

线粒体核糖体蛋白12在肾透明细胞癌中的研究进展

苏桐^{1,2}

¹山东大学齐鲁医学院, 山东 济南

²济南市中心医院肾内科, 山东 济南

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月29日

摘要

肾细胞癌(renal cell carcinoma, RCC)是起源于肾小管上皮的恶性肿瘤, 占肾脏恶性肿瘤的80%~90%, 最常见的组织病理类型为透明细胞癌。线粒体核糖体蛋白12 (Mitochondrial ribosomal protein L7/L12, MRPL12)是哺乳动物中鉴定出来的第一种线粒体核糖体蛋白。近年来, 线粒体作为潜在的癌症治疗靶点受到了广泛关注。MRPL12作为调节线粒体生物合成及能量代谢的关键蛋白, 是线粒体核糖体蛋白中目前报道的唯一可以调控线粒体mtDNA转录和生物合成的蛋白。本研究就MRPL12分子对线粒体的调控作用进行讨论, 通过生信分析预测评估MRPL12与肾透明细胞癌的相关性, 有助于进一步探究MRPL12在肾透明细胞癌中的分子机制和功能。

关键词

线粒体核糖体蛋白, MRPL12, 肾透明细胞癌, 线粒体生物合成

Research Progress of MRPL12 in Clear Cell Renal Cell Carcinoma

Tong Su^{1,2}

¹Cheeloo College of Medicine, Shandong University, Jinan Shandong

²Department of Nephrology, Jinan Central Hospital, Jinan Shandong

Received: Dec. 25th, 2023; accepted: Jan. 19th, 2024; published: Jan. 29th, 2024

Abstract

Renal cell carcinoma (RCC) is a malignant tumor originating from the epithelium of renal tubules,

文章引用: 苏桐. 线粒体核糖体蛋白 12 在肾透明细胞癌中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(1): 1462-1469.

DOI: 10.12677/acm.2024.141210

accounting for 80% to 90% of renal malignancies, and the most common histopathological type is clear cell carcinoma. Mitochondrial ribosomal protein L7/L12 (MRPL12) is the first mitochondrial ribosomal protein identified in mammals. In recent years, mitochondria have received much attention as potential targets for cancer therapy. MRPL12, as a key protein regulating mitochondrial biosynthesis and energy metabolism, is the only mitochondrial ribosomal protein reported to regulate mitochondrial mtDNA transcription and biosynthesis. In this study, we provide an overview on the regulatory role of MRPL12 on mitochondria, and assess the correlation between MRPL12 and renal clear cell carcinoma by biological information analysis, which will help to further explore the molecular mechanism and function of MRPL12 in ccRCC.

Keywords

Mitochondrial Ribosomal Protein, MRPL12, ccRCC, Mitochondrial Biosynthesis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肾透明细胞癌(Clear cell renal cell carcinoma, ccRCC)是最常见且侵袭性最强的肾癌组织病理类型。我国肾癌发病率逐年上升,已成为泌尿系统常见的肿瘤疾病。肾癌的治疗手段较为单一,且患者预后较差。因此,进一步探索肾癌的病理生理机制进而寻找相应干预措施,是当前肿瘤学界共同面对的重要科学问题。

代谢异常是肿瘤的十大特征之一。有研究表明,肿瘤的生长和生存很大程度上依赖线粒体功能,包括脂质、核苷酸和氨基酸的合成、线粒体介导的凋亡以及 OXPHOS [1] [2]。肿瘤线粒体功能的异常,可能使肿瘤代谢发生改变,促进细胞增殖和肿瘤发生。因此研究肾癌呼吸链的关键调控蛋白可能会解释肾癌代谢重组的机制。近年来,MRPL12 被报道为许多疾病的致病因子,包括癌症[3] [4]。MRPL12 对线粒体的调控作用,在细胞生长[5]、肿瘤细胞增殖和迁移[3]、细胞能量代谢[6] [7]中发挥重要作用。

