

ИММУНОЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ**Ш. Х. Зиядуллаев, Н. М. Рахимов, О. Н. Элмаматов**

Самаркандский Государственный медицинский институт, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, рецидив, иммунные клетки, цитогенетика, хромосомные абберации.**Таянч сўзлар:** қовуқ саратони, рецидив, иммун хужайралар, цитогенетика, хромосома абберацияси.**Key words:** bladder cancer, relapse, immune cells, cytogenetics, chromosomal aberrations.

В этом обзоре мы обсудили генетические и иммунологические изменения при раке мочевого пузыря а также при рецидиве заболевания; однако следует отметить, что в большинстве случаев множественные генетические и иммунологические изменения происходят одновременно или взаимно зависят друг от друга. Многие генетические мутации нарушают функции генов, участвующих в регуляции, и, наоборот, хромосомные абберации приводят к изменениям транскрипции. Патогенез и переход нормального уротелия в рак мочевого пузыря представляют собой многофакторные процессы. Хроническое воспаление вызывает инициацию и прогрессирование основной патофизиологии инвазивного и метастатического рака. Дихотомия наблюдается в роли иммунных клеток при раке мочевого пузыря. Хотя иммунный ответ защищает мочевой пузырь, подавляя рост опухолей, некоторые иммунные клетки, включая нейтрофилы, макрофаги и Т-лимфоциты, способствуют развитию и прогрессированию опухоли.

ҚОВУҚ САРАТОНИНИ ИММУНОЦИТОГЕНЕТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**Ш. Х. Зиядуллаев, Н. М. Рахимов, О. Н. Элмаматов**

Самарканд Давлат тиббиёт институти, Самарканд, Ўзбекистон

Ушбу мақолада қовуқ саратони ривожланиши ва қайталанишида генетик ва иммунологик ўзгаришларни замонавий қарашлар заминиди муҳокама этилди. Аммо шуни таъкидлаб ўтиш керакки қовуқ саратонини ривожланишида ёки қайталанишида аксарият ҳолларда бир нечта генетик ва иммунологик ўзгаришлар бир вақтининг ўзиди бир бирига боғлиқ ҳолатда ёки мустақил содир бўлиши ёки кечиши. Қўплаб генетик мутациялар тартибга солувчи ген фаолиятини бузиб, хромосома абберацияси ва транскрипцияларга олиб келади. Нормал уротелий тўқимасини саратонга айланиш жараёни кўп факторли ва мураккаб жараён. Қовуқ саратониди иммун хужайраларнинг дихотомияси (иккиланиши) кузатилади, яъни иммун тизим баъзи хужайралари ўсмага қарши курашса, баъзилари нейтрофиллар, макрофаглар, Т-лимфоцитлар ўсмани ўсишига ва прогрессиясига олиб келади.

IMMUNOCYTOGENETIC ASPECTS OF BLADDER CANCER**Sh. Kh. Ziyadullaev, N. M. Rahimov, O. N. Elmamatov**

Samarkand state medical institute, Samarkand, Uzbekistan

Pathogenesis and transition of normal urothelium of bladder into cancer are multifactorial processes. Chronic inflammation causes the initiation and progression of the main pathophysiology of invasive and metastatic cancer. A dichotomy is observed in the role of immune cells in bladder cancer. In this review, we discussed genetic and immunological changes of bladder cancer along with relapse of this disease; however, it should be noted that in most cases, multiple genetic and immunological changes occur simultaneously or mutually dependent on each other. Many genetic mutations disrupt the function of genes involved in regulation, and conversely, chromosomal aberrations lead to changes in transcription. Although the immune response protects the bladder by suppressing tumor growth, certain immune cells including neutrophils, macrophages, and T-lymphocytes contribute the development and progression of the tumor.

