บทความปริทัศน์
Review Article

พยาธิกำเนิดในระดับโมเลกุลของโรคไลเคนพลานัส
Molecular Pathogenesis of Lichen Planus

สุทธิชัย กฤษณะประกรกิจ
ภาควิชาทันตวิทยา-พยาธิวิทยาช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่
Suttichai Krisanaprakornkit
Department of Odontology & Oral Pathology, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University

ชม.ทันตสาร 2546; 24(1-2) : 7-16
CM Dent J 2003; 24(1-2) : 7-16

บทคัดย่อ

ไลเคนพลานัสเป็นโรคที่เกิดจากการอักเสบเรื้อรังบริเวณเยื่อบุผิวและผิวหนังซึ่งไม่ทราบสาเหตุ และยังไม่ทราบถึงพยาธิกำเนิดของไลเคนพลานัสในระดับโมเลกุลที่แน่ชัด สองสมมติฐานซึ่งได้แก่ กลไกที่เกี่ยวข้องกับแอนติเจนที่เฉพาะเจาะจงกับที่ไม่เฉพาะเจาะจงได้ถูกเสนอเพื่อที่จะอธิบายผลการทดลองจำนวนมากซึ่งถูกรายงานไว้ตั้งแต่ทศวรรษที่แล้ว กลไกที่เกี่ยวข้องกับแอนติเจนที่เฉพาะเจาะจงได้แก่ขบวนการนำเสนอแอนติเจนและการทำลายเซลล์เคอราติโนซัยท์โดยซีดีแปด ที-ลิมโฟซัยท์ที่เป็นพิษ ในขณะที่กลไกที่ไม่เกี่ยวข้องกับแอนติเจนที่เฉพาะเจาะจงเกี่ยวข้องการปลดปล่อยสารจากแกรนูลของแมสท์เซลล์และการกระตุ้นการทำงานของแมทริกซ์เมทัลโลโปรตีเนส ผลสุดท้ายของทั้งสองกลไกนี้เห็นได้จากลักษณะทางจุลวิทยาที่พบในไลเคนพลานัส ซึ่งประกอบด้วยการสะสมของที-ลิมโฟซัยท์ การทำลายเบสเมนท์เมมเบรนและการตายของเซลล์ในชั้นเบซัล (หรือการตายของเซลล์เคอราติโนซัยท์แบบอะพอพโตซิส) นอกจากนี้หลักฐานหลายอย่างที่เกี่ยวข้องกับการตายของเซลล์เคอราติโนซัยท์แบบอะพอพโตซิส ได้แก่ การกระตุ้นเอ็นไซม์คาสเปส-3 และการตัดโพลี (เอดีพี-ไรโบส)โพลีเมอเรส ได้ถูกเสนอไว้ในบทความปริทัศน์นี้ แต่อย่างไรก็ตามยังจำเป็นที่จะต้องศึกษาค้นคว้าเพิ่มเติมเพื่อทำให้เข้าใจถึงสาเหตุและพยาธิกำเนิดของไลเคนพลานัสอย่างถ่องแท้

คำไขรหัส : ไลเคนพลานัส พยาธิกำเนิด อะพอพโตซิส

Abstract

Lichen planus is a chronic mucocutaneous inflammatory disorder of unknown etiology. The pathogenesis of lichen planus at the molecular level has not yet been known. Two hypotheses, i.e. antigen-specific versus non-specific mechanisms, are proposed in order to explain a number of experimental results that have been reported since the last decade. Antigen-specific mechanisms include antigen presentation and antigen-specific killing by CD8 cytotoxic T-lymphocytes, while non-specific mechanisms involve mast cell degranulation and matrix metalloproteinase activation. The final consequences of these two mechanisms are apparent from the histological findings of lichen planus, which include accumulation of T-lymphocytes, basement membrane disruption, and basal cell degeneration (or keratinocyte apoptosis). In addition, several lines of evidence regarding keratinocyte apoptosis in oral lichen planus, i.e. activation of caspase-3 and cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase, have been presented in this review article. However, additional studies are still required for a thorough understanding of the etiology and pathogenesis of lichen planus.

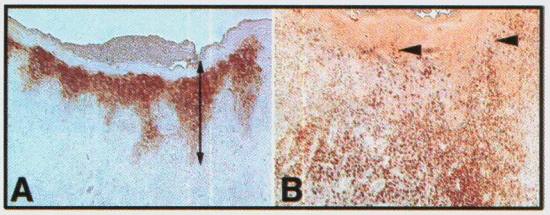
Key Words : Lichen planus, pathogenesis, apoptosis

บทนำ

โรคไลเคนพลานัสในช่องปาก (oral lichen planus) เป็นโรคที่เกิดจากขบวนการอักเสบอย่างเรื้อรังที่ผิวเยื่อเมือกโดยอาศัยเซลล์ที-ลิมโฟซัยท์ (T-lymphocyte) เป็นสื่อ โดยพบจำนวนเซลล์บี-ลิมโฟซัยท์ (B-lymphocyte) พลาสมาเซลล์ (plasma cell) อิมมูโนกลอบูลิน (immunoglobulin) และคอมพลีเมนท์ (complement) ในรอยโรคเล็กน้อยเท่านั้น[1] นอกจากนี้ยังไม่พบการเปลี่ยนแปลงในซีรั่ม (serum) ของผู้ป่วย ไลเคนพลานัสมีลักษณะทางคลินิกหลายลักษณะ (ดูรายละเอียดบทความปริทัศน์เรื่องไลเคนพลานัสในช่องปาก : ลักษณะทางคลินิกและการรักษา) โรคนี้พบได้บ่อยที่เยื่อบุกระพุ้งแก้ม ลิ้น และเหงือก พบโรคนี้ได้ประมาณร้อยละ 1-2 ของประชากรผู้ใหญ่ที่อายุมากกว่า 40 ปี ถึงแม้ว่าพบได้ในเด็กหรือวัยรุ่นบ้าง[2] นอกจากนี้ยังเป็นโรคเยื่อบุผิวช่องปากและไม่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อที่พบได้บ่อยที่สุดในคลินิกเวชศาสตร์ช่องปาก (Oral Medicine Clinic) พบว่าผู้หญิงเป็นโรคนี้มากกว่าผู้ชาย 1.4 เท่า[3] โดยปกติพบไลเคนพลานัสทั้งสองข้าง และพบรอยโรคชนิดฝ่อลีบ (atrophic) หรือแผลถลอก (erosive) ได้บ่อยซึ่งทำให้ผู้ป่วยรู้สึกปวดแสบปวดร้อนและมาพบทันตแพทย์ ในบางครั้งพบรอยโรคบนผิวหนังบริเวณข้อมือ ข้อเท้า และอวัยวะเพศ ร่วมกับรอยโรคในช่องปาก ลักษณะที่พบจะเป็นตุ่มนูนแบนๆ (papules) บางครั้งพบรอยโรคที่เล็บจนทำให้เล็บหลุด หรือที่หนังศีรษะจนทำให้ผมร่วงและเกิดแผลเป็น แต่สิ่งที่น่าสนใจคือไม่พบว่ารอยโรคที่เยื่อบุผิวตาหลอดอาหาร และกล่องเสียง[4]

ลักษณะทางจุลวิทยาของไลเคนพลานัส (Histological features of lichen planus)