在本研究中,我们就 MRPL12 分子对线粒体的调控作用进行论述,通过生信分析预估 MRPL12 与肾透明细胞癌的相关性,为 MRPL12 在肾透明细胞癌中的作用提供了新的见解,同时为基础研究与临床治疗提供了新的方向。

2. 资料与方法

1) 数据采集

通过 UCSC 数据库下载癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)和基因型-组织表达(The Genotype-Tissue Expression, GTEx)的 RNA 表达和临床数据。通过 GeneCards 数据库下载 MRPL12 的基因数据。

2) 泛癌分析

下载 TCGA TAGRET GTEx (PANCAN, N = 19,131, G = 60,499)泛癌数据集,从中提取 ENSG00000262814 (MRPL12)基因在各个样本中的表达数据,进一步对每一个表达值进行 $\log_2(x + 0.001)$ 变换,剔除单个癌种中样本个数小于 3 个的癌种,最终获得了 32 个癌种的表达数据。通过 R 语言计算每个肿瘤中正常样本和肿瘤样本的表达差异,使用非配对的 Wilcoxon Tests 进行差异显著性分析。

3) 预后分析

下载已发表于《Cell》上的 TCGA 预后数据集,从 UCSC 数据库中获取 TARGET 随访数据作为补充,并剔除随访时间短于 30 天的样本,进一步的对每一个表达值进行 $\log_2(x + 0.001)$ 变换。采用 Kaplan-Meier 分析评估 MRPL12 在 TCGA 队列肾透明细胞癌患者的总生存期(Overall Survival, OS)中的影响。

4) 下载 TCGA 数据库有关肾透明细胞癌的数据,通过 R 语言分析得到 MRPL12 在 ccRCC 患者中配对样本与非配对样本的表达情况。

5) 查询 Ualcan 网站分析 MRPL12 在健康人群和 ccRCC 患者中的表达差异以及与 ccRCC 分级、分期的相关性。

6) 统计学方法

使用 R 语言 4.2.2 软件进行数据统计分析,计量资料使用平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,使用 t 检验分析组间差异。 $p < 0.05$ 被认为具有统计学意义。

3. MRPL12 概述及生物学功能

3.1. 概述

线粒体被认为是古代细菌的后代,其内有一套独立于细胞核的遗传物质——线粒体 DNA (mtDNA),这些 DNA 编码哺乳动物氧化磷酸化所必需的 13 种蛋白质[8]。线粒体核糖体在这个翻译系统中扮演着核心角色。

1967 年, O'Brien 和 Kalf 等在大鼠肝脏细胞的线粒体中发现核糖体[9] [10]。线粒体核糖体是目前已知的蛋白质含量最高的一类核糖体,为 55-60S 颗粒,由小的 28S 和大的 39S 亚基组成[11]。哺乳动物核糖体区别于细菌核糖体的一个特征是蛋白质含量增加[12]。

人类线粒体蛋白质合成机制被称为 mitoribosome。虽然线粒体的 RNA 是由线粒体 DNA 转录而来,但参与线粒体翻译系统的蛋白质却是由核基因组编码的。这些参与线粒体翻译的核糖体蛋白简称“MRP”(线粒体核糖体蛋白),后面的 L 代表大亚单位蛋白, S 代表小亚单位蛋白。它们在细胞质中合成后进入线粒体,在线粒体中组装成核糖体,参与翻译过程[13]。人线粒体核糖体蛋白(MRP)基因家族由 30 个编码线粒体核糖体小亚基的基因和 50 个编码线粒体核糖体大亚基的基因组成[12]。