По данным всемирной организации здравоохранения рак мочевого пузыря – наиболее часто встречаемая злокачественная опухоль мочевыводящих путей и по распространенности занимает 7-е место в структуре онкопатологии у мужчин и 17-е место у женщин. Ежегодно диагностируется более 380 тыс. новых случаев РМП. Данное заболевание становится причиной смерти 150 тыс. человек, при этом соотношение между полами равняется 3,8:1. У 2,7 млн человек в анамнезе имеется РМП. Недавно в США проведен анализ общей и специфической по стадиям встречаемости РМП с поправкой на возраст (5-летние показатели выживаемости и смертности в период с 1973 по 2009 г [4]. Хотя в анализе базы данных Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) были некоторые ограничения, необходимо отметить, что за последние 30 лет показатели смертности от РМП практически не изменились, отражая недостатки в выявлении, мониторинге и лечении данной группы

больных [13].

В последние годы заболеваемость раком мочевого пузыря неуклонно возрастает и в Узбекистане. На диспансерном учете по поводу рака мочевого пузыря на учете состояло в 2005 г. - 997 больных, в 2001 г.- 1078, а на конец 2018 года – уже 1401 больных. Частота впервые выявленного заболевания также возрастает с 201 случая в 1995 году до 280 в 2000 году и до 303 случаев в 2017 году [1,23].

Хотя уроэпителиальные карциномы являются одними из наиболее распространенных злокачественных новообразований, их кариотипические характеристики и генетический путь остаются плохо изученными. Большинство представленных данных количественно ограничены и не имеют кариотипической точности [18]. Ключевые слова: эпигенетика, генетика; Новообразования мочевого пузыря; Метилирование ДНК; Эпигенетическая терапия

Генетические aberrации: Раковые клетки обладают преимуществами роста по сравнению с нормальными клетками, которые исторически считаются результатом серии генетических мутаций. Как и в случае большинства карцином, точные причины рака мочевого пузыря остаются неясными. Соматическая генетическая мутация является одним из важнейших ведущих факторов онкогенеза и прогрессирования рака мочевого пузыря. Рак мочевого пузыря, как правило, не наследуется, а скорее является результатом накопления соматических мутаций в клетках мочевого пузыря с течением времени. Количество генетических изменений чрезвычайно возросло благодаря достижениям методов секвенирования ДНК второго поколения [16].

Часто мутированные гены в раке мочевого пузыря включают TP53 (41%), KDM6A (28%), ARID1A (22%), PIK3CA (18%), MLL2 (17%), CREBBP (15%), RB1 (15%), STAG2 (13%), FGFR3 (13%), EP300 (13%), TSC1 (8%) и HRAS (8%) [6].

По данным Hedegaard J [12] рак мочевого пузыря может быть сгруппирован в 3 под-класса (классы 1, 2 и 3) на основе профилей экспрессии всего генома. Опухоли 1 класса имеют меньший риск прогрессирования и лучший прогноз, чем опухоли классов 2 и 3. Опухоли 1 класса демонстрируют повышенную регуляцию генов раннего клеточного цикла (CCND1, ID1 и RBL2), тогда как гены позднего клеточного цикла (CDC20, CDC25A, CDK и PLK1) и маркеры раковых стволовых клеток (ALDH1A1, ALDH1A2, PROM1, NES, и THY1) высоко экспрессируются в опухолях 2 класса. Кератин семейство генов демонстрирует повышенную экспрессию в опухолях класса 2 и/или 3 по сравнению с опухолями 1 класса. В большинстве раков мочевого пузыря (86%) демонстрирует мутации в генах ремоделирования хроматина, включая гистонметилтрансферазы (58% случаев), гистон-лизин-деметилазы (54%), комплексы SWI / SNF (40%) и гистонацетилтрансферазы (32%). В целом, 76% всех первичных опухолей мочевого пузыря демонстрируют мутации по крайней мере в 1 регуляторном гене хроматина [6].

Хромосомные перестройки Хромосомные перестройки, а именно сопутствующий результат aberrантного негомологичного присоединения конца [14], могут привести к образованию онкогена и, следовательно, могут инициировать онкогенез [25] или увеличивать экспрессию онкогена. Делеции в обеих ветвях хромосомы 9 часто наблюдаются как неинвазивный рак так и в инвазивном раке мочевого пузыря, у пациентов с раком мочевого пузыря с опухолями, у которых обнаружены делеции 9p11-p22, 9q22.3, 9q33 или 9q34, рецидив более быстрый, чем у пациентов без этих делеций [9].

