

## · 综述 ·

## 肾母细胞瘤胚胎学起源的研究进展

覃善璐 董焱然

国家儿童医学中心 复旦大学附属儿科医院肿瘤外科 上海市出生缺陷重点实验室, 上海 201100

通信作者: 董焱然, Email: kuiran@fudan.edu.cn



全文二维码

**【摘要】** 肾母细胞瘤(Wilms tumor, WT)是最常见的儿童肾脏恶性肿瘤,以伴有多种先天性异常综合征为特征。胚胎期肾脏至少拥有3种谱系特异性祖细胞,通常祖细胞在人类出生前已消失,但在WT中依然存在,并有病理学研究发现胚胎残余肾组织(即肾源性残余),因此普遍认为WT是一种胚胎性肿瘤,可以重现肾脏的组织学生长模式。肿瘤干细胞作为一种具有高度分化潜能的肿瘤细胞,亦被认为与WT的发生发展密切相关。WT的主要治疗方法是手术联合化疗,早期WT患儿5年生存率大于90%,但仍有部分患者死于肿瘤转移和复发。了解发育中肾脏的形成与调节,探索WT的胚胎干细胞起源,将有利于根据疾病发生发展采取相应治疗策略和判断疾病预后。

**【关键词】** 肾母细胞瘤; 非编码RNA; 甲基化; 外科手术; 儿童

**基金项目:** 唐仲英基金会项目(ZSBK0070)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202207041-018

## Research advances in embryological origin of Wilms tumor

Qin Shanlu, Dong Kuiran

National Children's Medical Center, Department of Oncological Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai Key Laboratory of Birth Defects, Shanghai 201100, China

Corresponding author: Dong Kuiran, Email: kuiran@fudan.edu.cn

**【Abstract】** Characterized by multiple congenital anomalies, nephroblastoma (Wilms tumor, WT) is the most common renal malignancy in children. Embryonic kidney has at least three lineage-specific progenitor cells. Usually lost before birth, these cells with nephrogenic residue persist in WT. Therefore WT is an embryonic tumor reproducing the histological growth pattern of kidney. As one kind of tumor cells with high differentiation potential, tumor stem cells are also closely correlated with the occurrence and development of WT. Thanks to mainstay surgery plus chemotherapy, 5-year survival rate of early stage WT has surpassed 90%. However, some patients still die from tumor metastasis and recurrence. Therefore a thorough understanding the formation and regulation of developing kidney and in-depth exploring the origin of embryonic precursors of WT may provide novel therapeutic strategies for managing WT.

**【Key words】** Wilms Tumor; Non-coding RNA; Methylation; Surgical Procedures, Operative; Child

**Fund program:** Project of Tang Zhongying Foundation(ZSBK0070)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202207041-000

肾母细胞瘤(Wilms tumor, WT)是儿童最常见的肾脏恶性肿瘤,其发病率在儿童恶性肿瘤中排名第四,多见于5岁以下的小儿。随着手术技术与药物的发展创新,早期WT患儿通过手术联合化疗,5年生存率已超过90%<sup>[1-2]</sup>。然而仍有部分患儿死于肿瘤转移和复发,对化疗药物不敏感或预后不良的弥漫间变型患儿,往往预后较差<sup>[3]</sup>。对于WT的病因,主流观点认为与胚胎祖细胞发育异常相关<sup>[4]</sup>。哺乳动物泌尿生殖系统来自发育中胚胎的中胚层,胚胎肾脏拥有至少3种谱系特异性祖细胞,它们产生肾单位、输尿管和集合管

系统,以及系膜细胞和基质结缔组织<sup>[5]</sup>。通常这些胚胎祖细胞在人类出生前会消失,但在WT患儿中依然存在,因而普遍认为WT是一种胚胎性肿瘤,可重现肾脏的发育过程。肾源性残余(nephrogenic rests, NRs)是残留在成熟肾脏中的胚胎肾细胞簇,是后肾胚芽未完全分化为成熟肾实质的结果,通常被认为是WT的前体病变。虽然NRs被认为是良性的,可自发消退或在化疗下消退,但其发展为WT的风险极高<sup>[6]</sup>。近年来,肿瘤干细胞理论为肿瘤研究和临床诊疗带来了新的突破,其与WT的胚胎学起源亦有较大关联<sup>[7]</sup>。明确