รูปที่ 1A แสดงถึงความหนาของชั้นเยื่อบุผิวในไลเคนพลานัสด้วยการย้อมเคอราตินซึ่งเป็นโปรตีนที่เป็นโครงสร้างของเซลล์เคอราติโนซัยท์ พบเซลล์ที-ลิมโฟซัยท์จำนวนมากอยู่ใต้เยื่อบุผิว (lymphocytic band) (รูปที่ 2A) และในเยื่อบุผิว (intra-epithelial T-lymphocyte) (รูปที่ 1B) พบมีการทำลายเซลล์เคอราติโนซัยท์ (keratinocyte) ในชั้นเบซัล (basal layer) และเกิดเป็นลักษณะที่เรียกว่าคอลลอยด์ บอดีส์ [colloid (civatte, hyaline, cytoid) bodies] ซึ่งมีลักษณะเป็นเม็ดกลมติดสีชมพู นอกจากนี้พบ

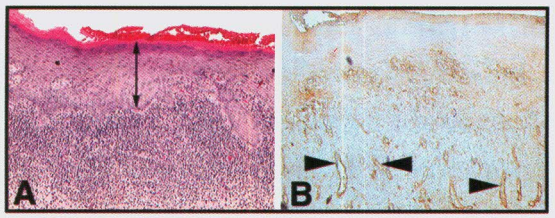


รูปที่ 1 *การปรากฏของที-ลิมโฟซัยท์ในชั้นเยื่อบุผิวของไลเคนพลานัส (A) ชิ้นเนื้อไลเคนพลานัสถูกย้อมด้วยโมโนโคลนัล แอนติบอดี ต่อเคอราตินชนิดที่เป็นด่าง (AE3) เพื่อแสดงขอบเขตของชั้นเยื่อบุผิวในชิ้นเนื้อ เส้นที่มีลูกศรทั้งสองปลายแสดงถึงความหนาของชั้นเยื่อบุผิว (B) ชิ้นเนื้อเดียวกันที่ถูกย้อมด้วยโมโนโคลนัล แอนติบอดีต่อที-ลิมโฟซัยท์ที่ถูกกระตุ้นการทำงาน (CD45RO) หัวลูกศร แสดงให้เห็นถึงที-ลิมโฟซัยท์ที่อยู่ในชั้นเยื่อบุผิว ขยายจากขนาดดั้งเดิม 10 เท่า*

Figure 1 *The presence of intra-epithelial T-lymphocytes in lichen planus. (A) Lichen planus biopsies were stained with monoclonal antibody against basic keratins (AE3) to indicate the area of epithelium in the section. A line with double arrowheads indicates the epithelial thickness. (B) The same specimen was stained with monoclonal antibody against activated T-lymphocytes (CD45RO). Arrowheads indicate intra-epithelial T-lymphocytes. Original magnification 10X.*

การทำลายเบสเมนท์เมมเบรน (basement membrane)[5] ทำให้ขาดและไม่ต่อเนื่อง (รูปที่ 2B) มีการทำลายโครงสร้างเฮมิเดสโมโซม (hemidesmosome) และเส้นใยต่างๆ ที่ยึดชั้นเยื่อบุผิวกับเนื้อเยื่อเกี่ยวพันจนทำให้เยื่อบุผิวหลุดออกมาจากเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน โดยพบว่ามีการสะสมของไฟบริน (fibrin) และไฟบริโนเจน (fibrinogen) จำนวนมากแทนโมเลกุลที่พบในสภาวะปกติของเบสเมนท์เมมเบรน เช่น ลามินิน (laminin) เป็นต้น[6] บางครั้งอาจพบตุ่มน้ำเกิดขึ้นในบริเวณรอยโรค (bullous lichen planus) และยังพบว่าชั้นเยื่อบุผิวหนาตัวขึ้น (acanthosis) วิธีการตรวจด้วยอิมมูโนฟลูออเรสเซนท์ (immunofluorescent) ไม่ได้เป็นวิธีการให้การวินิจฉัยรอยโรคไลเคนพลานัส[7] เนื่องจากไม่พบการสะสมของอิมมูโนกลอบูลินและคอมพลีเมนท์ในรอยโรคทุกครั้ง ซึ่งไม่เหมือนกับเพมฟิกัส วัลการิส (pemphigus vulgaris) หรือบุลลัส เพมฟิกอยด์ (bullous pemphigoid)

สาเหตุของโรคนี้ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดแต่มีผู้เสนอสมมติฐาน[1] ของการเกิดโรคไว้ 2 แนวทางคือ



รูปที่ 2 *การไม่ปรากฏพบเบสเมนท์เมมเบรนในไลเคนพลานัส (A) ลักษณะทางจุลวิทยาของไลเคนพลานัส ย้อมด้วยเอชแอนด์อี เส้นที่มีลูกศรทั้งสองปลายแสดงถึงความหนาของชั้นเยื่อบุผิว (B) ชิ้นเนื้อเดียวกันที่ถูกย้อมด้วยโพลีโคลนัล แอนติบอดีต่อลามินิน สังเกตว่าไม่พบการติดสีที่เบสเมนท์เมมเบรนซึ่งอยู่ตรงรอยต่อของชั้นเยื่อบุผิวและเนื้อเยื่อเกี่ยวพัน แต่พบการติดสีรอบๆ เส้นเลือดในรอยโรค ซึ่งยังคงมีชั้นเบสเมนท์เมมเบรนอยู่ (หัวลูกศร) ขยายจากขนาดตั้งต้น 10 เท่า*

Figure 2 *The absence of basement membrane in lichen planus. (A) Histological features of lichen planus stained with H&E. A line with double arrowheads indicates the epithelial thickness. (B) The same specimen was stained with polyclonal antibody against laminin. Note the absence of staining at basement membrane lying between epithelium and connective tissue, but the presence of staining around blood vessels, which still have intact basement membrane (arrowheads). Original magnification 10X.*

1. เป็นโรคที่เกิดจากแอนติเจน (antigen) ที่เฉพาะเจาะจงในการกระตุ้นที-ลิมโฟซัยท์

2. กลไกการเกิดโรคไม่เฉพาะเจาะจงและไม่เกี่ยวข้องกับแอนติเจน

สมมติฐานที่ 1 เกี่ยวข้องกับความเฉพาะเจาะจงของแอนติเจน

ซีดีแปด ที-ลิมโฟซัยท์ (CD8 T-lymphocyte)

ชนิดของที-ลิมโฟซัยท์ที่พบส่วนใหญ่ในชั้นเยื่อบุผิว ใต้ชั้นเยื่อบุผิว และบริเวณที่มีการทำลายเซลล์เคอราติโนซัยท์ในชั้นเบซัลคือ ซีดีแปด ที-ลิมโฟซัยท์ ดังนั้นซีดีแปด ที-ลิมโฟซัยท์จึงน่าจะเกี่ยวข้องกับการทำลายเซลล์เคอราติโนซัยท์ มีรายงานการศึกษา[8] พบว่าที-ลิมโฟซัยท์ที่สกัดได้จากไลเคนพลานัสเป็นพิษ (cytotoxic) ต่อเซลล์เคอราติโนซัยท์ที่ได้จากรอยโรคเองมากกว่าที-ลิมโฟซัยท์ที่สกัดจากตำแหน่งปกติในผู้ป่วยรายเดียวกัน ส่วนที-ลิมโฟซัยท์ที่ไม่เป็นพิษจะเป็นชนิดซีดีสี่ (CD4) นอกจากนี้เมื่อทำการยับยั้งโมเลกุลเอ็มเอชซี คลาสวัน (MHC class I) โดยการเติมแอนติบอดี (antibody) เข้าไปกั้นไว้ จะทำให้ความเป็นพิษของซีดีแปด ที-ลิมโฟซัยท์ถูกยับยั้ง[8] จึงเป็นไปได้ว่าซีดีแปด ที-ลิมโฟซัยท์อาจจะรับรู้แอนติเจนที่ถูกเสนอโดยเซลล์เคอราติโนซัยท์บริเวณรอยโรคโดยผ่านทางโมเลกุลเอ็มเอชซีคลาสวันบนเซลล์เคอราติโนซัยท์ หลังจากที่มีการรับรู้แอนติเจนแล้ว ซีดีแปด ที-ลิมโฟซัยท์จะกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์เคอราติโนซัยท์ นอกจากนี้ซีดีแปด ที-ลิมโฟซัยท์ และเซลล์เคอราติโนซัยท์อาจจะปล่อยคีโมคายน์ (chemokine) ซึ่งจะช่วยชักนำลิมโฟซัยท์และเซลล์ในระบบภูมิคุ้มกันอื่นๆ เข้ามาที่บริเวณรอยโรคมากขึ้น[9,10]