Делеции хромосомы 9 также влияют на некоторые гены-супрессоры опухолей, включая ингибитор циклин-зависимой киназы 2A (CDKN2A) и 2B (CDKN2B), а также TSC1. Усиления часто обнаруживались в 6p22.3 (E2F3), 8p12 (FGFR1), 8q22.2 (CMYC), 11q13 (CCND1, EMS1, INT2) и 19q13.1 (CCNE), а гомозиготные делеции обнаруживались в 9p21.3 8p23.1 и 11p13 [15].

Генетические и эпигенетические изменения как терапевтические цели при раке. Последние технологические достижения позволили обнаружить генетические и эпигенетические изменения, которые привели к лучшему пониманию механизмов рака мочевого пузыря

на молекулярном уровне, и предоставили огромное количество конкретных биологических и молекулярных мишеней для терапии. В результате p53, FGFR3, ERBB2 и PI3K подвергались иммуно и / или химиотерапии в клинических испытаниях [21].

В отличие от генетических изменений, эпигенетические изменения могут быть обращены вспять с помощью фармакологического лечения. Таким образом, эпигенетическое лечение предлагает новую стратегию противораковой терапии. Эпигенетические препараты для клинического применения в основном включают ингибиторы DNMT (5-азацитидин и 5-аза-2'-дезоксцитидин) и ингибиторы гистондеацетилаз (HDAC) (SANA, вальпроевая кислота и ромидепсин) [26].

Таземетостат (ингибитор EZH2) в настоящее время оценивается в текущих клинических испытаниях. Рак мочевого пузыря был рассмотрен для эпигенетической терапии, а именно использования ингибиторов DNMT и HDAC для лечения рака мочевого пузыря [28]. Клинические испытания с использованием этих эпигенетических препаратов при раке мочевого пузыря продолжаются.

Цитогенетические исследования показали, что переходные клетки карциномы характеризуются множественными хромосомными изменениями [27]. В этой статье рассматриваются и обобщаются хромосомные изменения, ответственные за возникновение и прогрессирование уроэпителиальных карцином. Характеристика этих изменений может привести к лучшему пониманию генетических механизмов и открыть двери для молекулярных маркеров, которые могут быть использованы для лучшей диагностики и прогноза заболевания. Такая информация может даже помочь в разработке новых терапевтических стратегий, направленных на предотвращение рецидивов опухоли и более агрессивный подход в случаях, склонных к прогрессированию.

Пересмотр 205 случаев уроэпителиальных карцином, зарегистрированных с аномальными кариотипами, показал кариотипический профиль, характеризующийся неслучайными хромосомными aberrациями, варьирующимися от одного или нескольких изменений опухолей низкой степени и на ранней стадии до массивно перестроенных кариотипов в мышечно-инвазивных. В целом, в кариотипическом профиле преобладали потери хромосомного материала, рассматриваемые как потеря всей хромосомы и / или делеции генетических материалов. Перестройки хромосомы 9, приводящие к потере материала из 9p, 9q или всей хромосомы, были наиболее частыми цитогенетическими изменениями, наблюдаемыми в 45% случаев. Принимая во внимание, что потеря материала от плеч 1p, 8p и 11p хромосомы, и увеличение хромосомы 7, и плеча 1q и 8q хромосомы, кажется, являются ранними, но вторичными, изменениями, появляющимися в поверхностных и хорошо дифференцированных опухолях, образование изохромосомы для 5p и потеря материала из 17p связаны с более агрессивными опухолевыми фенотипами. TCCs верхних мочевых путей имеют идентичный кариотипический профиль с TCCs мочевого пузыря, указывая на то, что одни и те же патогенетические механизмы работают в обоих местах. Внутриопухолевой цитогенетической гетерогенности не наблюдалось, за исключением нескольких пострадиационных уроэпителиальных карцином, в которых четкие кариотипические и клональные паттерны характеризовались массивной внутриопухолевой гетерогенностью (цитогенетической поликлональностью) с почти диплоидными клонами и простыми сбалансированными и / или несбалансированными транслокациями. В подавляющем большинстве случаев наблюдалась сильная корреляция между степенью / стадией опухоли и кариотипической сложностью, что указывает на то, что прогрессивное накопление приобретенных генетических изменений является движущей силой канцерогенеза TCC в многошаговом пузыре. Хотя большинство этих цитогенетических изменений были выявлены в течение многих лет, молекулярные последствия и соответствующие гены рака этих изменений еще не были идентифицированы. Тем не менее, потеря TSG из хромосомы 9, по-видимому, является основным и важным событием в уроэпителиальном канцерогенезе.

