

Abstrakt

NK buňky, podskupina přirozených lymfoidních buněk, hrají klíčovou roli při rozpoznávání a eliminaci virem infikovaných a rakovinných buněk, což z nich činí slibnou buněčnou imunoterapii pro pacienty trpící AML. Imunoterapie založené na NK buňkách však čelí nepředvídaným problémům s účinností. Ukázalo se, že intracelulární Ca^{2+} signalizace hraje klíčovou roli pro cytotoxicitu NK buněk. Udržování složité rovnováhy intracelulární Ca^{2+} signalizace je životně důležité pro NK buňkami zprostředkované zabíjení cílových buněk. V komplexním mikroprostředí těla pacienta se NK buňky setkávají s různými podněty, které mohou potenciálně narušit rovnováhu intracelulární Ca^{2+} signalizace. Ukázalo se, že stimulace PRR ovlivňuje intracelulární Ca^{2+} a tak i celkovou cytotoxicitu NK buněk. Tato studie zkoumala dopad stimulace TLR na signalizaci Ca^{2+} a funkce NK buněk. Účinek stimulace TLR byl hodnocen měřením influxu intracelulárního Ca^{2+} , funkčního cytotoxicitckého a degranulačního testu, stejně jako analýzy genové exprese. Expozice TLR ligandům měla za následek zvýšení intracelulárních hladin Ca^{2+} , doprovázené snížením cytotoxické aktivity v nízkých poměrech efektorů k cílovým buňkám. Byl pozorován rostoucí trend v degranulaci. Kromě toho analýza genové exprese odhalila zvýšení exprese NFAT a Orai1 u NK buněk stimulovaných TLR ligandy. Tato zjištění naznačují, že nadměrná exprese DAMP molekul vyvolaná chemoterapií může narušit homeostázu Ca^{2+} adoptivně transferovaných NK buněk, snížit jejich cytotoxickou aktivitu a přispět tak k suboptimálním výsledkům NK buněčné imunoterapie u pacientů trpící AML.

Klíčová slova: AML, NK buňka, Ca^{2+} , TLR, cytotoxicita, chemoterapie, imunoterapie