ความเกี่ยวข้องระหว่างซีดีแปดที-ลิมโฟซัยท์และเซลล์เคอราติโนซัยท์

การศึกษาที่ผ่านมาพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงของเซลล์เคอราติโนซัยท์ในการทำหน้าที่เสนอแอนติเจน[11] ทำให้เกิดการกระตุ้นซีดีแปดที-ลิมโฟซัยท์ ซึ่งเข้ามาในรอยโรคเพราะว่าเซลล์เหล่านี้เข้ามาตรวจตราในเยื่อบุผิวเป็นประจำอยู่แล้ว (routine surveillance) ซึ่งจะพบกับเซลล์เคอราติโนซัยท์ที่เปลี่ยนแปลงไปโดยบังเอิญ (chance encounter hypothesis) หรือเป็นไปได้ว่าซีดีแปดถูกชักนำเข้ามาในรอยโรคโดยคีโมคายน์ที่สร้างจากเซลล์เคอราติโนซัยท์ที่เปลี่ยนแปลง (directed migration hypothesis) โดยมีผลการศึกษาที่สนับสนุนสมมติฐานทั้งสองนี้ เช่น พบซีดีแปดที-ลิมโฟซัยท์ในเยื่อบุผิวปกติได้บ้าง[12] ส่วนอีกสมมติฐานหนึ่งถูกสนับสนุนโดยการพบตัวรับสัญญาณ (receptor) ต่อคีโมคายน์ที่สร้างจากเซลล์เคอราติโนซัยท์บนที-ลิมโฟซัยท์[13] โดยสรุปเหตุการณ์เริ่มต้นของการเกิดไลเคนพลานัสอาจจะเกิดจากเซลล์เคอราติโนซัยท์เสนอแอนติเจนทางโมเลกุลเอ็มเอชซีคลาสวัน ในตำแหน่งที่จะเป็นรอยโรคในอนาคต โดยอาจจะมีการกระตุ้นการสร้างคีโมคายน์จากเซลล์เคอราติโนซัยท์หรือไม่ก็ได้ หลังจากนั้นซีดีแปด ที-ลิมโฟซัยท์จะเข้ามาสู่รอยโรคโดยเข้ามาตรวจตราเป็นปกติหรือถูกชักนำเข้ามาโดยคีโมคายน์ และจะกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์เคอราติโนซัยท์ในชั้นเบซัล การสะสมของที-ลิมโฟซัยท์ใต้ชั้นเยื่อบุผิวและการทำลายเบสเมนท์เมมเบรน ซึ่งเกิดขึ้นในช่วงหลังอาจจะเป็นผลที่ตามมาจากปฏิกิริยาที่เกิดขึ้นระหว่างเซลล์เคอราติโนซัยท์ที่เสนอแอนติเจนเฉพาะและที-ลิมโฟซัยท์

ชนิดและตำแหน่งของแอนติเจนเฉพาะที่ทำให้เกิดไลเคนพลานัส

ไม่มีใครทราบชนิดของแอนติเจนเฉพาะ ถึงแม้แอนติเจนนี้จะเป็นเพ็ปไทด์ (peptide) ในเซลล์เคอราติโนซัยท์เอง ถ้าเป็นเช่นนี้จริงโรคไลเคนพลานัสก็จะจัดเป็นโรคภูมิคุ้มกันต้านเนื้อเยื่อตัวเอง (autoimmune disease) โดยมีข้อมูลสนับสนุนอาทิ โรคนี้เป็นโรคเรื้อรัง เกิดขึ้นในผู้ใหญ่ พบในผู้หญิงมากกว่าผู้ชาย เกี่ยวข้องกับโรคภูมิต้านทานเนื้อเยื่อตัวเองอื่นๆ พบโคลน (clone) ของที-ลิมโฟซัยท์ที่เป็นพิษต่อเนื้อเยื่อตัวเองในรอยโรคนี้ สรุปได้ว่าเหตุการณ์เริ่มแรกของโรคนี้อาจจะเกิดขึ้นจากมีการนำเสนอแอนติเจนโดยเซลล์เคอราติโนซัยท์จากการกระตุ้นของยา การสัมผัสกับสารที่ก่อให้เกิดภูมิแพ้ (allergen) ในวัสดุอุดหรือยาสีฟัน ภยันตรายจากการกระแทก การติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัส หรือสารอื่นๆ ที่ยังไม่ทราบชนิด ต่อมา ซีดีแปด ที-ลิมโฟซัยท์จะรับรู้แอนติเจนโดยผ่านทางโมเลกุลเอ็มเอชซีคลาสวันที่อยู่บนเซลล์เคอราติโนซัยท์ในบริเวณรอยโรคและกระตุ้นทำให้เซลล์เคอราติโนซัยท์ตาย

ฮีทช็อคโปรตีน (Heat-shock proteins)

การแสดงออกของฮีทช็อคโปรตีนในโรคไลเคนพลานัส[14,15] อาจจะเกี่ยวข้องกับการเกิดโรคเนื่องจากขบวนการอักเสบที่มีอยู่แล้วในรอยโรค หรือการกระตุ้นการแสดงออกของฮีทช็อคโปรตีนโดยเซลล์เคอราติโนซัยท์อาจจะเป็นเส้นทางร่วมที่เชื่อมต่อระหว่างสารเคมีภายนอกที่ได้กล่าวแล้ว เช่น ยา สารที่ก่อให้เกิดภูมิแพ้ การติดเชื้อแบคทีเรียหรือไวรัส ที่มากระตุ้นเซลล์ทำให้เกิดโรค จึงอาจเป็นไปได้ว่า ฮีทช็อคโปรตีนที่สร้างมากขึ้นจากเซลล์เคอราติโนซัยท์จะกระตุ้นให้เซลล์ที-ลิมโฟซัยท์ทำลายเซลล์เคอราติโนซัยท์ในรอยโรค นอกจากฮีทช็อคโปรตีนที่ถูกสร้างมากขึ้น เพ็ปไทด์ขนาดเล็กๆ ชื่อว่าเบต้า-ดีเฟนซิน (ß-defensins) ซึ่งมีฤทธิ์ในการทำลายเชื้อโรคและเกี่ยวข้องกับการตอบสนองในระบบภูมิคุ้มกันที่มีมาแต่กำเนิด (innate immune response) และขบวนการอักเสบ (inflammatory response) ก็ถูกสร้างมากขึ้นในไลเคนพลานัสเช่นเดียวกัน[16] ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่าเบต้า-ดีเฟนซินอาจมีส่วนร่วมในพยาธิกำเนิดของไลเคนพลานัส