Транслокации встречаются редко, по крайней мере на ранних стадиях, и, по-

видимому, не играют важной роли в инициации уроэпителиальных карцином. Вместо этого в цитогенетическом профиле преобладают неслучайные приросты хромосом и, особенно, потери, причем последний указывает на то, что потеря гена супрессоров опухолей может быть наиболее важным событием в патогенезе уроэпителиальных карцином. Тот факт, что потеря хроматина доминирует в картине дисбаланса, указывает на то, что потеря гена (ов) супрессора опухоли является наиболее важным патогенетическим следствием хромосомных aberrаций, связанных с уроэпителиальной карциномой. Изменения с участием хромосомы 9 [-9, del (9p), del (9q)] являются наиболее распространенными хромосомными aberrациями при уроэпителиальных карциномах. Перестройки хромосомы 9 рассматриваются как единственное изменение в случаях с простыми кариотипами в ранних и поверхностных карциномах, но также сохраняются в массивно сложных кариотипах запущенных мышечных инвазивных опухолей [2]. Помимо потери всей копии хромосомы, часто наблюдаются потери материала с обеих сторон, что может указывать на наличие по крайней мере одного патогенетически важного TSG в каждой ветви. Поэтому потеря материала хромосомы 9 была широко признана в качестве раннего повсеместного, патогенетически важного и раннего события в канцерогенезе переходных клеток мочевыводящих путей. Последние данные свидетельствуют о том, что аномалии 9q чаще встречаются в T_a по сравнению с опухолями T₁, в которых наблюдается смесь aberrантных генотипов 9p и 9q. Эти наблюдения показывают, что потеря 9p материала может быть связана с развитием опухолей с более агрессивным биологическим поведением или, альтернативно, они могут быть связаны с ранним прогрессированием заболевания [5]. Хотя сообщалось, что некоторые привлекательные кандидаты, такие как p16 / CDKN2 в 9p21 и TSC1 в 9q34, гомозиготно удаляются в поверхностном ТСС мочевого пузыря [22] важнейшие последствия этих хромосомных aberrаций на уровне генов остаются неизвестными.

Корреляция между кариотипом и уровнем и стадией опухоли. Сильная корреляция была замечена между степенью / стадией опухолей и кариотипическим профилем. Большинство поверхностных и хорошо дифференцированных опухолей (T_aG₁) были псевдо- или почти диплоидными и демонстрировали простые кариотипы (5 или менее хромосомных изменений). Прогрессирующее увеличение числа хромосомных aberrаций в зависимости от степени и / или стадии опухоли было очевидным в большинстве крупных зарегистрированных серий, где опухоли T_aG₁ демонстрировали менее аномальные кариотипы, чем опухоли T₁G₂, которые, в свою очередь, были менее аномальными, чем опухоли T₂G₃. Это согласуется с мнением о том, что уроэпителиальные карциномы следуют за многоэтапным канцерогенезом и что их клиническое развитие обусловлено синергетическим эффектом накопленных генетических изменений. Иммунные клетки играют противоположные роли в патогенезе рака мочевого пузыря. Адаптивная иммунная система, по-видимому, оказывает противоопухолевый эффект, в то время как врожденная иммунная система оказывает противоопухолевый эффект. В следующих разделах мы критически рассмотрели роль ключевых иммунных клеток в регуляции патофизиологии при раке мочевого пузыря.