WT 的胚胎学起源,探索正常肾祖细胞转化为肾母细胞瘤细胞的病因和调控通路,或许能预测疾病预后,判断肿瘤对治疗的敏感性,从而根据危险程度分层,为患者选择最佳的治疗策略。本文就 NRs、肾胚胎祖细胞、肿瘤干细胞等与 WT 相关的胚胎学研究进行综述。

### 一、NRs

正常肾脏在发育过程中,胎儿肾最终由输尿管芽(形成集合管)和胚芽(形成基质,并通过间质到上皮的过渡,形成近端小管结构、肾小球、近端和远端肾小管以及 Henle 环)分化形成<sup>[8]</sup>。胚芽通常在妊娠第 36 周时消失,但在出生时,约 1% 的婴儿肾脏内仍然保留残余胚芽,Beckwith 将其定义为“异常存活的肾源性细胞残留”,可被诱导形成 WT<sup>[6]</sup>。根据所处位置不同,这些胚胎性残余组织可分为两种类型:叶周肾源性剩余(perilobar nephrogenic rests, PLNR)和叶内肾源性剩余(intralobar nephrogenic rests, ILNR)。ILNR 通常残留在肾实质深处,处于发育早期,因此起源于此类型的肿瘤表现出更广泛的间质分化特征,即以间质为主的组织学类型,含有异源成分(横纹肌母细胞、软骨、脂肪组织和骨)。相反,PLNR 仅局限在肾叶周围和 Bertin 柱的边缘,处于发育晚期,倾向于表现出肾源性分化特征,即以肾上皮细胞为主的组织学类型<sup>[9]</sup>。Young 等<sup>[10]</sup>在 1 例 WT 患儿病理中发现了叶周 PLNR,与 WT 一样,有类似胚胎肾的输尿管芽或原始囊泡,从而支持 NRs 为 WT 病变前体。但有学者认为 NRs 经历了肿瘤性变化才转变为 WT,且这种转变仅发生在不到 1% 的幼儿身上<sup>[11]</sup>。Vujančić 等<sup>[12]</sup>对从国际儿科肿瘤学会(International Society for Pediatric Oncology, SIOP)中获得的 WT 患儿病理数据进行系统分析,发现在约 40% 的单侧 WT 患儿中存在 NRs;25% 的患儿仅有 PLNR,9% 的患儿仅有 ILNR,5% 的患儿同时含有 PLNR 和 ILNR,1% 的患儿为肾母细胞瘤病;而对于双侧 WT,达 93% 的患儿存在 NRs。

区分 PLNR 和 ILNR 很重要,因为二者的综合征关联和恶性转化风险不同。ILNR 与染色体 11p13 上 *WT1* 的结构性突变或缺失、Denys-Drash 综合征(肾母细胞瘤、假两性畸形、肾小球肾病、肾功能衰竭)和 WAGR 综合征(Wilms' tumor, aniridia, genitourinary anomalies, and a range of developmental delays, WAGR)有关。PLNR 则与偏侧肥大、过度生长综合征有关,如 Beckwith-Wiedemann 综合征,且这些综合征有很高比例的染色体 11p 单亲二体或 11p15 的基因印记丢失,包括 11p15.5 的端粒印记结构域和着丝粒印记结构域(*LIT1*, *KvLQTI* 基因的反转录)。此外,Denys-Drash 和 WAGR 综合征发生 WT 的风险分别约为 30% 和 95%,而患有半身肥大或 BWS 的儿童仅约 5%<sup>[9]</sup>。