线粒体核糖体蛋白 12 (Mitochondrial ribosomal protein L7/L12, MRPL12)是哺乳动物中鉴定出来的第一种线粒体核糖体蛋白,分子量 21 kDa,由 198 个氨基酸组成,是线粒体核糖体上延伸因子的初始结合位点[14]。利用 SOPMA 在线网站对 MRPL12 的基本二级结构进行分析,结果表明 MRPL12 的蛋白质二级结构主要由 α -螺旋、无规则卷曲组成(见表 1)。人类 MRPL12 蛋白由位于 17 号染色体(q25-qter)上的独特基因编码。MRPL12 基因的表达主要在转录水平上受到调控,在 G1 期中期被短暂激活,其 mRNA 表达受到生长因子的正调控[15]。

Table 1. Predictive analysis of the secondary structure of the MRPL12 protein

表 1. MRPL12 蛋白的二级结构预测分析

基因标识符	α -螺旋(%)	β -折叠(%)	无规则卷曲(%)	延伸链(%)
Gene identifier	Alpha helix (%)	Beta turn (%)	Random coil (%)	Extended strand (%)
ENSG00000262814	53.03	1.52	39.39	6.06

3.2. 生物学功能

功能上, MRPL12 通过参与线粒体蛋白的翻译、直接与 POLRMT 结合激活 mtDNA 转录、启动线粒

体生物合成和调节线粒体 OXPHOS 发挥关键作用[16] [17]。

1) MRPL12 由核基因编码，在细胞核中合成后转运到线粒体，它在横跨线粒体膜的易位过程中被切割，作为二聚体结合大核糖体亚基，参与线粒体蛋白质的合成。MRPL12 是线粒体核糖体上延伸因子的初始结合位点，这种蛋白质的突变可能会严重损害核糖体的功能，以至于线粒体蛋白质合成的产物甚至不足以维持基础代谢率。

2) MRPL12 还能够直接结合于 RNA 多聚酶 POLRMT，参与线粒体基因转录的调控[6] [17]。MRPL12 参与线粒体基因转录主要通过两种方式，一种依赖于核糖体，通过启动子依赖性和启动子非依赖性激活线粒体转录；另一种不依赖于核糖体，通过“自由池”发挥作用，促进从起始到延伸的转录过渡作用[18]。

3) MRPL12 功能受损可导致细胞生长速率降低，并与线粒体 ATP 生成减少相关[12]。MRPL12 基因的 c.542C>t 转化直接导致线粒体 OXPHOS 复合物的异常组装，并伴有整个线粒体翻译和 OXPHOS 表达及活性的缺陷[19]。基础研究发现，MRPL12 敲除后线粒体转录大幅降低，线粒体 RNA 合成急剧下降，线粒体生物合成能力严重受损[6] [17]。病例分析发现，MRPL12 基因突变病人线粒体氧化磷酸化水平明显下降，生物合成能力受损，病人表现出生长迟缓、神经系统退化和线粒体翻译缺陷等特征[19]。MRPL12 的突变缺失直接导致了线粒体 OXPHOS 电子传递链复合物 I 和 IV 的异常组装，伴随着整个线粒体翻译和 OXPHOS 的功能缺陷[6]。