Иммунная система при раке мочевого пузыря: Иммунные клетки играют противоположные роли в патогенезе рака мочевого пузыря. Адаптивная иммунная система, по-видимому, оказывает противоопухолевый эффект, в то время как врожденная иммунная система оказывает противоопухолевый эффект. В следующих разделах мы критически рассмотрели роль ключевых иммунных клеток в регуляции патофизиологии при раке мочевого пузыря.

Миелоидные клетки-супрессоры Миелоидные супрессорные клетки (МСК) являются важными иммунными предшественниками для образования гранулоцитов, макрофагов и дендритных клеток. МСК играют роль в онкогенезе и метастазировании, поддерживая ангиогенез и лимфангиогенез, а также способствуя выживанию опухолевых клеток [29]. Было показано, что МСК стимулируют ангиогенез посредством высвобождения факторов, включая VEGF, TNF, IL-1 β и основной фактор роста фибробластов (bFGF).

Нейтрофилы Дихотомия наблюдается при воздействии нейтрофилов на рак мочевого пузыря. С одной стороны, нейтрофилы нацелены на раковые клетки, выполняющие несколько важных противораковых функций. Но они также стимулируют чрезмерное воспаление, высвобождают факторы роста в злокачественные клетки, секретируют разрушающие матрицу ферменты, и они являются основными VEGF-содержащими клетками [10]

Макрофаги Было показано, что связанные с опухолью макрофаги способствуют развитию ангиогенеза при раке мочевого пузыря [25]. Макрофаги могут быть дифференцированы в подмножества M1 и M2 в зависимости от типа присутствующих цитокинов. В условиях воспаления макрофаги изменяют свой фенотип и становятся более M1-подобными или классически активированными макрофагами (CD86 + iNOS + TLR2 + MHCII high), которые продуцируют активные формы кислорода и выделяют цитокины, включая TNF- α и IL-12, и активируют T H 1 клетки для высвобождения IFN- γ и IL-2 для активации цитотоксических T-клеток [18] и вредны для гомеостаза организма.

Интерлейкин 6 IL-6 является первичным провоспалительным цитокином у людей и вырабатывается главным образом T-лимфоцитами и макрофагами. Уровни IL-6 повышены как в моче, так и в сыворотке пациентов с карциномой мочевого пузыря уротелия мочевого пузыря по сравнению с контрольной группой [9]. IL-6 также повышен в моче пациентов с УСС, относительно людей с менее злокачественным немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря. Это говорит о том, что IL-6 может способствовать развитию фенотипов злокачественного рака. Плохой прогноз и увеличение метастазирования были связаны с повышенным уровнем IL-6 в сыворотке при раке мочевого пузыря, яичников и простаты.

TNF- α в основном продуцируется активированными макрофагами, и было обнаружено, что два полиморфизма генов TNF- α увеличивают риск развития рака мочевого пузыря [19]. Потенциально это может быть связано с TNF- α -индуцированной регуляцией тимидин-фосфорилазы, фермента, который, как было показано, способствует развитию рака мочевого пузыря. TNF- α также способствует ангиогенезу и развитию нескольких типов опухолей. Гены TNF- α расположены на хромосоме 6 в области главного комплекса гистосовместимости (MHC), смежной с локусом лимфотоксина. Было идентифицировано шестнадцать полиморфизмов гена, два из которых - TNF + 488A и TNF-859T. Полиморфизм TNF + 488A обнаружен в 28,1% случаев рака мочевого пузыря и у 14,9% здоровых людей, тогда как TNF -859T присутствует у 26,6% случаев рака мочевого пузыря и только у 14,4% здоровых пациентов. Роль этих различных полиморфизмов в раке не совсем понятна из-за противоречивых результатов различных исследований. Тем не менее, TNF + 588A вовлечен в ревматоидный артрит наряду с общим вариабельным иммунодефицитом. Полиморфизмы TNF связаны с несколькими видами рака, включая неходжкинскую лимфому, миелому и рак предстательной железы.

