

## Abstrakt

Akutní myeloidní leukémie tvoří 18 % všech leukémií u dětských a mladých dospělých pacientů. V první vlně léčby remise dosahuje přibližně 80-90 % pacientů a přežití se blíží 70 %, nicméně k relapsům dochází až v 50 % případů a prognóza těchto pacientů je extrémně špatná. Léčba relapsu je pak velmi náročná, protože přetrvávající leukemické klony mohou být zcela rezistentní k chemoterapii. V poslední době začaly být jako atraktivní terapeutický nástroj pro léčbu relapsů vnímány NK buňky. NK buňky jsou jednou ze subpopulací lymfoidních buněk, které mají schopnost eliminovat dysfunkční buňky prostřednictvím cytotoxických aktivit a následně dále indukovat imunitní odpověď. Jednou z výhod NK buněk je jejich funkční nezávislost na specifických antigenech. Ve světle rostoucích důkazů o úloze leukemických kmenových buněk v kontextu akutní myeloidní leukémie se zdá, že NK buňky nabízejí novou perspektivu v terapeutickém úsilí o jejich eliminaci prostřednictvím několika cytotoxických mechanismů. I přes optimistické předběžné výsledky se však léčba tohoto onemocnění ukázala jako poměrně náročná a imunoterapie založená na NK buňkách stále naráží na několik omezení. Transformující růstový faktor  $\beta$  je částečně zodpovědný za udržování populací leukemických kmenových buněk a narušení imunitní odpovědi zprostředkované NK buňkami. Celkový negativní účinek transformačního růstového faktoru  $\beta$  na NK buňky byl potvrzen funkčními cytotoxickými testy a také analýzou exprese. Vystavení NK buněk tomuto cytokinu vedla ke snížení jejich cytotoxického potenciálu a způsobila dysregulaci exprese několika klíčových molekul, jako jsou aktivační receptory, metabolické regulátory a další molekuly související s migrací NK buněk. Účinky dlouhodobé suprese vyvolané transformujícím růstovým faktorem  $\beta$  byly zvráceny inhibitory, což naznačuje, že volba správné medikace po adoptivním transferu by mohla NK buňky před těmito efekty ochránit.

**Klíčová slova:** akutní myeloidní leukémie, AML, kostní dřeň, NK buňka, supresivní mikroprostředí, transformující růstový faktor  $\beta$ , TGF- $\beta$ , cytotoxicita