研究发现,WT 与 NRs 在影像学表现上有所不同:CT 表现上 PLNR 密度更均一,而 ILNR 和 WT 密度较为混杂,且 WT 还有一层假包膜将病灶与邻近肾脏分离。Sandberg 等<sup>[13]</sup>对 52 例 WT 患儿进行统计发现,对于 5 岁以下儿童和长径 5 cm 以下的病变,当肾肿块呈球形、外生性,且最大长径大于 1.75 cm 时,诊断 WT 应优于 NRs。但有文献表明影

像学上仍存在将近 25% 的误诊率,因此关于 NRs 与 WT 在影像学上的精确鉴别,还需要不断深入研究<sup>[14]</sup>。

### 二、输尿管芽

在肾脏中,输尿管芽尖端通过与上覆的肾单位祖细胞群进行互动,指导发育的进行,使祖细胞依次分化,产生肾单位与输尿管上皮<sup>[15]</sup>。Stupar<sup>[16]</sup>、Sarkany 等<sup>[17-18]</sup>通过免疫组化(*ROBO1*, *SLIT2*, *RET* 等基因)证实 WT 及 NRs 中均存在输尿管芽样结构,因此认为 WT 的病因除了包括发育停滞的肾胚胎细胞外,还应包括输尿管芽及其衍生物的作用。Fukuzawa 等<sup>[19]</sup>亦在 55 个 WT 病理切片中发现了输尿管芽样结构和后肾间质(metanephric mesenchyme, MM),周围有类似于早期肾小球上皮、近端和远端小管结构的存在,故 WT 可能起源于异常分化的输尿管芽和 MM。Young 等<sup>[10]</sup>用 scRNA-seq 对 124 例 WT 进行大量转录组研究,发现在 WT 中有正常胎儿组织的原始囊泡和输尿管芽的表达。Sarlos 等<sup>[20]</sup>发现 KRT17 表达仅限于胎儿肾脏中的输尿管芽结构,可以用作检测输尿管芽的标志物<sup>[20]</sup>。

输尿管芽的分化需要丝裂原活化蛋白激酶/细胞外调节蛋白激酶(the mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK)信号<sup>[21]</sup>、胶质细胞源神经营养因子(glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF)信号等通路驱动,以及正常有丝分裂的进行、细胞骨架的支撑。其中某一过程受到干扰,都有可能导致输尿管芽分化异常,进而诱导成为 WT,进一步研究输尿管芽的调控通路将有助于解释其与 WT 的关系<sup>[22-23]</sup>。

### 三、肾基质祖细胞

出生后肾脏上皮的特性和最终功能受到基质祖细胞的严格把控,但不同间质成分在肾脏形态发生中的作用尚不清楚。Kobayashi 等<sup>[24]</sup>对小鼠肾脏发育的研究表明,*Foxd1* + 基质细胞是多能祖细胞群,产生皮质和髓质的间质细胞、系膜细胞和肾周细胞,也验证了 *Foxd1* + 基质祖细胞和 *Six2* + 肾单位祖细胞在时间和空间上协调细胞分化。且越来越多的证据表明,肾单位祖细胞维持和分化之间的平衡是由来自肾基质发出的信号调节的,因而认为肾基质祖细胞发育的异常可能与 WT 的发生相关联<sup>[25]</sup>。但也有研究显示,基质祖细胞的致癌性较低,含有间质成分的 WT 可能来源于间充质<sup>[26]</sup>。

Wnt/ $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)信号通路调节肾脏发育的多个方面,包括肾单位祖细胞更新、间充质到上皮过渡、输尿管芽祖细胞更新和间质分化<sup>[27]</sup>。在约 15% 的 WT 患者中,编码  $\beta$ -连环蛋白的 *CTNNB1* 基因发生突变<sup>[28]</sup>。Drake 等<sup>[29]</sup>研究发现,基质祖细胞群中携带  $\beta$ -连环蛋白基因激活突变的小鼠肾脏,类似于 WT 的组织学形态。将其转录组与 WT 进行比较,亦有共同表达类型。此外,WT1 在基质中调控着 GDNF/RET 信号,从而确保输尿管芽正常分支。WT1 的丢失会引起基质细胞减少增殖,并延迟和改变了分支形态发生,导致集合管的结构变异,进而诱发 WT 的发生发展<sup>[30]</sup>。Langner 等<sup>[31]</sup>通过敲除小鼠基质细胞的中心体复制基因 *Cep120* 后发现肾脏发育缺陷及纤维化形成,提示基质发育异