Дендритные клетки. Существует три типа антигенпрезентирующих клеток (АГПК), дендритные клетки (ДК), макрофаги и В-клетки. Из АГПК дендритные клетки являются наиболее эффективными индукторами противоопухолевого иммунитета. Незрелые ДК были обнаружены в моче людей с раком мочевого пузыря. Дендритные клетки также присутствуют и минимально активируются в ткани опухоли мочевого пузыря. Битти и соавт. предположили [5], что ДК обнаруживаются в моче, потому что они мигрируют туда из опухолей мочевого пузыря *ex vivo*. Фактически, незрелые и минимально активированные ДК обнаруживаются в моче и мочевом пузыре у больных раком. Одна теория предполагает, что это может быть результатом того, что опухолевые клетки ингибируют высвобождение факторов стимуляции и созревания ДК. Это приводит к ускорению развития опухоли, поскольку незрелые ДК менее способны инициировать активацию T-лимфоцитов, что приводит к анергии T-клеток. В то время как ДК использовались для лечения опухолей с помощью различных иммунотерапевтических процедур, их точная функция при раке остается недостаточно понятной.

T-лимфоциты обычно обнаруживаются в микроокружении опухоли и могут способ-

ствовать онкогенезу в мочевом пузыре [29]. В самом деле, Т-клеточные подмножества могут выполнять как опухолевые, так и супрессирующие функции при раке мочевого пузыря. Уровни подгруппы Т Н 17 повышены в опухолях мочевого пузыря по сравнению с периферической кровью. И наоборот, уровни Т-регуляторных лимфоцитов (Т-РЛ) были выше в периферической крови по сравнению с опухолями мочевого пузыря [9]. Наличие повышенных уровней Т-РЛ в опухолевой ткани также связано с плохим прогнозом. Гранулоцитарные и моноцитарные клетки, наблюдаемые при раке мочевого пузыря, экспрессируют повышенные уровни PD-1, который, как полагают, является иммуносупрессивным белком, по сравнению со здоровыми людьми. PD-1 секретируется Т-РЛ, снова указывая на их потенциальную роль в раке мочевого пузыря. Тем не менее, механизмы, лежащие в основе эффектов Т-РЛ и Т Н17 при раке мочевого пузыря еще предстоит выяснить. Фурукава и соавт. [11] показали, что IL-21 обладает противоопухолевым эффектом в клетках MBT-2. Они обнаружили, что эффект IL-21 при раке мочевого пузыря опосредуется цитотоксическими Т-лимфоцитами.

Рак мочевого пузыря разработал свой механизм, позволяющий избежать иммуноиндуцированного апоптоза. В нормальных условиях система Fas / Fas-лиганд обеспечивает запрограммированную гибель клеток в инфицированных и раковых тканях. Fas-лиганд обнаруживается главным образом на Т-лимфоцитах и клетках естественных киллеров (NK) [20].

Активация Fas посредством связывания лиганда Fas приводит к апоптозу клетки, несущей рецептор. Карциномы мочевого пузыря разработали механизм, позволяющий избежать этого иммунного ответа путем удаления Fas, эффективно избегая апоптоза. Кроме того, было показано, что у низкодифференцированных раков мочевого пузыря развивается устойчивость к индуцированным Fas-лигандом апоптотическим событиям ниже Fas. Один из возможных механизмов объяснения этого феномена связан с X-хромосомным ингибитором белка апоптоза (XIAP), который является членом семейства генов IAP. XIAP связывается с протеазами каспазы-3 и каспазы-7, эффективно блокируя индукцию апоптоза Fas. Некоторые виды рака, включая рак печени, толстой кишки и поджелудочной железы, используют сходные механизмы. Предполагается, что продукция и секреция растворимого Fas (sFas), продуцируемого всеми клеточными линиями рака мочевого пузыря, может блокировать действие Т-лимфоцитов и даже индуцировать апоптоз в иммунных клетках [2]

Закключение: Несмотря на обширные исследования рака мочевого пузыря, основные клеточные и молекулярные механизмы остаются неясными. Кроме того, роль отдельных типов клеток, цитокинов и хемокинов а также цитогенетических изменений в патогенезе рецидива рака мочевого пузыря еще предстоит выяснить. Крайне важно охарактеризовать факторы, которые в первую очередь вовлечены в начало процесса заболевания, инвазии, пролиферации и метастазирования рецидива опухоли. В то же время идентификация регуляторных медиаторов, которые подавляют дифференцировку клеток уротелия и поддерживают нормальную структуру, является ключом к разработке более эффективных и эффективных терапевтических подходов.

