

rový faktor) a myelopoézu (GM-CSF – rastový faktor stimulujúci kolónie granulocytov) (15). Nadmerné bazálne koncentrácie uvedených rastových faktorov môžu zhoršovať klinický stav a prognózu detí s ešte nekorigovanými srdcovými vývojovými chybami. Taktiež tieto rastové faktory (EPO, VEGF) participujú na vzniku pľúcnej hypertenzie ako ďalšej pridruženej klinickej jednotky DS (16). GM-CSF sa podieľa na patogenéze prechodnej abnormalnej myelopoézy pri DS (myeloproliferatívne ochorenie charakterizované prechodnou proliferáciou megakaryoblastov). Táto forma leukémie sa unikátne vyskytuje asi u 10 % novorodencov s Downovým syndrómom s vysokým predpokladom spontánnej remisie (17).

Zmeny v zložkách adaptívnej imunity

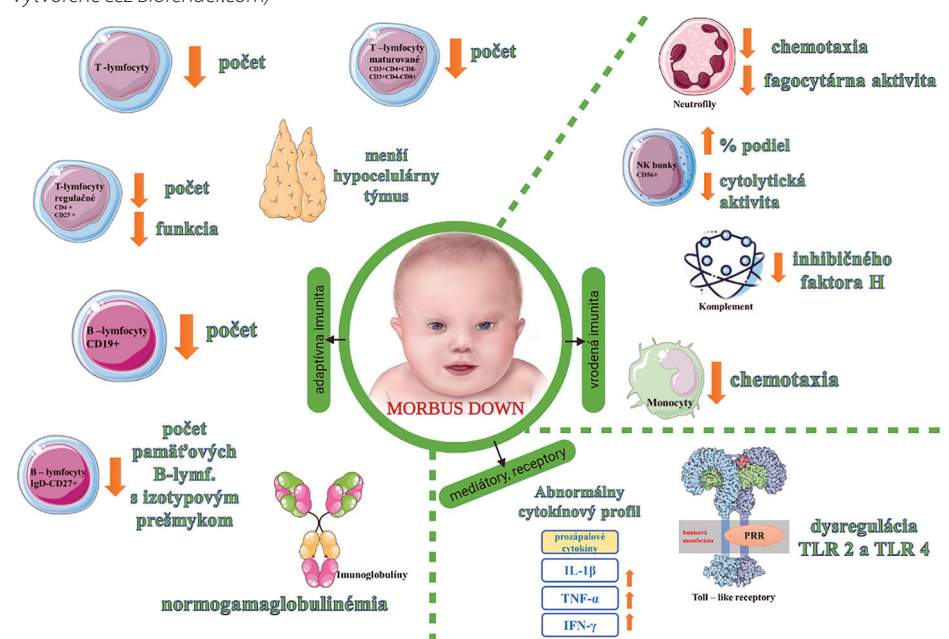
T-lymfocyty zohrávajú nezastupiteľnú úlohu vo fungovaní, regulácii a interagovaní medzi jednotlivými celulárnymi a mediátormi komponentami imunitného systému. Deti s DS majú signifikantne zredukované počty CD4+ a CD8+ subpopulácií lymfocytov. Neprimerané sú nielen absolútne počty lymfocytov, ale aj ich funkčná kapacita. T-lymfocyty sa vyznačujú zníženou proliferačnou reaktivitou a tvorbou špecifického cytokínového spektra na antigénne podnety vírusových a bakteriálnych patogénov (18). Variabilné zmeny vo funkčnej, efektorovej a autotolerančnej kapacite T-lymfocytov môžu spočívať aj v dysgenéze týmusu. Týmus detských pacientov s DS je v porovnaní s nepostihnutou skupinou menší a hypocelulárny so zníženým počtom maturovaných tymocytov. Opisované abnormality môžu aj negatívne interferovať s fenotypovou konverziou T-lymfocytov na T-regulačné lymfocyty a tým k väčšiemu sklonu k narušeniu procesov navodenia autotolerancie (19).

B-lymfocyty sú kľúčovým hráčom v tvorbe špecifických protilátok po regulárnom antigénnom podnete s možnosťou tvorby imunitnej pamäti. Ukazuje sa, že aj proces maturácie a funkčnej diferenciácie B-lymfocytov je v tejto skupine pacientov narušený. Najviac postihnutým podtypom sú izotypovo prepnuté pamäťové B-lymfocyty. Tie majú nezastupiteľné funkcie v navodení optimálnej protilátkovej postvákcináčnej imunitnej odpovede

a v sekundárnej rýchlej reakcii na rôznorodé infekčné agensy (20). Aj napriek dysfunkčnému vývoju určitých subtypov B-lymfocytov nie sú koncentrácie jednotlivých imunoglobulínov znížené v porovnaní s bežnými jedincami. Naopak, u mnohých detí starších ako 5 rokov sa v komparatívnych klinických štúdiách potvrdili zvýšené priemerné titre IgG a slizničných IgA protilátok s poklesom IgG2 a IgG4 podtried. Táto dysbalancia v zastúpení IgG podtried môže naznačovať zvýšenú vnímavosť na opuzdrené baktérie (streptokoky, meningokoky) a viaznuce mechanizmy navodenia imunitnej tolerancie k exogénnym antigénom (4).

Uvedené zmeny v počtoch a funkčnej výkonnosti T-lymfocytov a B-lymfocytov by mohla čiastočne vysvetliť zvýšená tendencia k apoptóze týchto buniek. Apoptózou, inak povedané programovanou smrťou buniek, sa imunitný systém zbavuje nepotrebných alebo potenciálne nebezpečných buniek (napr. nedostatočne reaktívne B-lymfocyty germinálnych centier alebo autoreaktívne T-lymfocyty v týmusu). Zvýšená apoptóza je pravdepodobne významným „dielikom v mozaike“ vysvetľujúcej typický nález lymfopénie v periférnej krvi detí s DS (21). Zmeny vo vybraných častiach imunitného systému prezentuje obrázok 1.

Obr. 1. Vybrané imunodysregulačné aspekty spojené s Downovým syndrómom (vlastné spracovanie, vytvorené cez Biorender.com)



IL-1β – interleukín 1 beta, TNF-α – tumor nekrotizujúci faktor alfa, IFN-γ – interferón gama, TLR2 – toll-like receptor typu 2, TLR4 – toll-like receptor typu 4, PRR – pattern recognition receptors (receptory rozpoznávajúce molekulárne vzorce patogénosti)