常将导致肾脏结构畸形。肾基质祖细胞的分化还依赖于 Notch 信号通路,进一步研究 Wnt/ $\beta$ -catenin 等信号通路的调控及基质祖细胞发育相关的基因,可能有助于揭示 WT 的发病机制及提供治疗靶点。

#### 四、肾单位祖细胞

最初的后肾间充质含有肾单位祖细胞(nephron progenitor cell, NPC)群,这种祖细胞群也被称为“帽状间充质”(cap mesenchyme, CM)。输尿管芽的生长正是由上皮树顶端的祖细胞与其间质“帽”之间相互作用驱动的,两者相互作用是肾单位数量产生的关键驱动因素。一旦祖细胞的调控失衡,就有可能导致肿瘤的发生。Kobayashi 等<sup>[24]</sup>证明, *Six2* + 帽状间充质是一个多能自我更新的肾单位祖细胞群。Self 等<sup>[32]</sup>验证了 *Six2* 的缺失会导致这些祖细胞的迅速衰竭和异位上皮化,而 CM 的间充质-上皮转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是肾单位形成的关键。*Pax2* 在肾单位祖细胞和基质祖细胞之间形成了一个边界, *PRC2* 抑制基质的某些特性,而 *Six2*、*CITED1* 和 *Q177R* 促进肾单位上皮细胞分化。

Ozdemir 等<sup>[33]</sup>研究表明, *WT1* 在整个肾脏发育过程中持续表达,能以细胞依赖的双向方式控制 *WNT4* 基因座的组蛋白修饰,从而控制肾单位祖细胞群。此外, *MYCN* 在肾脏中与 *WT1* 共表达,尤其在肾单位祖细胞中表达水平较高,当 *WT1* 的 DNA 结合域发生突变时,如通过增加表达、增加拷贝数、获得功能等位基因来激活 *MYCN* 过表达,导致肾单位祖细胞增殖加快,从而诱发肿瘤生成。肾单位祖细胞的维持依赖于经典的信号通路活动,如 Wnt/ $\beta$ -catenin、胰岛素样生长因子 2 (insulin-like growth factor 2, IGF2) 和雷帕霉素靶蛋白 (mechanistic target of rapamycin, mTOR) 诱导的信号通路,肾单位祖细胞控制紊乱为肾母细胞瘤起源提供了一个发病机制,参与肾单位祖细胞控制过程的基因将成为肾母细胞瘤发生的有力候选基因。Hohenstein 等<sup>[34]</sup>总结的相关基因包括 *Eya1*、*Six2*、*Wnt4*、*Yap/Taz* 等,他们的相互作用关系图有助于更加全面理解肾母细胞瘤和肾单位祖细胞的关系。Gadd 等<sup>[35]</sup>统计了队列中 *Six1*、*MYCN* 等基因与 WT 复发的关系。

#### 五、肿瘤干细胞

肿瘤干细胞是肿瘤组织中具有干细胞特征的细胞亚群,可以无限更新并分化,呈现异质性,为当前肿瘤学研究的前沿和热点。由于肾母细胞瘤干细胞特征性 *NCAM1*、*ALDH1*、*Six1*、*Six2*、*CITED1* 群体的发现, Shukrun 等<sup>[25]</sup>通过人 WT 异种移植创建了纯胚状体 WT 的体内模型,证明 WT 肿瘤干细胞是稳定的上皮祖细胞,从而加快了 PDX 模型的建立,可用于药物疗效评估与耐药检测。

