LA, Hewitson KS, O'Rourke J, Mole DR, Mukherji M, Metzen E, Wilson MI, Dhanda A, Tian YM, Masson N, Hamilton DL, Jaakkola P, Barstead R, Hodgkin J, et al. C. elegans EGL-9 and mammalian homologs define a family of dioxygenases that regulate HIF by prolyl hydroxylation. Cell. 2001;107:43-54. https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00507-4
14. Klimova T, Chandel NS. Mitochondrial complex III regulates hypoxic activation of HIF. Cell Death Differ. 2008;15:660-6. https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4402307
15. Osada R, Horiuchi A, Kikuchi N, Yoshida J, Hayashi A, Ota M, Katsuyama Y, Melillo G, Konishi I. Expression of hypoxia-inducible factor 1alpha, hypoxia-inducible factor 2alpha, and von Hippel-Lindau protein in epithelial ovarian neoplasms and allelic loss of von Hippel-Lindau gene: nuclear expression of hypoxia-inducible factor 1alpha is an independent prognostic factor in ovarian carcinoma. Hum Pathol. 2007;38:1310-20. https://doi.org/10.1016/j.humpath.2007.02.010
16. Daponte A, Ioannou M, Mylonis I, Simos G, Minas M, Messinis IE and Koukoulis G. Prognostic significance of Hypoxia-Inducible Factor I alpha (HIF-1 alpha) expression in serous ovarian cancer: an immunohistochemical study. BMC Cancer. 2008;8:335. https://doi.org/10.1186/1471-2407-8-335
17. Zhong H, De Marzo AM, Laughner E, Lim M, Hilton DA, Zagzag D, Buechler P, Isaacs WB, Semenza GL, Simons JW. Overexpression of Hypoxia-inducible Factor 1a in Common Human Cancers and Their Metastases. Cancer Res. 1999; 15;59(22):5830-5.
18. Wu KC, Liu LL, Sun L, Zhang HB, Li ZC, Ning XX, Shi YQ, Guo CC, Han S, Fan DN. Hypoxia-mediated up-regulation of MGr1-Ag/37LRP in gastric cancers occurs via hypoxia-inducible-factor 1-dependent mechanism and contributes to drug resistance. Int J Cancer. 2009;124:1707-1715. https://doi.org/10.1002/ijc.24135
19. Ma D, Huang L, Ao QL, Zhang QH, Yang XK, Xing H, Li F, Chen G, Zhou JF, Wang SX, Xu G, Meng L, Lu YP. Hypoxia induced paclitaxel resistance in human ovarian cancers via hypoxia-inducible factor 1 alpha. J Cancer Res Clin. 2010;136:447-56. https://doi.org/10.1007/s00432-009-0675-4
20. Cramer T, Rohwer N, Welzel M, Daskalow K, Pfander D, Wiedenmann B, Detjen K. Hypoxia-inducible Factor 1 alpha Mediates Anoikis Resistance via Suppression of alpha 5 Integrin. Cancer Research. 2008;68:10113-20. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1839
21. Lanzkowsky P. Renal Tumors. In: Manuel of Pediatric Hematology and Oncology. 5th ed. London, Elsevier, 2011, p695-714. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375154-6.00023-9
22. Horster MF, Braun GS, Huber SM. Embryonic Renal Epithelia: Induction, Nephrogenesis, and Cell Differentiation Physiol Rev. 1999;79:1157-91.
23. Costantini F, Kopan R. Patterning a complex organ: branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development. Dev Cell. 2010;18:698-712. https://doi.org/10.1016/j.devcel.2010.04.008
24. Shi B, Li Y, Wang X, Yang Y, Li D, Liu X and Yang X. Silencing of hypoxia inducible factor-1a by RNA interference inhibits growth of SK-NEP-1 Wilms tumour cells in vitro, and suppresses tumourigenesis and angiogenesis in vivo. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2016;43:626-633. https://doi.org/10.1111/1440-1681.12575
25. Dungwa JV, Hunt L P and Ramani P. Overexpression of carbonic anhydrase and HIF-1a in Wilms tumors. BMC Cancer. 2011;11:390. https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-390
26. Karth J, Ferrer FA, Perlman E, Hanrahan C, Simons JW, Gearhart J, and Rodriguez R. Coexpression of Hypoxia-Inducible Factor 1-alpha and Vascular Endothelial Growth Factor in Wilms' Tumor. Journal of Pediatric Surgery. 2000;35(2):1749-175. https://doi.org/10.1053/jpsu.2000.19241
27. Dome ES, Graf N, Geller JI, Fernandez CV, Mullen EA, Spreafico F, Heuvel-Eibrink MV, and Pritchard-Jones K. Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. J Clin Oncol. 2015;33:2999-3007. https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.1888