

proteinu (pVHL), je vyvolání aktivace této dráhy. Zvýšená aktivita HIF- α vede k up-regulaci genů, které jsou zapojeny do řady aspektů progresu karcinomu, včetně metabolické adaptace, rezistence k apoptóze a zejména angiogenezi. Mezi rozdílnými identifikovanými podjednotkami HIF- α , jsou HIF-1 α a HIF-2 α známé jako široce exprimované u primárních karcinomů v kontrastu s jejich nízkou expresí ve většině normálních tkání (10, 11).

Růstové faktory indukují syntézu proteinů HIF-1 α a HIF-2 α , což probíhá nezávisle na tenzi kyslíku regulačními mechanismy, které zahrnují mitogen-aktivované proteinové kinázy a fosfatidylinositol 3-kinázové/Akt signální dráhy. Navíc, ztráta nebo inaktivace tumor supresorového VHL v buňkách renálního karcinomu vede k vysoké hladině bazálního HIF-1 α a HIF-2 α a může vést k angiogennímu renálnímu karcinomu a hemangioblastomům (11, 12).

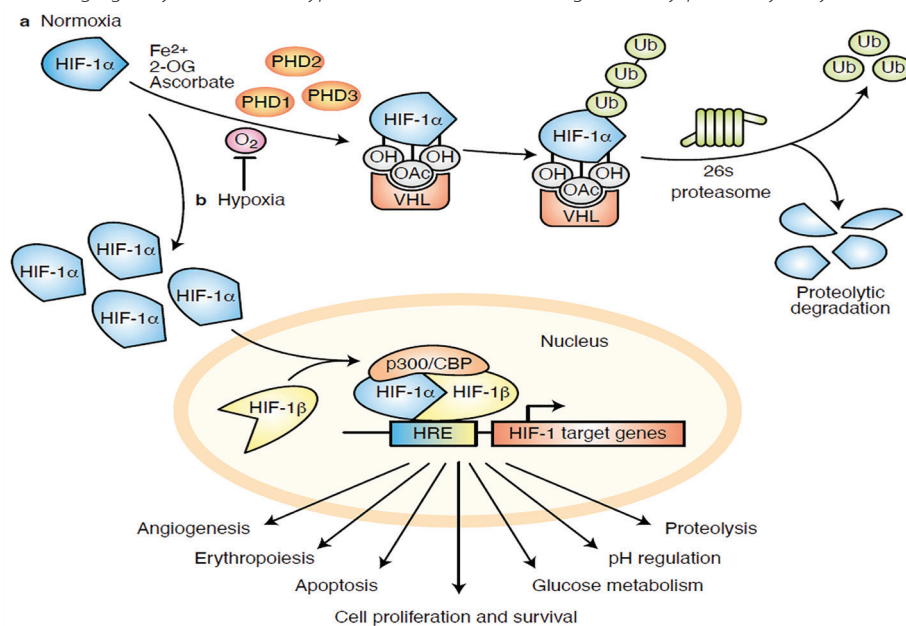
Ve spektru ledvinných nádorů je ccRCC histologicky predominantní formou, která je geneticky heterogenní malignitou. Významným patologickým rysem ccRCC je jeho bohatá vaskularizace kvůli dysfunkci VHL genu a deregulaci HIF, jejímž výsledkem jsou specifické změny v genové expresi, které podporují neoangiogenezi přes expresi VEGFa jeho receptoru (VEGFR). Aktivita HIF následně ústí v metabolické přepnutí ovlivňující expresi a funkci glukosového transportéru (GLUT1), *glyceraldehyd-3-fosfát dehydrogenázy* (GAPDH), CAIX, receptoru pro erythropoetin (EPOR) a *laktát-dehydrogenázy 5* (LDH5), které poskytují selektivní benefit pro nádorové buňky (13).