กลไกในการทำลายเซลล์เคอราติโนซัยท์

ในปัจจุบันยังไม่ทราบถึงกลไกที่ซีดีแปดที-ลิมโฟซัยท์กระตุ้นการตายของเซลล์เคอราติโนซัยท์ แต่กลไกที่เป็นไปได้ประกอบด้วย 1. ที-ลิมโฟซัยท์หลั่งทูเมอร์เนคโครซิสแฟคเตอร์-อัลฟ่า (tumor necrosis factor-α; TNF-α) และไปจับกับตัวรับสัญญาณของ TNF-α (TNFR1) บนผิวเซลล์เคอราติโนซัยท์ 2. ฟาส ไลแกนด์ (Fas Ligand) บนผิวเซลล์ที-ลิมโฟซัยท์จับกับ ฟาส (Fas) บนผิวเซลล์เคอราติโนซัยท์ หรือ 3. ที-ลิมโฟซัยท์หลั่งเอ็นไซม์แกรนซายม์บี (granzyme B) และเข้าไปในเซลล์เคอราติโนซัยท์ทางรูเปิดบนผิวเซลล์ หลังจากนั้นจะกระตุ้นเอ็นไซม์คาสเปส (caspase) ที่มีหลายชนิดและทำงานต่อเนื่องกัน (cascade) ในเซลล์เคอราติโนซัยท์ทำให้เกิดการตายแบบที่เรียกว่าอะพอพโตซิส (apoptosis) มีรายงานการทดลองที่ยืนยันกลไกอันแรก[17,18] คือพบ TNF-α สูงขึ้นในซีรั่มของผู้ป่วยไลเคนพลานัส และ ที-ลิมโฟซัยท์ที่สกัดจากรอยโรคสร้างอาร์เอ็นเอนำรหัส (messenger RNA) ของ TNF-α และหลั่ง TNF-α ออกมา นอกจากนี้ยังพบว่า TNF-α แสดงออกในที-ลิมโฟซัยท์ใต้ชั้นเยื่อบุผิวและที่ติดกับเซลล์เคอราติโนซัยท์ และพบตัวรับสัญญาณของ TNF-α (TNFR1) แสดงออกบนเซลล์เคอราติโนซัยท์ในชั้นเบซัลและที่อยู่เหนือชั้นเบซัล สรุปได้ว่าซีดีแปด ที-ลิมโฟซัยท์อาจจะหลั่ง TNF-α ซึ่งกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์เคอราติโนซัยท์โดยผ่านทาง TNFR1

ซีดีสี่ ที-ลิมโฟซัยท์ (CD4 T-lymphocytes)

นอกจากพบซีดีแปดที-ลิมโฟซัยท์จำนวนมากในชั้นเยื่อบุผิวแล้วยังพบซีดีสี่ที-ลิมโฟซัยท์จำนวนมากในชั้นลามิน่า โพรเพรีย (lamina propria) เป็นไปได้ว่าลักษณะทางคลินิกของไลเคนพลานัสขึ้นอยู่กับสมดุลย์ระหว่างปริมาณของซีดีแปดและซีดีสี่ที-ลิมโฟซัยท์ นอกจากนี้บทบาทของซีดีสี่ที-ลิมโฟซัยท์จะเกี่ยวข้องกับปฏิกิริยาระหว่างโมเลกุลเอ็มเอชซีคลาสทู (MHC class II) ที่ถูกสร้างมากขึ้นบนเซลล์ที่เสนอแอนติเจน เช่น แลนเกอร์ฮานส์เซลล์ (Langerhans cell) ที่พบจำนวนมากขึ้นในไลเคนพลานัส หรือ เคอราติโนซัยท์ และ ทีเซลล์รีเซ็พเตอร์ (T cell receptor; TCR) บนซีดีสี่ที-ลิมโฟซัยท์ ซึ่งจะไปกระตุ้นให้ซีดีสี่ที-ลิมโฟซัยท์หลั่งอินเตอร์ลิวคิน-2 (interleukin-2;

IL-2) และอินเตอร์เฟียรอนแกมม่า (interferon-gamma; IFN-γ) ซึ่งจะไปกระตุ้นซีดีแปดที-ลิมโฟซัยท์แล้วทำให้เกิดขบวนการอะพอพโตซิสของเซลล์เคอราติโนซัยท์ นอกจากนี้จากการศึกษาพบว่ามีการสร้างโมเลกุล ซีดีสี่สิบ (CD40) และ ซีดีแปดสิบ (CD80) มากขึ้นและมีการหลั่งอินเตอร์ลิวคิน-12 จากเซลล์ที่เสนอแอนติเจน ซึ่งจะกระตุ้นเซลล์ซีดีสี่ที-ลิมโฟซัยท์ให้สร้างและหลั่ง IFN-γ มากขึ้นในรอยโรคไลเคนพลานัส[19] เป็นไปได้ว่าการสร้างและหลั่งของ IFN-γ ที่เพิ่มขึ้นตรงบริเวณรอยโรคช่วยทำให้มีการแสดงออกของโมเลกุลเอ็มเอชซีคลาสทูบนเซลล์เคอราติโนซัยท์อยู่ตลอดเวลาซึ่งส่งเสริมให้โรคนี้เป็นเรื้อรัง ซึ่งเป็นลักษณะเด่นของไลเคนพลานัส สรุปได้ว่ารูปแบบของโมเลกุลที่แสดงออกบนเซลล์แต่ละชนิดหรือโมเลกุลที่ถูกหลั่งออกมาจากเซลล์บ่งชี้ถึงกลไกการเกิดพยาธิกำเนิดของโรคว่าเป็นแบบระบบภูมิคุ้มกันที่อาศัยเซลล์เป็นสื่อ (cell-mediated immunity)

แอนติเจนหนึ่งหรือสองชนิด?