靶向信号转导和转录激活因子家族(signal transducers and activators of transcription, STAT)信号通路治疗已成为肿瘤治疗的重点,抑制 STAT 信号通路,可以减少肿瘤干细胞的增殖和侵袭,促进细胞凋亡,达到治疗肿瘤的目的。CD133 + 细胞是一个著名的肿瘤干细胞亚群,其在肿瘤细胞中的比例为 1%~10%,常用于筛选和鉴定多种肿瘤干细胞。Liu 等<sup>[36]</sup>研究表明,STAT3 在 WT 肿瘤干细胞中过度表达,增加

了 WT 的侵袭性,而用 STAT3 抑制剂 stattic 治疗 CD133 + 的肿瘤细胞,可以在 PDX 模型中抑制肿瘤的形成和进展。

转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor-beta, TGF- $\beta$ ) 家族也参与调控肿瘤干细胞,能与其他信号通路相互作用控制干细胞自我更新、分化等。Shi 等<sup>[37]</sup>通过 60 个 WT 患者的样本验证了 TGF- $\beta$ /Smad 信号通路参与 WT 的发生发展,阻断其受体可以抑制 WT 的生长、增殖和侵袭,为治疗 WT 提供了一种新的策略。但由于 WT 的异质性,不同亚群可能具有不同的起源发育阶段,也可能具有不同的癌症干细胞,因而 WT 与肿瘤干细胞相关的发病机制仍需进一步研究。

#### 六、展望

目前主流观点认为 WT 起源于胚胎前体细胞,为了充分了解 WT 的胚胎学起源,阐述其和正常肾脏胚胎发育阶段的关系与发病机制,还需要进行大量实验,如体内实验、体外实验、类器官学建模和 scRNA-seq 技术鉴定。对于复发、转移及间变型的 WT 患儿,其预后和生活质量常较差,因此早期对 *WT1*、*CTNBN1*、*MYCN* 等基因、1p、16q 等染色体缺失进行筛查,可为临床诊疗提供参考依据。胚胎学研究或许能为孕早期早期发现、早期干预 WT 提供信息。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] Nakata K, Colombet M, Stiller CA, et al. Incidence of childhood renal tumours: an international population-based study [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(12): 3313-3327. DOI: 10. 1002/ijc. 33147.
- [2] 洪博, 董瑞. 肾母细胞瘤治疗研究进展 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(6): 569-575. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 06. 012.
- [3] Hong B, Dong R. Recent advances in the treatment of Wilms tumor [J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20(6): 569-575. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 06. 012.
- [4] Mullen EA, Chi YY, Hibbits E, et al. Impact of surveillance imaging modality on survival after recurrence in patients with favorable-histology Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(34): JCO1800076. DOI: 10. 1200/JCO. 18. 00076.
- [5] Coorens THH, Treger TD, Al-Saadi R, et al. Embryonal precursors of Wilms tumor [J]. *Science*, 2019, 366(6470): 1247-1251. DOI: 10. 1126/science. aax1323.
- [6] Islam M, Nishinakamura R. How to rebuild the kidney: recent advances in kidney organoids [J]. *J Biochem*, 2019, 166(1): 7-12. DOI: 10. 1093/jb/mvz021.
- [7] Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor [J]. *Pediatr Pathol*, 1990, 10(1/2): 1-36. DOI: 10. 3109/15513819009067094.
- [8] Petrosyan A, Villani V, Aguiari P, et al. Identification and characterization of the Wilms tumor cancer stem cell [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2023, 10(20): e2206787. DOI: 10. 1002/adv. 20206787.
- [9] Rivera MN, Haber DA. Wilms' tumour: connecting tumorigenesis and organ development in the kidney [J]. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5(9): 699-712. DOI: 10. 1038/nrc1696.
- [9] Fukuzawa R, Reeve AE. Molecular pathology and epidemiology of