Karboanhydráza 9

Karboanhydráza 9 (CAIX) je zinek obsahující metaloprotein, který účinně katalyzuje reverzibilní hydrataci oxidu uhličitého. Má důležitou roli v nádorové progresi, acidifikaci a metastazování. Vysoká exprese CAIX obecně koreluje se špatnou prognózou a je spojena se zkrácením doby bez onemocnění (disease-free interval) po úspěšně absolvované léčbě. Proto je považována za prognostický indikátor v onkologii (14).

Nádorové mikroprostředí podstatně ovlivňuje proces tumorogeneze. U mnoha solidních nádorů nerovnováha mezi poptávkou rychle proliferujících maligních nádorových buněk a schopností vaskulárního systému

Obr. 2. Regulace HIF-1 α prostřednictvím prolinové hydroxylace (převzato z www.radcliffcardiology.com/image-gallery/31343/18793/hypoxia-inducible-factor-1a-regulation-by-proline-hydroxylation)



2-OG = 2-oxoglutarate, CBP = CREB binding protein, HIF = hypoxia-inducible factor, HRE = hypoxia-response elements, OAc = acetylation of HIF-1 α , PHD = proline hydroxylase, Ub = ubiquitin, VHL = von Hippel-Lindau tumour-suppressor gene. Source: Carroll and Ashcroft.³ Used with permission from Cambridge University Press

vytváří oblasti s insuficientní dodávkou kyslíku. Jako odpověď na nádorovou hypoxii maligní nádorové buňky upraví systém genové exprese tak, aby vyrovnaly požadavky alterovaného mikroprostředí. Nejvýznamnější adaptací na prostředí je posun k anaerobní glykolýze za účelem udržení energetické poptávky. Kyselina mléčná, konečný metabolický produkt, se akumuluje současně s oxidem uhličitým, což vede k acidifikaci extracelulárního prostředí. CAIX je nejvíce exprimovaným genem v odpovědi na hypoxii. Její klíčová role v udržování intracelulárního pH reprezentuje způsob, jakým se nádorové buňky adaptují na toxické podmínky extracelulárního prostředí. Navíc aktivita CAIX stimuluje migrační dráhy nádorových buněk a je spojena se vzrůstem agresivního a invazivního fenotypu nádoru. Exprese CAIX u mnoha druhů nádorů ukazuje na její důležitost jako hlavního markeru nádorové hypoxie. Navíc je její exprese úzce spjata s klinickou prognózou u různých nádorů. Uvedená fakta podporují silnou pozici CAIX jako potenciálního cíle léčby (15).

Tkáňový inhibitor metaloproteináz typu 1 (TIMP-1)

Tkáňový inhibitor metaloproteináz 1 (TIMP1), který náleží do genové rodiny TIMP, je přirozeným inhibítozem matrixových me-

taloproteináz (MMPs). Podle Kaplan-Meierovy analýzy bylo zjištěno, že vysoká exprese TIMP1 je ukazatelem špatné prognózy. Multivariační analýza dále ukázala, že nadměrná exprese TIMP1 je nezávislým prognostickým faktorem u pacientů s renálním karcinomem. Dále bylo zjištěno, že redukce exprese TIMP1 *in vitro* potlačila proliferaci, migraci a invazi buněk renálního karcinomu, zatímco „up-regulace“ TIMP1 tuto proliferaci, migraci a invazi buněk renálního karcinomu akcelerovala. Navíc bylo zjištěno, že TIMP1 urychlila progresi renálního karcinomu přes EMT (epithelial-to-mesenchymal transition) signální dráhu. Celkově současné výsledky naznačují, že TIMP1 ukazuje na špatnou prognózu renálního karcinomu a mohla by sloužit jako potenciální diagnostický a prognostický biomarker pro renální karcinom (16).

Prognostické a prediktivní markery léčebné odpovědi na inhibitory PD-/PDL1

Imunoterapie inhibitory kontrolních bodů (check-point inhibitory) je standardem u předléčených pacientů s metastatickým renálním karcinomem a začíná se uplatňovat i v první linii léčby. Vzhledem k tomu, že terapií check-point inhibitory nelze dosáhnout dlouhodobé léčebné odpovědi u většiny pacientů, je potřeba nalézt prediktivní biomar-