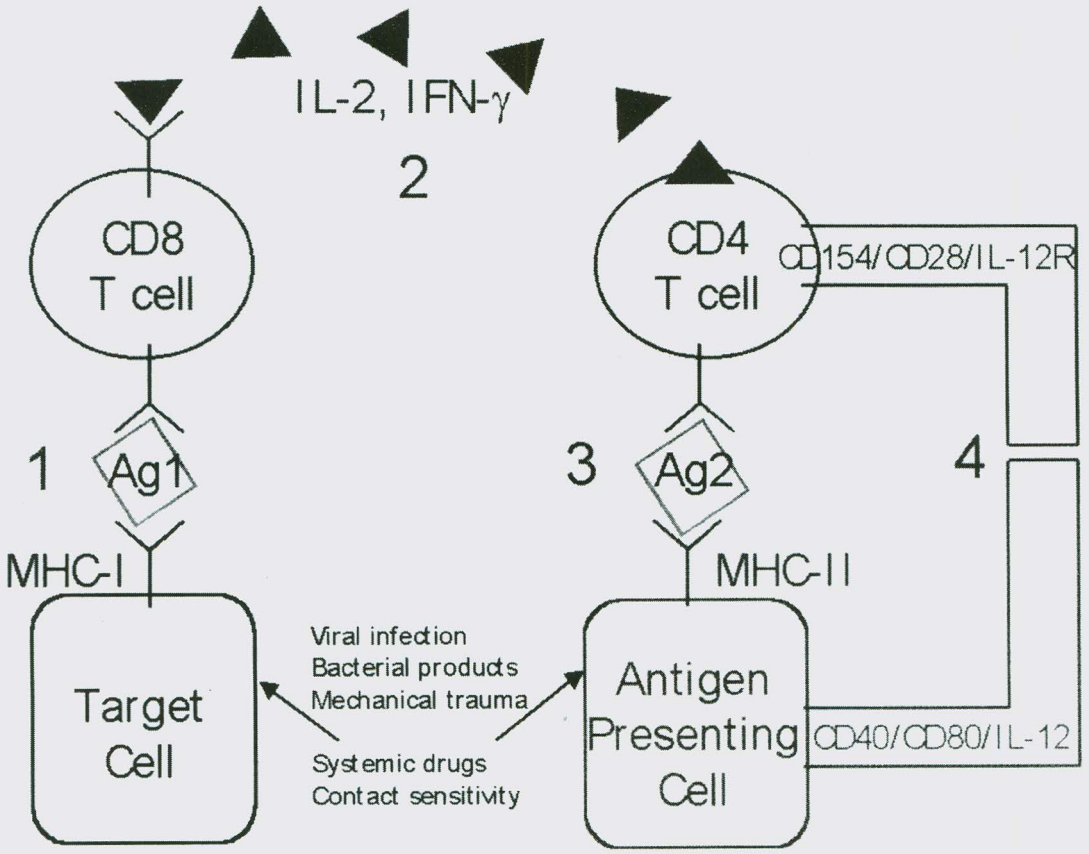
ยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัดว่ามีแอนติเจนกี่ชนิดและอะไรบ้างที่เกี่ยวข้องกับการเกิดโรคไลเคนพลานัส เป็นไปได้ว่าจะเป็นแอนติเจนเพียงชนิดเดียวที่ถูกเสนอบนทั้งโมเลกุลเอ็มเอชซีคลาสวันและคลาสทู หรืออาจจะเป็นแอนติเจนคนละชนิด แต่สิ่งที่สำคัญคือว่าแอนติเจนจะต้องถูกเสนอบนเอ็มเอชซีทั้งสองโมเลกุลนี้พร้อมๆ กัน เพื่อทำให้เกิดการกระตุ้นที-ลิมโฟซัยท์ทั้งสองชนิดไปพร้อมๆ กันและทำให้เกิดโรคขึ้น นอกจากนี้ทั้งซีดีสี่และซีดีแปด ที-ลิมโฟซัยท์สามารถกระตุ้นกันไปมาได้อีก

ชนิดของซัยโตคายน์ (Cytokine) ที่ถูกหลั่งออกมาจากที-ลิมโฟซัยท์

พบว่าเป็นชนิดที่ถูกสร้างจากที-เฮลพ์เปอร์เซลล์ชนิดที่ 1 (T-helper cell 1; Th1) เพราะว่าสามารถตรวจพบ IFN-γ และ TNF-α ในรอยโรคไลเคนพลานัสแต่ตรวจไม่พบซัยโตคายน์ที่ถูกสร้างจากที-เฮลพ์เปอร์เซลล์ชนิดที่ 2 (Th2) ซึ่งได้แก่ อินเตอร์ลิวคิน-4 และ -10[18] โมเลกุลต่างๆ บนเยื่อบุผิวของเซลล์ที่เสนอแอนติเจน เช่น ซีดีสี่สิบ ซีดีแปดสิบ และ เอ็มเอชซีคลาสทู หรือซัยโตคายน์ที่ถูกหลั่งมาจากเซลล์ที่เสนอแอนติเจน คือ อินเตอร์ลิวคิน-12 กระตุ้นให้ที-ลิมโฟซัยท์เปลี่ยนไปเป็น Th1 และมีการแสดงออกของตัวรับสัญญาณของแต่ละโมเลกุลที่อยู่บนเยื่อบุผิวของ Th1 นี้ได้แก่ ซีดีหนึ่งร้อยห้าสิบสี่ (CD154; CD40 receptor) ซีดียี่สิบแปด (CD28; CD80 receptor) และตัวรับสัญญาณของ IL-12 ซึ่งเป็นเครื่องบ่งชี้ว่าไลเคนพลานัสเกี่ยวข้องกับระบบภูมิคุ้มกันที่อาศัยเซลล์เป็นสื่อโดยผ่านทาง Th1 ดังนั้นถ้ายับยั้งการออกฤทธิ์ของโมเลกุลเหล่านี้เช่น IFN-γ, TNF-α, ซีดีแปดสิบ ซีดีสี่สิบ อินเตอร์ลิวคิน-12 โดยใช้ตัวยับยั้ง (inhibitor) ก็น่าจะมีผลในการรักษาไลเคนพลานัส แต่อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษาดังกล่าวในไลเคนพลานัส นอกเหนือไปจากการศึกษาในโรคภูมิคุ้มกันต้านเนื้อเยื่อตัวเองชนิดอื่นๆ เช่นโรคข้ออักเสบรูมาตอยด์ (rheumatoid arthritis) โรคมัลติเพิล สเคลอโรซิส (multiple sclerosis)[20,21] เป็นต้น

สรุปสมมติฐานที่ 1 เกี่ยวกับการนำเสนอแอนติเจนและการกระตุ้นที-ลิมโฟซัยท์

ซีดีแปดที-ลิมโฟซัยท์อาจจะจับกับแอนติเจนสิ่งแปลกปลอมร่วมกับโมเลกุลเอ็มเอชซีคลาสวันที่อยู่บนเคอราติโนซัยท์ในชั้นเบซัล (หมายเลข 1 รูปที่ 3) หลังจากนั้นซีดีแปดที-ลิมโฟซัยท์อาจจะต้องการสัญญาณเพิ่มเติมจากซีดีสี่ที-ลิมโฟซัยท์ให้ทำลายเซลล์เป้าหมายซึ่งก็คือเคอราติโนซัยท์ในชั้นเบซัล โดยผ่านทาง IL-2 และ IFN-γ (หมายเลข 2 รูปที่ 3) ซึ่งถูกสร้างและปลดปล่อยมาจาก Th1 ที่เปลี่ยนแปลงมาจากซีดีสี่ที-ลิมโฟซัยท์โดยสัญญาณที่เกิดจากปฏิกิริยาระหว่าง TCR-แอนติเจน (อาจจะเป็นคนละชนิดกับแอนติเจนข้างบน)-โมเลกุลเอ็มเอชซีคลาสทู (หมายเลข 3 รูปที่ 3) ซึ่งแสดงออกมาจากเซลล์ที่เสนอแอนติเจน ซึ่งอาจจะเป็นแลนเกอร์ฮานส์เซลล์หรือเซลล์เคอราติโนซัยท์เอง นอกจากนี้ยังมีโมเลกุลอื่นๆ ที่มีส่วนร่วมในการกระตุ้น ได้แก่ ซีดีสี่สิบ ซีดีแปดสิบ และ อินเตอร์ลิวคิน-12 บนเยื่อบุผิวเซลล์ที่เสนอแอนติเจน และ ซีดีหนึ่งร้อยห้าสิบสี่ ซีดียี่สิบแปด และตัวรับสัญญาณของอินเตอร์ลิวคิน-12 บนเยื่อบุผิวเซลล์ซีดีสี่ที-ลิมโฟซัยท์ (หมายเลข 4 รูปที่ 3) สมมติฐานนี้แสดงว่าซีดีสี่ และซีดีแปดที-ลิมโฟซัยท์ต้องจับกับแอนติเจนสิ่งแปลกปลอมที่ถูกเสนอขึ้นมาบนโมเลกุลเอ็มเอชซี และเกี่ยวข้องกับเซลล์ที-ลิมโฟซัยท์ที่ทำให้เกิดความเป็นพิษกับเซลล์เคอราติโน-