- nephrogenic rests and Wilms tumors[J]. J Pediatr Hematol Oncol, 2007, 29 (9): 589-594. DOI: 10. 1097/01. mph. 0000212981. 67114. ec.
- [10] Young MD, Mitchell TJ, Vieira Braga FA, et al. Single-cell transcriptomes from human kidneys reveal the cellular identity of renal tumors[J]. Science, 2018, 361 (6402): 594-599. DOI: 10. 1126/science. aat1699.
- [11] Lonergan GJ, Martínez-León MI, Agrons GA, et al. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and associated lesions of the kidney[J]. Radiographics, 1998, 18 (4): 947-968. DOI: 10. 1148/radiographics. 18. 4. 9672980.
- [12] Vujančić GM, Apps JR, Moroz V, et al. Nephrogenic rests in Wilms tumors treated with preoperative chemotherapy: The UK SIOP Wilms Tumor 2001 Trial experience[J]. Pediatr Blood Cancer, 2017, 64 (11): 26547. DOI: 10. 1002/pbc. 26547.
- [13] Sandberg JK, Chi YY, Smith EA, et al. Imaging characteristics of nephrogenic rests versus small Wilms tumors: a report from the Children's Oncology Group study AREN03B2[J]. AJR Am J Roentgenol, 2020, 214 (5): 987-994. DOI: 10. 2214/AJR. 19. 22301.
- [14] Dzhuma K, Ducou Le Pointe H, Coulomb A, et al. Wilms tumors and their precursors: radiological diagnosis versus histology[J]. Pediatr Blood Cancer, 2020, 67 (9): e28414. DOI: 10. 1002/pbc. 28414.
- [15] Short KM, Smyth IM. Branching morphogenesis as a driver of renal development[J]. Anat Rec (Hoboken), 2020, 303 (10): 2578-2587. DOI: 10. 1002/ar. 24486.
- [16] Stupar Z, Chi S, Veszpremi B, et al. Wilms' tumor may also develop from impaired differentiation of the ureteric bud[J]. Histopathology, 2007, 51 (2): 265-268. DOI: 10. 1111/j. 1365-2559. 2007. 02741. x.
- [17] Sarkany B, Kovacs G, Banyai D. Ureteric bud-derivatives in Wilms tumor and nephrogenic rest[J]. In Vivo, 2021, 35 (4): 2159-2162. DOI: 10. 21873/in vivo. 12486.
- [18] Sarkany B, Kuthi L, Kovacs G. Novel concept of Wilms' tumor development: involvement of pluripotential cells of ureteric bud[J]. Hum Pathol, 2023, 138: 34-40. DOI: 10. 1016/j. humpath. 2023. 05. 004.
- [19] Fukuzawa R, Anaka MR, Morison IM, et al. The developmental programme for genesis of the entire kidney is recapitulated in Wilms tumour[J]. PLoS One, 2017, 12 (10): e0186333. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0186333.
- [20] Sarlos DP, Yusenko MV, Peterfi L, et al. Dual role of KRT17: development of papillary renal cell tumor and progression of conventional renal cell carcinoma[J]. J Cancer, 2019, 10 (21): 5124-5129. DOI: 10. 7150/jca. 32579.
- [21] Ihermann-Hella A, Lume M, Miinalainen IJ, et al. Mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway regulates branching by remodeling epithelial cell adhesion[J]. PLoS Genet, 2014, 10 (3): e1004193. DOI: 10. 1371/journal. pgen. 1004193.
- [22] Tee JB, Choi Y, Shah MM, et al. Protein kinase A regulates GDNF/RET-dependent but not GDNF/Ret-independent ureteric bud outgrowth from the Wolffian duct[J]. Dev Biol, 2010, 347 (2): 337-347. DOI: 10. 1016/j. ydbio. 2010. 08. 029.
- [23] Packard A, Georgas K, Michos O, et al. Luminal mitosis drives epithelial cell dispersal within the branching ureteric bud[J]. Dev Cell, 2013, 27 (3): 319-330. DOI: 10. 1016/j. devcel. 2013. 09. 001.
- [24] Kobayashi A, Mugford JW, Krautzbeger AM, et al. Identification of a multipotent self-renewing stromal progenitor population during mammalian kidney organogenesis[J]. Stem Cell Reports, 2014, 3 (4): 650-662. DOI: 10. 1016/j. stemcr. 2014. 08. 008.
