

kery použitelné pro výběr léčebné strategie u metastatického renálního karcinomu.

Nejvíce studovaným biomarkerem je ligand pro receptor programované buněčné smrti (PD-L1). Tento ligand je u renálního karcinomu exprimován přibližně u 30% případů, nicméně stanovení jeho pozitivivity záleží i na hraniční zvolené hodnotě. Většinou je za pozitivní považován nález u více než 1% nádorových buněk (3).

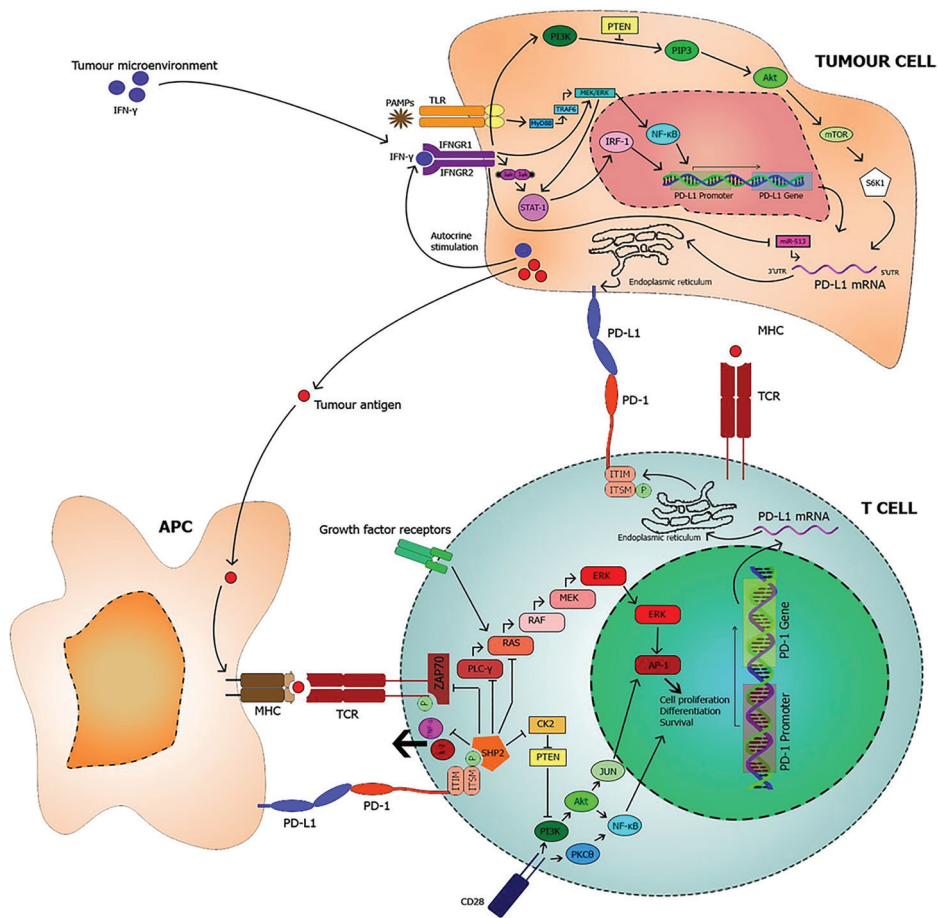
PD-1 je zástupcem imunosupresivních check-point proteinů a je exprimován zejména v makrofázích, B-lymfocytech, dendritických buňkách, monocitech, tumor specifických aktivovaných T-buňkách, myeloidních buňkách a buňkách NK (natural killer) v podmínkách chronické antigenní expozice. PD-L1 je jedním z ligandů pro PD-1 a jeho exprese se ukázala jako cenný biomarker pro stanovení prognózy a predikce senzitivity na PD-1/PD-L1 inhibitory. Exprese PD-L1 je přítomna zejména na nádorových buňkách, tumor infiltrujících buňkách a antigen prezentujících buňkách (APCs) řady nádorových onemocnění. Navíc interakce PD-1 a PD-L1 je jedním z důležitých mechanismů úniku imunitní odpovědi (17).