รูปที่ 3 *สมมติฐานที่ 1 สำหรับการนำเสนอแอนติเจนเฉพาะเจาะจงและการกระตุ้นที-ลิมโฟซัยท์ในไลเคนพลานัส สังเกตว่าแอนติเจนชนิดที่ 1 (Ag1) และแอนติเจนชนิดที่ 2 (Ag2) อาจจะเป็นชนิดเดียวกันหรือไม่ก็ได้ ดัดแปลงแก้ไขจาก Sugerman และคณะ[1]*

Figure 3 *The first hypothesis for specific antigen presentation and T-lymphocyte activation in lichen planus. Note that Ag1 and Ag2 may or may not be identical. Modified from Sugerman et al.[1]*

ซัยท์ นอกจากนี้สมมติฐานนี้ยังอธิบายกลไกในการปกป้องไม่ให้เกิดภาวะภูมิคุ้มกันต้านเนื้อเยื่อตัวเองโดยไม่จำเป็น เพราะว่าจำเป็นต้องอาศัยสัญญาณมาจากทั้งปฏิกิริยาที่เกิดกับซีดีแปด และซีดีสี่ที-ลิมโฟซัยท์ถึงจะทำให้เกิดการทำลายเคอราติโนซัยท์และเกิดโรคในที่สุด

จากสมมติฐานนี้การกระตุ้นที-ลิมโฟซัยท์ให้ทำงานเป็นสิ่งจำเป็น แต่อย่างไรก็ตามจากการศึกษาโดย Sugerman และคณะ[8] พบว่าไม่ใช่ซีดีแปดที-ลิมโฟซัยท์ทั้งหมดที่ถูกสกัดออกมาจากรอยโรคเป็นพิษต่อเซลล์เคอราติโนซัยท์ในหลอดทดลอง และโมเลกุลที่แสดงบนเยื่อบุผิวของที-ลิมโฟซัยท์ในชั้นเยื่อบุผิวตรงบริเวณรอยโรคก็เป็นชนิดที่ยังไม่เคยได้ถูกกระตุ้น (naïve) จากแอนติเจนเลย[22] ดังนั้นคำถามจึงเกิดขึ้นว่าเซลล์ที่ยังไม่เคยถูกกระตุ้นจำนวนมากนี้มาจากไหน และมีบทบาทอย่างไรในพยาธิกำเนิดของไลเคน-พลานัส จึงเป็นที่มาของสมมติฐานที่สองคือกลไกการเกิดโรคแบบไม่เฉพาะเจาะจงและไม่เกี่ยวข้องกับแอนติเจน

สมมติฐานที่ 2 กลไกการเกิดโรคแบบไม่เฉพาะเจาะจงและไม่เกี่ยวข้องกับแอนติเจน

เบสเมนท์เมมเบรน

ลักษณะทางคลินิกที่สำคัญประการหนึ่งของไลเคนพลานัสคือการที่เบสเมนท์เมมเบรนตรงบริเวณรอยต่อระหว่างชั้นเยื่อบุผิวและเนื้อเยื่อเกี่ยวพันฉีกขาด (รูปที่ 2B) แตกเป็นกิ่งก้าน หรือ มีการสร้างขึ้นอีกชั้น เป็นที่ทราบกันดีว่าเคอราติโนซัยท์ส่งเสริมการสร้างเบสเมนท์เมมเบรน โดยการปลดปล่อยคอลลาเจนชนิดที่ 4 (collagen type IV) และลามินิน 5 (laminin V)[23] ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าเซลล์เคอราติโนซัยท์ที่ตายจากขบวนการอะพอพโตซิสไม่สามารถช่วยสร้างเบสเมนท์เมมเบรนขึ้นมา หรือในทางตรงกันข้าม เมื่อมีการฉีกขาดของเบสเมนท์เมมเบรนทำให้

เซลล์เคอราติโนซัยท์ชั้นเบซัลไม่สามารถยึดติดกับสิ่งใด จึงกระตุ้นให้เกิดการตายแบบอะพอพโตซิส คำถามต่อมาคือสิ่งไหนเกิดก่อนระหว่างการตายของเคอราติโนซัยท์หรือเบสเมนท์เมมเบรนฉีกขาด ลักษณะที่เป็นวงจรเช่นนี้แสดงให้เห็นถึงการที่โรคเป็นเรื้อรัง (chronicity)

แมทริกซ์เมทัลโลโปรตีเนส (Matrix metalloproteinases; MMPs)

MMPs เป็นเอ็นไซม์โปรตีเนส (proteinase) ที่อาศัยสังกะสี (Zinc) ในการย่อยโปรตีนแมทริกซ์ภายนอกเซลล์ เช่น MMP-2 และ MMP-9 ตัดคอลลาเจนชนิดที่ 4 ในขณะที่ MMP-3 และ MMP-10 ตัดคอลลาเจนชนิดที่ 4 และลามินิน พบการแสดงออกของ MMP-2 และ MMP-3 ในเยื่อบุผิวบริเวณรอยโรค ในขณะที่พบ MMP-9 ถูกสร้างอย่างมากบริเวณแถบของเซลล์ที-ลิมโฟซัยท์ซึ่งอยู่ใต้ชั้นเยื่อบุผิว[24] นอกจากนี้ยังพบอีกว่า TNF-α สามารถกระตุ้นการสร้างและการทำงานของ MMP-9 ดังนั้นเป็นไปได้ว่าระดับ TNF-α ที่เพิ่มขึ้นในรอยโรคไลเคนพลานัสจะกระตุ้นการทำงานของ MMP-9 ทำให้เกิดการทำลายเบสเมนท์เมมเบรน ซึ่งเป็นผลทำให้เซลล์เคอราติโนซัยท์ตาย นอกจากนี้การฉีกขาดของเบสเมนท์เมมเบรนยังทำให้ซีดีแปดที-ลิมโฟซัยท์ที่เป็นพิษเข้าไปทำลายเซลล์เคอราติโนซัยท์เพิ่มมากขึ้น

แมสท์เซลล์ (Mast cells)

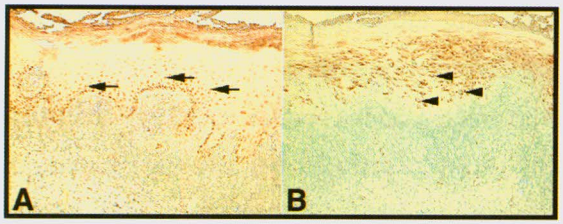
พบจำนวนแมสท์เซลล์ในรอยโรคมากขึ้น[25] นอกจากนี้ประมาณร้อยละ 60 ของจำนวนแมสท์เซลล์ที่พบในรอยโรคมีการปลดปล่อยสารที่อยู่ในแกรนูล (degranulation)[26] อาทิ TNF-α เอ็นไซม์คายเมส (chymase) และทริพเทส (tryptase) ดังนั้นเป็นไปได้ว่าแมสท์เซลล์จะมีบทบาทสำคัญในการทำลายเบสเมนท์เมมเบรน โดย TNF-α ที่ถูกหลั่งออกมากระตุ้นการทำงานของ MMP-9 และนอกจากนี้เอ็นไซม์คายเมสยังช่วยกระตุ้นการทำงานของ MMP-9 อีกด้วย[27]

