

bě. Nicméně v dnešní době nejsou až na výjimky využívány v rutinní klinické praxi. Tyto markery nejsou zatím validovány pro renální karcinom a jejich analýza je nyní předmětem velkého množství studií. Dosavadní výzkumy ukazují, že metastatický potenciál renálního karcinomu můžeme predikovat za pomoci biologického chování nádorové buňky. Například změna fenotypu buňky z epitelového na mezenchymální umožňuje nádoru metastazovat (25).

V posledních letech byly publikovány studie, ve kterých bylo ve výzkumu renálního karcinomu využito DNA čipových technologií. Tyto studie byly zaměřeny na hodnocení profilu genové exprese renálního karcinomu a jejich výstupem byla řada genů, jejichž exprese se významně lišila mezi nádorovou tkání a normálním parenchymem ledviny. Tímto způsobem byly identifikovány nové potenciální markery renální karcinogeneze. Byly potvrzeny některé geny, jejichž nadměrná exprese v renální nádorové tkáni byla opakovaně detekována ve více studiích – endotelin 1, 9glukózový přenašeč GLUT9, IGF-vázající protein 3 v nádorech typu konvenčního renálního karcinomu, alfa-metyl-CoA racemáza u papilárního renálního karcinomu nebo KIT (CD117) u chromofobního renálního karcinomu. Tyto geny se podílejí zejména na regulaci buněčného metabolismu, angiogenezi a signální transdukcii (26).

Obecně lze do budoucna předpokládat, že identifikace a ověření signifikantní prediktivní úrovně molekulárně biologických markerů renálních karcinomů umožní jednak daleko přesnější identifikaci pacientů s vysokým rizikem progresu onemocnění po chirurgické léčbě, než jaké jsme schopni v současnosti, a jednak umožní vytipovat pacienty, kteří mohou profitovat z cílené terapie.

HYPOXIE INDUKOVANÝ FAKTOR 1 ALFA (HIF-1A)

Růst nádoru je úzce spojen s jeho mikroprostředím. Hypoxií indukovaný faktor 1 α je rozhodující v buněčné odpovědi na hypoxii. Vysoce agresivní, rychle rostoucí tumory jsou poměrně nedostateč-

ně oxygenovány, což vede k adaptaci nádorových buněk na hypoxii zvýšením produkce HIF-1 α . Jeho účinkem následně dochází k aktivaci proangiogenních faktorů, zejména pak VEGF (Vaskulární endoteliální růstový faktor). Úroveň jeho exprese je signifikantně vyšší u metastatického renálního karcinomu. Von Hippel-Lindau (VHL) protein je zapojen do stabilizace HIF faktorů a jeho mutace umožňuje manifestaci renálního karcinomu. Akumulace HIF-1 α je tedy rovněž spojena s deficitem proteinu VHL, což nacházíme u více než 85 % všech karcinomů ledvin.

VASKULÁRNÍ ENDOTELIÁLNÍ RŮSTOVÝ FAKTOR (VEGF)

VEGF je růstový faktor pro endotelie s mitogenním efektem na endotelové buňky. Protože zvyšuje cévní permeabilitu, je někdy označován jako VPF (vascular permeability factor). Při hypoxii je zvýšená exprese VEGF podmíněná aktivitou HIF-1 α (27). Další podmínkou pro mitogenní účinek VEGF je koncentrace oxidu dusnatého, která je vzhledem k vysoké aktivitě NO syntetázy v nádorové tkáni vysoká, což představuje důležitý faktor neoangiogeneze v nádorové tkáni (28).

Produkce VEGF je rovněž spojena s alterací genu VHL, jeho produkce koreluje s gradingem a stagingem a vyšší hladiny VEGF jsou spojeny s agresivnějším fenotypem renálních karcinomů (28). Podle některých studií VEGF-A nebyl potvrzen jako nezávislý prediktor pro lokalizované tumory, nicméně vyšší exprese receptoru VEGFR-1 jednak v epitelálních buňkách tumoru, jednak v endotelu cév znamená horší prognózu. Obdobně zvýšená exprese VEGF-D a receptorů VEGFR-2 a VEGFR-3 vede ke zvýšené lymfangiogenezi, čím ke zvýšení metastatického potenciálu a tedy horší prognóze (26).

V posledních letech došlo právě v této oblasti k výraznému rozšíření terapeutických možností díky rozvoji cílené terapie působící na úrovni signálních drah angiogeneze. Podle některých studií jsou právě pacienti se zvýšenou expresí VEGFR-1 kandidáty adjuvantní terapie zaměřené právě na potlačení neoangiogeneze (29).