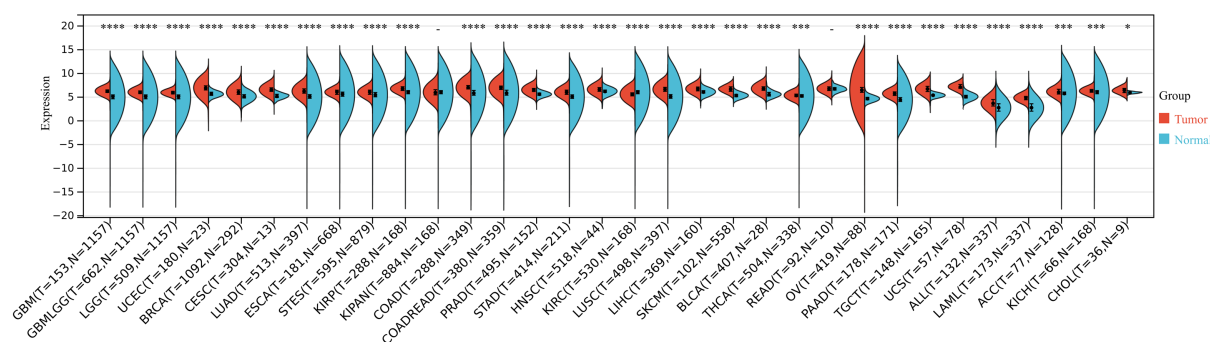
因此，MRPL12 是调节线粒体生物合成及能量代谢的关键蛋白。

4. MRPL12 与肾透明细胞癌的相关性

通过生物信息学的方法分析预估 MRPL12 与肾透明细胞癌的相关性。

4.1. MRPL12 的泛癌分析

使用 TCGA 数据库对 MRPL12 在各个样本的表达情况进行泛癌分析，结果显示，MRPL12 在肺鳞癌、肺腺癌、胃癌、肝细胞癌、结直肠癌、食管癌、胰腺癌、宫颈癌、子宫内膜癌、甲状腺癌等 29 种癌症中显著上调，在肾透明细胞癌中显著下调(见图 1)。



GBM: 多形成性胶质细胞瘤; GBMLGG: 胶质瘤; LGG: 脑低级别胶质瘤; UCEC: 子宫内膜癌; BRCA: 乳腺浸润癌; CESC: 宫颈鳞癌和腺癌; LUAD: 肺腺癌; ESCA: 食管癌; STES: 胃和食管癌; KIRP: 肾乳头状细胞瘤; KIPAN: 混合肾癌; COAD: 结肠癌; COADREAD: 结直肠癌; PRAD: 前列腺癌; STAD: 胃癌; HNSC: 头颈鳞状细胞瘤; KIRC: 肾透明细胞癌; LUSC: 肺鳞癌; LIHC: 肝细胞肝癌; SKCM: 黑色素瘤; BLCA: 膀胱尿路上皮癌; THCA: 甲状腺癌; READ: 直肠腺癌; OV: 卵巢浆液性囊腺瘤; PAAD: 胰腺癌; TGCT: 睾丸癌; UCS: 子宫癌肉瘤; ALL: 白血病; LAML: 急性髓细胞性白血病; ACC: 肾上腺皮质癌; KICH: 肾嫌色细胞瘤; CHOL: 胆管癌。