คีโมคายน์ (Chemokine)

คีโมคายน์ถูกจัดอยู่ในครอบครัวซัยโตคายน์และถูกสร้างโดยเซลล์เกือบทั้งหมดของร่างกาย ตัวอย่างเช่น เรกูเลทเต็ด ออน แอ็คติเวชั่น นอร์มัล ที-เซลล์ เอ็กซ์เพรสด์ แอนด์ ซีครีทเต็ด (regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted; RANTES) ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการชักนำให้ลิมโฟซัยท์ โมโนซัยท์ (monocyte) อีโอซิโนฟิล (eosinophil) และแมสท์เซลล์เคลื่อนที่ RANTES ถูกสร้างจากเซลล์หลายๆ ชนิด เช่น ที-ลิมโฟซัยท์ เซลล์เคอราติโนซัยท์จากช่องปาก แมสท์เซลล์ จากการศึกษาพบว่าที-ลิมโฟซัยท์ที่ถูกสกัดจากรอยโรคมีการแสดงออกของ RANTES และนอกจากนี้ TNF-α ยังกระตุ้นให้หลั่ง RANTES เพิ่มขึ้นจากที-ลิมโฟซัยท์[26] ดังนั้นเป็นไปได้ว่า RANTES ที่หลั่งออกมาจากที-ลิมโฟซัยท์บริเวณรอยโรคจะเหนี่ยวนำให้แมสท์เซลล์มีการเคลื่อนที่เข้ามาสู่รอยโรคและกระตุ้นให้เกิดการปลดปล่อยสารที่อยู่ภายในแกรนูลของแมสท์เซลล์ ได้แก่ TNF-α ซึ่งก็จะกระตุ้นการสร้างและหลั่ง RANTES อีกที ซึ่งกลไกที่กระตุ้นกันไปมานี้จะทำให้โรคไลเคนพลานัสเกิดขึ้นอย่างเรื้อรัง นอกจากที่ RANTES จะช่วยในการเหนี่ยวนำและการปลดปล่อยสารจากแกรนูลของแมสท์เซลล์แล้ว RANTES ยังช่วยให้เซลล์ที่เกี่ยวข้องกับขบวนการอักเสบมีชีวิตยืนยาวขึ้นทำให้โรคเป็นเรื้อรังมากขึ้น

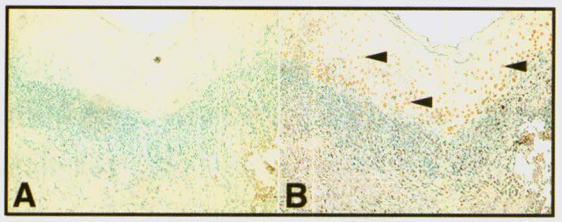
สรุปสมมติฐานที่ 2 กลไกการเกิดโรคแบบไม่เฉพาะเจาะจงและไม่เกี่ยวข้องกับชนิดของแอนติเจน

สมมติฐานนี้ประกอบไปด้วย 1. การทำลายเบสเมนท์เมมเบรนโดย MMP-9 ทำให้ 2. เซลล์เคอราติโนซัยท์ตายแบบอะพอพโตซิส 3. มีการเคลื่อนที่ของซีดีแปดที-ลิมโฟซัยท์เข้าไปทำลายเซลล์เคอราติโนซัยท์มากขึ้น 4. MMP-9 ที่สร้างมาจากที-ลิมโฟซัยท์ถูกกระตุ้นให้ทำงานมากขึ้นโดยเอ็นไซม์คายเมสจากแมสท์เซลล์ 5. แมสท์เซลล์ถูกชักนำให้เคลื่อนเข้ามาในรอยโรคและปล่อยสารจากแกรนูลโดย RANTES จากที-ลิมโฟซัยท์ 6. ซึ่งหนึ่งในสารที่ถูกปลดปล่อยออกมาได้แก่ TNF-α ที่ทำให้เกิดการสร้าง RANTES มากขึ้นหรือกระตุ้นการเคลื่อนที่ของที-ลิมโฟซัยท์จากเส้นเลือดเข้าสู่รอยโรคมากขึ้น สมมติฐานนี้กล่าวถึงเฉพาะที-ลิมโฟซัยท์ที่ไม่เฉพาะเจาะจงหรือยังไม่เคยถูกกระตุ้นโดยแอนติเจนใดๆเลย ซึ่งพบได้ในรอยโรค ดังนั้นที-ลิมโฟซัยท์ที่ไม่เฉพาะเจาะจงนี้อาจจะเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของโรคโดยการสร้าง MMP-9 และ RANTES



รูปที่ 4 *การปรากฏของรูปแบบที่ถูกกระตุ้นการทำงานของเอ็นไซม์คาสเปส-3 (ลูกศรในภาพ A) และรูปแบบที่ถูกตัดของโพลี (เอดีพี-ไรโบส)โพลีเมอเรส ซึ่งเป็นสารตั้งต้นของเอ็นไซม์คาสเปส-3 (หัวลูกศรในภาพ B) ในเซลล์เคอราติโนซัยท์ของไลเคนพลานัส สิ่งเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าเกิดการตายของเซลล์เคอราติโนซัยท์ในไลเคนพลานัสแบบอะพอพโตซิส ขยายจากขนาดตั้งต้น 10 เท่า*

Figure 4 *The presence of activated form of caspase-3 (arrows in panel A) and cleaved form of poly (ADP-ribose) polymerase, which is a substrate of caspase-3 (arrowheads in panel B), in keratinocytes of lichen planus. These demonstrate that keratinocytes in lichen planus undergo apoptotic cell death. Original magnification 10X.*



รูปที่ 5 *ไม่พบการทำลายสารพันธุกรรมออกเป็นท่อนๆ ในไลเคนพลานัส (A) ในขณะที่พบว่ามีการติดสีในนิวเคลียสของเซลล์เคอราติโนซัยท์จากชิ้นเนื้อไลเคนพลานัสเดียวกัน (หัวลูกศรในภาพ B) หลังจากที่ใช้เอ็นไซม์ดีเอ็นเอสวันย่อยสารพันธุกรรม เพื่อใช้เป็นตัวควบคุมที่ให้ผลบวกในระหว่างขั้นตอนของการทดลองด้วยวิธีวิเคราะห์ที่เรียกว่าอินซัยตู ทันเนิล ขยายจากขนาดตั้งต้น 10 เท่า*

Figure 5 *DNA fragmentation in lichen planus was not found (A), while nuclear staining was found in keratinocytes from the same lichen planus specimen (arrowheads in panel B) after DNase I was used to digest DNA in order to be a positive control during the experimental steps of an in situ TUNEL assay. Original magnification 10X.*