Aktivace T-buněk spočívá ve dvou signálních drahách. První signální dráhu tvoří vazba MHC-prezentujícího antigenu na receptor T-buněk (TCR). Druhý signál je zprostředkován ko-stimulujícími a ko-inhibujícími signály. Interakce mezi PD-1 na T-buňkách a PD-L1 na nádorových buňkách může efektivně inhibovat aktivaci T-buněk a dokonce způsobit apoptózu T-buněk, sníženou produkci cytokinů, lýzu T-buněk a indukci tolerance na antigen, a tím únik nádoru z imunitního dohledu. PD-1/PD-L1 inhibitory vazbou na PD-1, respektive PD-L1 zabrání interakci mezi PD-1 a PD-L1, a tím je obnoven rozpoznávací a usmrcovací efekt imunitních buněk a zabráněno úniku nádorových buněk z imunitní odpovědi (Obr. 3) (17, 18).

V 90. letech 20. století, byly objeveny dva zástupci, kteří ovlivňují dráhy kontrolních bodů – cytotoxický T-lymfocyty asociovaný protein 4 (CTLA-4) a PD-1.

Za fyziologických podmínek, imunitní kontrolní body (check-points) inhibují nadměrnou aktivaci T buněk a zabraňují vzniku autoimunitní odpovědi, a tím jsou nezbytným mechanismem pro udržování imunitní rovnováhy v těle (3).

Obr. 3. Schéma ilustrující signální molekuly, které jsou spojeny s interakcí s PD-1/PD-L1 nebo jí jsou ovlivněny, a buněčné procesy, které ovlivňují (převzato z jcp.bmj.com/content/71/3/189)



Cytotoxický T-lymfocyty asociovaný protein (CTLA-4) je inhibičním receptorem náležejícím do podrodiny CD28 imunoglobulinů a je exprimován primárně T-buňkami. Jeho ligandy, CD80 a CD86, se typicky nacházejí na povrchu antigen-prezentujících buněk a mohou vázat buď CD28 nebo CTLA-4 a výsledkem je ko-stimulující, respektive ko-inhibující odpověď. Kvůli svému tlumícímu efektu je CTLA-4 klíčovým regulátorem homeostázy a sebetolerance T-buněk (19).

Navíc antigenem stimulované T-buňky „up-regulují“ expresi PD-1 vazbou na jejich ligand PD-L1, případně PD-L2 (programmed death ligand 2), inhibující nadměrnou aktivaci T-buněk. Některé nádorové buňky silně exprimují ligandy molekul imunitních kontrolních bodů, jako PD-L1 a PD-L2. Tyto ligandy se váží na PD-1 na aktivovaných T-buňkách, specifických B-buňkách, NK buňkách, dendritických buňkách a makrofázích. Interakce mezi PD-1 a PD-L1 signifikantně inhibuje protinádorovou imunitu cytotoxických T-buněk, a tím podmiňuje imunosupresivní efekt způsobující fenomén úniku imunitní odpovědi nádoru. V kon-

trastu s tím, je PD-1 výrazněji exprimován na různých imunitních buňkách oproti CTLA-4, který je omezen na T-buňky, z čehož vyplývá možnost širší role PD-1 v imunomodulaci (20).

V případech zvýšené exprese PD-L1 u mRCC bylo zjištěno kratší přežití pacientů léčených tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) sunitinibem nebo pazopanibem, takže uvedený biomarker lze považovat za prognostický. V průběhu, klinického zkoušení inhibitorů PD1 a PD-L1, zejména nivolumabu a atezolizumabu, byl zkoumán prediktivní význam exprese PD-L1. I při zjištění spojitosti vysoké exprese PD-L1 a vyšší pravděpodobnosti objektivní léčebné odpovědi, byl přínos imunoterapie potvrzen též u pacientů s PD-L1 negativními nádory. Například v randomizované studii porovnávací nivolumab versus everolimus bylo významně delší přežití zjištěno v rameni s nivolumabem jak u PD-L1 pozitivních (21,8 měsíce vs. 18,8 měsíce), tak u PD-L1 negativních případů (27,4 měsíce vs. 21,2 měsíce). Pacienti s PD-L1 pozitivními nádory měli přitom horší přežití v obou ramenech léčby. Podobně ve studiích s kabozantinibem byl potvrzen prognostický,