Figure 1. The difference in expression of MRPL12 in various cancers

图 1. MRPL12 在各种癌症中的表达差异

4.2. MRPL12 在肾透明细胞癌中的表达分析

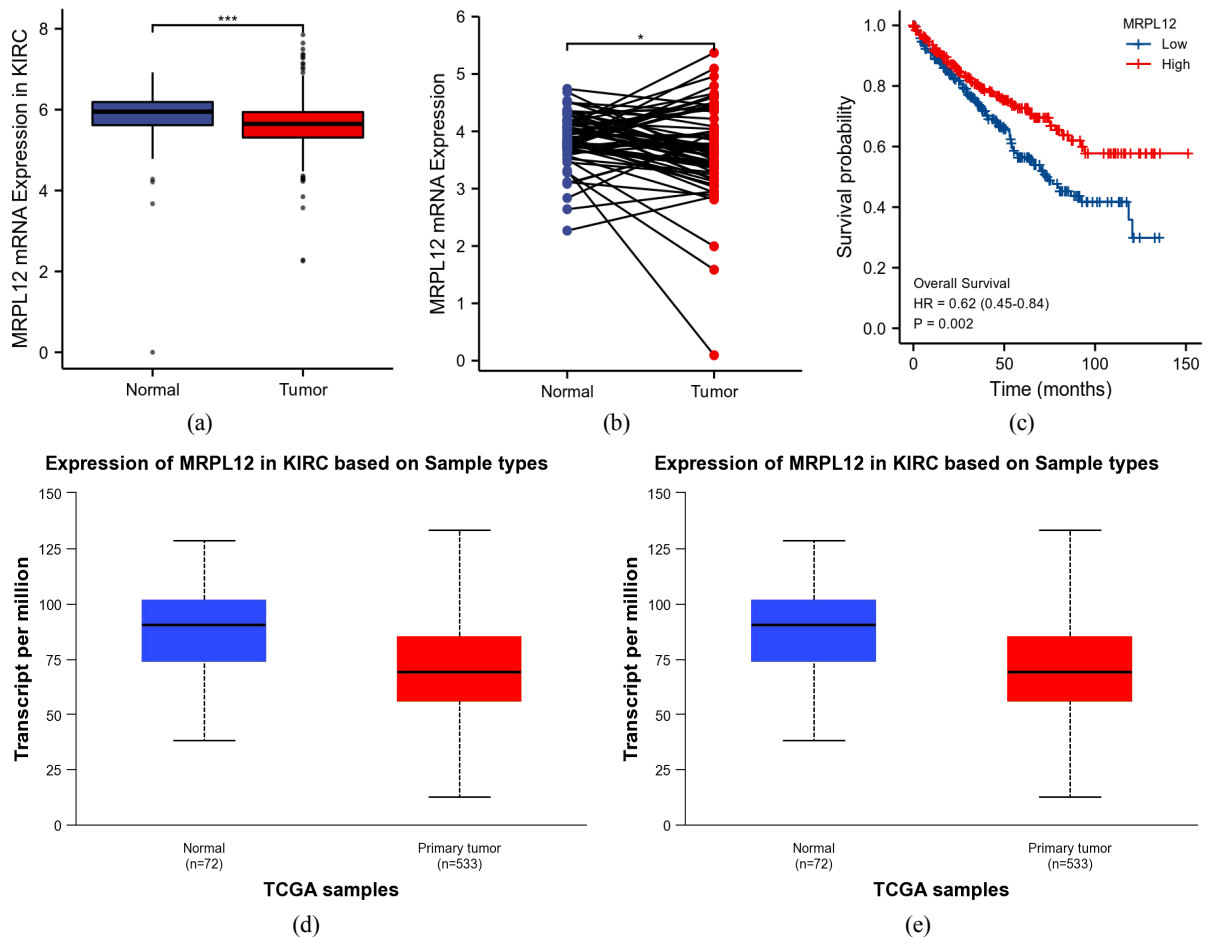
由于 MRPL12 在肾透明细胞癌中低表达与其他肿瘤存在显著差异，我们下载 TCGA 数据库有关 ccRCC 的数据，并通过 R 语言进行分析，得到 MRPL12 在 ccRCC 中配对样本与非配对样本的表达情况。结果显示，MRPL12 在非配对样本和配对样本中表达均下调(见图 2(a)，图 2(b))。通过查询 Ualcan 网站分析 MRPL12 在健康人群与 ccRCC 患者中的表达差异(Normal n = 72, Primary tumor n = 533)。结果显示，与健康人群相比，MRPL12 在 ccRCC 中表达减少(见图 2(d))。同时，我们进一步评估了 MRPL12 在 ccRCC 两种分子亚型 ccA 和 ccB 中的表达差异，结果显示 MRPL12 在两种分子亚型中表达均减少(Normal n = 72, ccA subtype n = 205, ccB subtype n = 175) (见图 2(e))。