Использованная литература

1. Тилляшайхов М.Н., Рахимов Н.М., Хасанов Ш.Т., Особенности клинического течения мочевого пузыря у лиц молодого возраста// Доктор ахборотномаси. – Самарканд, 2019.-№2. - С.108-113
2. Amirali Salmasi, David A. Elashoff, Rong Guo, Alexander Upfill-Brown, Charles J. Rosser, Jason M. Rose, Louise C. Giffin, Louis E. Gonzalez and Karim Chamie Urinary Cytokine Profile to Predict Response to Intravesical BCG with or without HS-410 Therapy in Patients with Non-muscle-invasive Bladder Cancer// Cancer Epidemiol Biomarkers Prev June 3 2019 28 (6) 1036-1044; DOI:10.1158/1055-9965.EPI-18-0893
3. Angeline S. Andrew, Margaret R. Karagas, Florian R. Schroeck, Carmen J. Marsit, Alan R. Schned, Jason R. Pettus, David A. Armstrong and John D. Seigne MicroRNA Dysregulation and Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer Prognosis// Cancer Epidemiol Biomarkers Prev April 3 2019 28 (4) 782-788; DOI:10.1158/1055-9965.EPI-18-0884
4. Babjuk M, Burger M, Zigeuner R, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Non-muscle-invasive bladder cancer. Guidelines on Non-muscle-invasive bladder cancer (Ta, T1 and CIS). Edition presented at the EAU Annual Congress Stockholm 2017. ISBN 978-90-79754-65-6.