- [25] Shukrun R, Pode-Shakked N, Pleniceanu O, et al. Wilms' tumor blastemal stem cells dedifferentiate to propagate the tumor bulk[J]. Stem Cell Reports, 2014, 3 (1): 24-33. DOI: 10. 1016/j. stemcr. 2014. 05. 013.
- [26] Huang L, Mokkapat S, Hu QH, et al. Nephron progenitor but not stromal progenitor cells give rise to Wilms tumors in mouse models with  $\beta$ -catenin activation or Wt1 ablation and Igf2 upregulation[J]. Neoplasia, 2016, 18 (2): 71-81. DOI: 10. 1016/j. neo. 2015. 12. 001.
- [27] Wang YP, Zhou CJ, Liu YH. Wnt signaling in kidney development and disease[J]. Prog Mol Biol Transl Sci, 2018, 153: 181-207. DOI: 10. 1016/bs. pmbts. 2017. 11. 019.
- [28] Maiti S, Alam R, Amos CI, et al. Frequent association of beta-catenin and Wt1 mutations in Wilms tumors[J]. Cancer Res, 2000, 60 (22): 6288-6292.
- [29] Drake KA, Chaney CP, Das A, et al. Stromal  $\beta$ -catenin activation impacts nephron progenitor differentiation in the developing kidney and may contribute to Wilms tumor[J]. Development, 2020, 147 (21): dev189597. DOI: 10. 1242/dev. 189597.
- [30] Weiss AC, Rivera-Reyes R, Englert C, et al. Expansion of the renal capsular stroma, ureteric bud branching defects and cryptorchidism in mice with Wilms tumor 1 gene deletion in the stromal compartment of the developing kidney[J]. J Pathol, 2020, 252 (3): 290-303. DOI: 10. 1002/path. 5518.
- [31] Langner E, Cheng T, Kefaloyianni E, et al. Cep120 is essential for kidney stromal progenitor cell growth and differentiation[J]. EMBO Rep, 2024, 25 (1): 428-454. DOI: 10. 1038/s44319-023-00019-z.
- [32] Self M, Lagutin OV, Bowling B, et al. Six2 is required for suppression of nephrogenesis and progenitor renewal in the developing kidney[J]. EMBO J, 2006, 25 (21): 5214-5228. DOI: 10. 1038/sj. emboj. 7601381.
- [33] Ozdemir DD, Hohenstein P. Wt1 in the kidney-a tale in mouse models[J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29 (4): 687-693. DOI: 10. 1007/s00467-013-2673-7.
- [34] Hohenstein P, Pritchard-Jones K, Charlton J. The yin and yang of kidney development and Wilms' tumors[J]. Genes Dev, 2015, 29 (5): 467-482. DOI: 10. 1101/gad. 256396. 114.
- [35] Gadd S, Huff V, Skol AD, et al. Genetic changes associated with relapse in favorable histology Wilms tumor: a Children's Oncology Group AREN03B2 study[J]. Cell Rep Med, 2022, 3 (6): 100644. DOI: 10. 1016/j. xcrm. 2022. 100644.
- [36] Liu YM, Gao XX, Wang S, et al. Cancer stem cells are regulated by STAT3 signalling in Wilms tumour[J]. J Cancer, 2018, 9 (8): 1486-1499. DOI: 10. 7150/jca. 23277.
- [37] Shi QL, Wu H, Li YL, et al. Inhibition of Wilms' tumor proliferation and invasion by blocking TGF- $\beta$  receptor I in the TGF- $\beta$ /Smad signaling pathway[J]. Biomed Res Int, 2020, 2020: 8039840. DOI: 10. 1155/2020/8039840.

(收稿日期: 2022-07-24)

**本文引用格式:** 覃善璐, 董焄然. 肾母细胞瘤胚胎学起源的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23 (7): 697-700. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202207041-018.

**Citing this article as:** Qin SL, Dong KR. Research advances in embryological origin of Wilms tumor[J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23 (7): 697-700. DOI: 10. 3760/cma. j. cn101785-202207041-018.