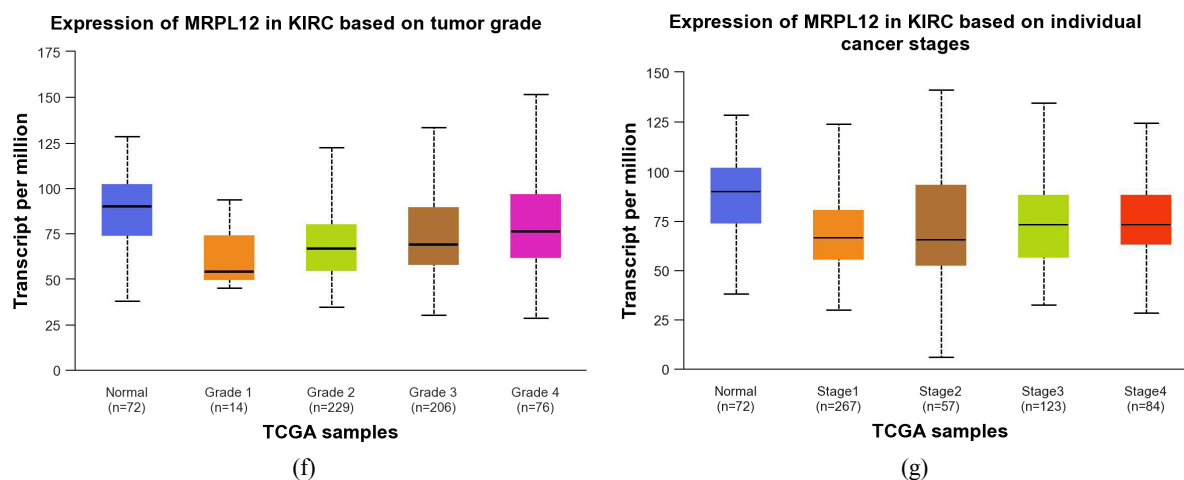
4.3. MRPL12 与肾透明细胞癌的预后分析

Kaplan-Meier OS 分析结果表明，MRPL12 为 ccRCC 患者的保护因素，低表达 MRPL12 的患者预后更差(见图 2(c))。

4.4. MRPL12 与肾透明细胞癌临床分级、分期的相关性

查询 Ualcan 网站，分析 MRPL12 在 ccRCC 分级、分期中的表达差异。结果显示，MRPL12 的表达与 ccRCC 分级、分期均存在显著相关性，说明 MRPL12 可能参与 ccRCC 的临床病程进展(见图 2(f)，图 2(g))。





* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

Figure 2. Expression and prognosis of MRPL12 in clear cell renal cell carcinoma

图 2. MRPL12 在肾透明细胞癌中的表达及预后分析

5. MRPs 家族其他成员在肿瘤中的研究进展

研究发现, MRPs 生理功能的改变与肿瘤发生发展有关。人头颈部鳞状细胞癌在进展过程中出现 OXPHOS 复合物表达改变和线粒体翻译缺陷, 与 MRPL11 的表达减少相关[20]; MRPS31 缺乏是肝癌线粒体功能障碍的重要驱动因素, MRPS31 抑制可显著促进肝癌细胞侵袭[21]。MRPL13 在乳腺癌中的高表达与较差的生存率显著相关, 是预测乳腺癌预后和免疫治疗反应的生物标志物[22]。MRPL20 的表达水平在雄激素非依赖性前列腺癌中显著下调, 可能在雄激素抵抗中起到潜在作用[23]; MRPL28 基因在胰腺肿瘤细胞中的敲除导致线粒体活性降低, 糖酵解增加, 并伴有细胞增殖减少[24]。

6. 总结与展望

线粒体是进行氧化代谢的重要部位, 近年来, 它作为癌症潜在的治疗靶点受到了广泛关注[25] [26]。许多癌症的研究发现, 控制肿瘤能量和生物合成的代谢途径发生了变化, 即所谓的代谢重编程, 肾癌是以代谢重编程为特征的肿瘤[27] [28]。MRPL12 作为调控线粒体 mtDNA 转录和生物合成的蛋白, 在启动线粒体生物合成和调节线粒体 OXPHOS 等方面发挥着重要作用。

本研究针对 MRPL12 分子对线粒体的调控作用进行讨论, 同时运用多种生物信息学的分析方法, 对 MRPL12 在肾透明细胞癌中的表达进行综合分析后得出: MRPL12 的表达量与 ccRCC 的发生发展存在相关性。