5. Beatty JD, Islam S, North ME, Knight SC, Ogden CW. Urine dendritic cells: a noninvasive probe for immune activity in bladder cancer? *BJU Int.* 2004;94(9):1377–1383
6. Cancer Genome Atlas Research Network Comprehensive molecular characterization of urothelial bladder carcinoma. *Nature.* 2014;507:315–22
7. da Costa José Batista, Ewan A. Gibb, Trinity J. Bivalacqua, Yang Liu, Htoo Zarni O Molecular Characterization of Neuroendocrine-like Bladder Cancer// *Clin Cancer Res* July 1 2019 25 (13) 3908-3920; DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-3558.
8. Chen M-F, Lin P-Y, Wu C-F, Chen W-C, Wu C-T. IL-6 expression regulates tumorigenicity and correlates with prognosis in bladder cancer. *PLoS One.* 2013;8(4):e61901
9. Chen T, Wang H, Zhang Z, et al. A novel cellular senescence gene, SENEX, is involved in peripheral regulatory T cells accumulation in aged urinary bladder cancer. *PLoS One.* 2014;9(2):e87774
10. Darryl T. Martin, Hongliang Shen, Jill M. Steinbach-Rankins, Xi Zhu, Katelyn K. Johnson, Jamil Syed, W. Mark Saltzman and Robert M. Glycoprotein-130 Expression Is Associated with Aggressive Bladder Cancer and Is a Potential Therapeutic Target // *Weiss Mol Cancer Ther* February 4 2019 18 (2) 413-420; DOI:10.1158/1535-7163.MCT-17-1079
11. Furukawa J, Hara I, Nagai H, Yao A, Oniki S, Fujisawa M. Interleukin-21 gene transfection into mouse bladder cancer cells results in tumor rejection through the cytotoxic T lymphocyte response. *J. Urol.* 2006;176(3):1198–1203
12. Hedegaard J, Lamy P, Nordentoft I, Algaba F, Høyer S, Ulhøi BP, et al. Comprehensive transcriptional analysis of early-stage urothelial carcinoma. *Cancer Cell.* 2016;30:27
13. Gakis G, Witjes JA, Compérat E, et al; members of the EAU Guidelines Panel on Muscle-invasive and Metastatic Bladder Cancer. Guidelines on primary urethral carcinoma. Edition presented at the EAU Annual Congress 2016 Milan. ISBN 978-90-79754-71-7.
14. Ghezraoui H, Piganeau M, Renouf B, Renaud JB, Sallmyr A, Ruis B, et al. Chromosomal translocations in human cells are generated by canonical nonhomologous end-joining. *Mol Cell.* 2014;55:829–42
15. G9a Inhibition Has Antitumor Activity in Bladder Cancer *Cancer Discov* September 3 2019 9 (9) OF6-OF6; DOI:10.1158/2159-8290.CD-RW2019-105.
16. Jokinen, M. P., & Seely, J. C. (2018). Urinary Bladder, Ureter, and Urethra. *Boorman's Pathology of the Rat*, 167–188. doi:10.1016/b978-0-12-391448-4.00012-5
17. Mitelman F. www.Mitelmansdatabase.org. 2018.
18. Mantovani A, Locati M. Tumor-associated macrophages as a paradigm of macrophage plasticity, diversity, and polarization: lessons and open questions. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2013;33(7):1478–1483
19. Mandy Berndt-Paetz, Philipp Schulze, Philipp C. Stenglein, Annett Weimann, Reduction of Muscle-Invasive Tumors by Photodynamic Therapy with Tetrahydroporphyrin-Tetratosylat in an Orthotopic Rat Bladder Cancer Model *Mol// Cancer Ther* April 1 2019 18 (4) 743-750; DOI:10.1158/1535-7163.MCT-18-1194
20. Kai-Jian Wang, Chao Wang, Targeting an Autocrine Regulatory Loop in Cancer Stem-like Cells Impairs the Progression and Chemotherapy Resistance of Bladder Cancer// *Clin Cancer Res* February 1 2019 25 (3) 1070-1086; DOI:10.1158/1078-0432.CCR-18-0586.
21. Samuel L. Washington III, John Neuhaus, Maxwell V. Meng and Sima Social Determinants of Appropriate Treatment for Muscle-Invasive Bladder Cancer P. Porten *Cancer Epidemiol Biomarkers// Prev* August 1 2019 28 (8) 1339-1344; DOI:10.1158/1055-9965.EPI-18-1280
22. Shingo Maeda, Kohei Murakami, Akiko Inoue, Tomohiro Yonezawa and Naoaki Matsuki. CCR4 Blockade Depletes Regulatory T Cells and Prolongs Survival in a Canine Model of Bladder Cancer // *Cancer Immunol Res* July 1 2019 7 (7) 1175-1187; DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0751
23. Tillyshayakhov M.N., Rahimov N.M., Tillyshayakhova R.M. Long-term results of modified surgical access to regional lymph nodes and main vessels in the treatment of renal cell carcinoma // *European science review.* – Vienna, 2018. - №5-6. - P. 204-207
24. Van der Horst G, Bos L, van der Pluijm G. Epithelial plasticity, cancer stem cells, and the tumor-supportive stroma in bladder carcinoma. *Mol. cancer Res.* 2012;10(8):995–1009
25. Williams SV, Hurst CD, Knowles MA. Oncogenic FGFR3 gene fusions in bladder cancer. *Hum Mol Genet.* 2013;22:795–803.
26. Willson C. J., Flake G. P., Sills R. C. Immunohistochemical Expression of Cyclin D1, Cytokeratin 20, and Uroplakin III in Proliferative Urinary Bladder Lesions Induced by o-Nitroanisole in Fischer 344/N Rats//*First Published August 28, 2015 Research Article Find in PubMed* <https://doi.org/10.1177/0300985815603432>
27. Yang FL, Hong K, Zhao GJ, et al. Construction of prognostic model and identification of prognostic biomarkers based on the expression of long non-coding RNA in bladder cancer via bioinformatics *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2019; 51(4):615-622
28. You JS, Jones PA. Cancer genetics and epigenetics: two sides of the same coin? *Cancer Cell.* 2012;22:9–20 Zhu Z, Shen Z, Xu C. Inflammatory pathways as promising targets to increase chemotherapy response in bladder cancer. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:1–11
29. Zhu Z, Shen Z, Xu C. Inflammatory pathways as promising targets to increase chemotherapy response in bladder cancer. *Mediators Inflamm.* 2012;2012:1–11