因此, 进一步研究 MRPL12 在肾透明细胞癌中的分子机制和功能将有助于探索 ccRCC 的病理生理机制, 进而寻找相应的干预措施, 靶向 MRPL12 可能会为 ccRCC 的治疗开辟一条新的途径。

参考文献

- [1] Zong, W.X., Rabinowitz, J.D. and White E. (2016) Mitochondria and Cancer. *Molecular Cell*, **61**, 667-676. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2016.02.011>
- [2] Missiroli, S., Perrone, M., Genovese, I., et al. (2020) Cancer metabolism and mitochondria: Finding novel mechanisms to fight tumours. *eBioMedicine*, **59**, Article ID: 102943. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102943>
- [3] Liu, Y., Sun, H., Li, X., et al. (2021) Identification of a Three-RNA Binding Proteins (RBPs) Signature Predicting Prognosis for Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, **11**, Article ID: 663556. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.663556>
- [4] Hu, Y., Liu, Y., Ma, C., et al. (2023) MRPL12 Acts as A Novel Prognostic Biomarker Involved in Immune Cell Infil-

- tration and Tumor Progression of Lung Adenocarcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, 2762. <https://doi.org/10.3390/ijms24032762>
- [5] Frei, C., Galloni, M., Hafen, E., *et al.* (2005) The Drosophila Mitochondrial Ribosomal Protein mRpL12 Is Required for Cyclin D/Cdk4-Driven Growth. *The EMBO Journal*, **24**, 623-634. <https://doi.org/10.1038/sj.emboj.7600523>
- [6] Surovtseva, Y.V., Shutt, T.E., Cotney, J., *et al.* (2011) Mitochondrial Ribosomal Protein L12 Selectively Associates with Human Mitochondrial RNA Polymerase to Activate Transcription. *PANS*, **108**, 17921-17926. <https://doi.org/10.1073/pnas.1108852108>
- [7] Ma, Y., Zhu, S., Lv, T., *et al.* (2020) SQSTM1/p62 Controls mtDNA Expression and Participates in Mitochondrial Energetic Adaption via MRPL12. *iScience*, **23**, Article ID: 101428. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101428>
- [8] Attardi, G. and Schatz, G. (1988) Biogenesis of Mitochondria. *Annual Review of Cell Biology*, **4**, 289-333. <https://doi.org/10.1146/annurev.cb.04.110188.001445>
- [9] O'Brien, T.W. and Kalf, G.F. (1967) Ribosomes from Rat Liver Mitochondria. I. Isolation Procedure and Contamination Studies. *Journal of Biological Chemistry*, **242**, 2172-2179. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)96032-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)96032-1)
- [10] O'Brien, T.W. and Kalf, G.F. (1967) Ribosomes from Rat Liver Mitochondria. II. Partial Characterization. *Journal of Biological Chemistry*, **242**, 2180-2185. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)96033-3](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)96033-3)
- [11] O'Brien, T.W. (1971) The General Occurrence of 55 S Ribosomes in Mammalian Liver Mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, **246**, 3409-3417. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)62239-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)62239-2)
- [12] Gopisetty, G. and Thangarajan, R. (2016) Mammalian Mitochondrial Ribosomal Small Subunit (MRPS) Genes: A Putative Role in Human Disease. *Gene*, **589**, 27-35. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.05.008>
- [13] Kenmochi, N., Suzuki, T., Uechi, T., *et al.* (2001) The Human Mitochondrial Ribosomal Protein Genes: Mapping of 54 Genes to the Chromosomes and Implications for Human Disorders. *Genomics*, **77**, 65-70. <https://doi.org/10.1006/geno.2001.6622>
- [14] Marty, L. and Fort, P. (1996) A Delayed-Early Response Nuclear Gene Encoding MRPL12, the Mitochondrial Homologue to the Bacterial Translational Regulator L7/L12 Protein. *Journal of Biological Chemistry*, **271**, 11468-11476. <https://doi.org/10.1074/jbc.271.19.11468>
- [15] Marty, L., Taviaux, S. and Fort, P. (1997) Expression and Human Chromosomal Localization to 17q25 of the Growth-Regulated Gene Encoding the Mitochondrial Ribosomal Protein MRPL12. *Genomics*, **41**, 453-457. <https://doi.org/10.1006/geno.1997.4691>
- [16] Kühn, I., Miranda, M., Posse, V., *et al.* (2016) POLRMT Regulates the Switch between Replication Primer Formation and Gene Expression of Mammalian mtDNA. *Science Advances*, **2**, e1600963. <https://doi.org/10.1126/sciadv.1600963>
- [17] Nouws, J., Goswami, A.V., Bestwick, M., *et al.* (2016) Mitochondrial Ribosomal Protein L12 Is Required for POLRMT Stability and Exists as Two Forms Generated by Alternative Proteolysis during Import. *Journal of Biological Chemistry*, **291**, 989-997. <https://doi.org/10.1074/jbc.M115.689299>
- [18] Halenova, T., Savchuk, O., Ostapchenko, L., *et al.* (2017) P62 Plasmid Can Alleviate Diet-Induced Obesity and Metabolic Dysfunctions. *Oncotarget*, **8**, 56030-56040. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.19840>
- [19] Serre, V., Rozanska, A., Beinat, M., *et al.* (2013) Mutations in Mitochondrial Ribosomal Protein MRPL12 Leads to Growth Retardation, Neurological Deterioration and Mitochondrial Translation Deficiency. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Molecular Basis of Disease*, **1832**, 1304-1312. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.04.014>
- [20] Koc, E.C., Haciosmanoglu, E., Claudio, P.P., *et al.* (2015) Impaired Mitochondrial Protein Synthesis in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Mitochondrion*, **24**, 113-121. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2015.07.123>
- [21] Min, S., Lee, Y.K., Hong, J., *et al.* (2021) MRPS31 Loss Is a Key Driver of Mitochondrial Deregulation and Hepatocellular Carcinoma Aggressiveness. *Cell Death & Disease*, **12**, Article No. 1076. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04370-8>
- [22] Ye, H. and Zhang, N. (2021) Identification of the Upregulation of MRPL13 as a Novel Prognostic Marker Associated with Overall Survival Time and Immunotherapy Response in Breast Cancer. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2021**, Article ID: 1498924. <https://doi.org/10.1155/2021/1498924>
- [23] Best, C.J., Gillespie, J.W., Yi, Y., *et al.* (2005) Molecular Alterations in Primary Prostate Cancer after Androgen Ablation Therapy. *Clinical Cancer Research*, **11**, 6823-6834. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0585>
- [24] Chen, Y., Cairns, R., Papandreou, I., *et al.* (2009) Oxygen Consumption Can Regulate the Growth of Tumors, a New Perspective on the Warburg Effect. *PLOS ONE*, **4**, e7033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007033>
- [25] Vasan, K., Werner, M. and Chandel, N.S. (2020) Mitochondrial Metabolism as a Target for Cancer Therapy. *Cell Metabolism*, **32**, 341-352. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.06.019>
- [26] Sainero-Alcolado, L., Liaño-Pons, J., Ruiz-Pérez, M.V., *et al.* (2022) Targeting Mitochondrial Metabolism for Precision Medicine in Cancer. *Cell Death & Differentiation*, **29**, 1304-1317. <https://doi.org/10.1038/s41418-022-01022-y>

-
- [27] Wettersten, H.I., Aboud, O.A., Lara Jr., P.N., *et al.* (2017) Metabolic Reprogramming in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 410-419. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.59>
- [28] Chakraborty, S., Balan, M., Sabarwal, A., *et al.* (2021) Metabolic Reprogramming in Renal Cancer: Events of a Metabolic Disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)—Reviews on Cancer*, **1876**, Article ID: 188559. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2021.188559>