การตายของเซลล์เคอราติโนซัยท์แบบอะพอพโตซิสในรอยโรค

จากที่กล่าวมาข้างต้นการตายของเซลล์เคอราติโนซัยท์แบบอะพอพโตซิสเป็นผลลัพธ์สุดท้ายของการเกิดพยาธิสภาพ ไม่ว่ารอยโรคจะเริ่มเกิดเนื่องจากการรับรู้แอนติเจนของไลเคนพลานัสโดยที-ลิมโฟซัยท์ (ตามสมมติฐานที่ 1) หรือเริ่มจากการที่แมสท์เซลล์ปลดปล่อยสารในแกรนูลทำให้เกิดการกระตุ้นที-ลิมโฟซัยท์และการทำลายเบสเมนท์เมมเบรนด้วยเอ็นไซม์ MMP-9 จนทำให้ที-ลิมโฟซัยท์เข้าไปทำลายเซลล์เคอราติโนซัยท์ (ตามสมมติฐานที่ 2) ซึ่งเป็นไปได้ว่าเหตุการณ์เริ่มต้นของพยาธิกำเนิดของไลเคนพลานัสในผู้ป่วยแต่ละคนจะมีความแตกต่างกันไป เนื่องจากผู้เขียนมีความสนใจในขบวนการอะพอพโตซิสที่เกิดขึ้นในไลเคนพลานัสนี้ ผู้เขียนจึงได้ทำการศึกษาโดยการย้อมชิ้นเนื้อที่ได้จากรอยโรคไลเคนพลานัส และพบว่ามีการแสดงออกที่มากขึ้นของเอ็นไซม์คาสเปส (caspase) ในรูปแบบที่ถูกกระตุ้นการทำงาน (activated form) ในนิวเคลียส (nuclear staining) ของเซลล์เคอราติโนซัยท์ซึ่งเป็นตัวบ่งชี้หนึ่งของการเกิดอะพอพโตซิส (รูปที่ 4A) เมื่อเปรียบเทียบกับเยื่อบุผิวปกติ นอกจากนี้หนึ่งในสารตั้งต้น (substrate) ของเอ็นไซม์คาสเปสที่ถูกกระตุ้นการทำงาน ซึ่งได้แก่ โพลี (เอดีพี-ไรโบส)โพลีเมอเรส [Poly (ADP-ribose) polymerase; PARP] ถูกตัด (cleaved) ในเซลล์เคอราติโนซัยท์ (ชั้นเยื่อบุผิว) จากรอยโรคไลเคนพลานัส (รูปที่ 4B) เมื่อเปรียบเทียบกับการไม่พบสารตั้งต้นที่ถูกตัดนี้ในเซลล์เคอราติโนซัยท์จากเยื่อบุผิวปกติ ผลการทดลองเหล่านี้แสดงให้เห็นว่าแท้ที่จริงแล้วเกิดการกระตุ้นเอ็นไซม์คาสเปส และการทำงานของเอ็นไซม์นี้จริงๆ ในรอยโรคไลเคนพลานัส ซึ่งจะนำไปสู่ขบวนการอะพอพโตซิสในที่สุด ถึงแม้ว่าจะไม่สามารถตรวจพบการทำลายสารพันธุกรรมออกเป็นท่อนๆ (DNA fragmentation) ซึ่งเป็นลักษณะหนึ่งของการเกิดขบวนการอะพอพโตซิสก็ตาม (รูปที่ 5A) ผลการศึกษานี้ตรงกับรายงานการศึกษาที่ผ่านมาที่แสดงว่าไม่จำเป็นต้องเกิดการทำลายสารพันธุกรรมออกเป็นท่อนๆ ในขบวนการเกิดอะพอพโตซิสทุกครั้งเสมอไป[28,29]

บทสรุป

พยาธิกำเนิดของไลเคนพลานัสอาจจะเกี่ยวข้องกับกลไกต่างๆ ที่ถูกอธิบายด้วยสมมติฐานทั้งสองตามที่ได้กล่าวไว้ข้างต้น แต่ก็ยังไม่มีใครทราบถึง เหตุการณ์เริ่มต้น

ของการเกิดไลเคนพลานัส สาเหตุหรือชนิดของแอนติเจน หรือปัจจัยที่ทำให้ผู้ป่วยคนใดคนหนึ่งเสี่ยงต่อการเป็นไลเคนพลานัสมากขึ้น ดังนั้นยังมีคำถามมากมายที่เกี่ยวกับพยาธิกำเนิดของไลเคนพลานัสซึ่งกำลังรอคำตอบอยู่ อาทิ แอนติเจนที่ทำให้เกิดไลเคนพลานัสคืออะไร ลำดับเหตุการณ์ในการเกิดไลเคนพลานัสเป็นอย่างไร กลไกไหนที่กระตุ้นให้เกิดการตายแบบอะพอพโตซิสของเซลล์เคอราติโนซัยท์ ปัจจัยอะไรที่ทำให้ผู้ป่วยเสี่ยงต่อการเป็นไลเคนพลานัสมากขึ้น เป็นต้น คำตอบหรือความรู้ที่ได้จากการค้นคว้าวิจัยนี้จะมีความสำคัญอย่างมากในการนำไปประยุกต์ใช้ในคลินิกเพื่อหาวิธีใหม่ๆ หรือสารใหม่ๆ ในการรักษาไลเคนพลานัสต่อไปในอนาคต นอกเหนือจากการใช้ยาสเตียรอยด์ (steroid) ที่ใช้รักษาโรคไลเคนพลานัสในปัจจุบัน

กิตติกรรมประกาศ

ขอขอบพระคุณ อ. ดร. ทพญ. สาครรัตน์ คงขุนเทียน ที่ให้ขอเสนอแนะที่เป็นประโยชน์ต่อการเขียนบทความนี้ นอกจากนี้ขอขอบคุณทุนสนับสนุนนักวิจัยรุ่นใหม่ สำนักงานกองทุนสนับสนุนการวิจัย (สกว.) หมายเลข TRG4580028 ประจำปี พ.ศ. 2545 ที่สนับสนุนการตีพิมพ์บทความนี้และงานวิจัยบางส่วน

เอกสารอ้างอิง

1. Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ, Zhao ZZ, Zhou XJ, Khan A, et al. The pathogenesis or oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13: 351-367.
2. Chainani-Wu N, Silverman SJr, Lozada-Nur F, Mayer P, Watson JJ. Oral lichen planus: patient profile, disease progression and treatment responses. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 901-909.
3. Axéll T, Rundqvist L. Oral lichen planus- a demographic study. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; 15: 52-56.
4. Eisen D. The evaluation of cutaneous, genital, scalp, nail, esophageal, and ocular involvement in patients with oral lichen planus. Oral Surg *Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1999; 88:431-436.
5. Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol* 2001; 28:72-82.
6. Haapalainen T, Oksala O, Kallioinen M, Oikarinen A, Larjava H, Salo T. Destruction of the epithelial anchoring system in lichen planus. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 100-103.
7. Scully C, Beyli M, Ferreiro MC, Ficarra G, Gill Y, Griffiths M, et al. Update on oral lichen planus: etiopathogenesis and management. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998; 9: 86-122.
8. Sugerman PB, Satterwhite K, Bigby M. Autocytotoxic T cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol* 2000; 142:449-456.
9. Yamamoto T, Osaki T, Yoneda K, Ueta E. Cytokine production by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1994; 23:309-315.
10. Yamamoto T, Osaki T. Characteristic cytokines generated by keratinocytes and mononuclear infiltrates in oral lichen planus. *J Invest Dermatol* 1995; 104:784-788.
11. Holmstrup P, Dabelsteen E. Changes in carbohydrate expression of lichen planus affected oral epithelial cell membrane. *J Invest Dermatol* 1979; 73:364-367.
12. Spetz AL, Strominger J, Groh-Spies V. T cell subsets in normal human epidermis. *Am J Pathol* 1996; 149:665-74.
13. Sallusto F, Lanzavecchia A, Mackay CR. Chemo–kines and chemokine receptors in T-cell priming and Th1/Th2-mediated responses. *Immunol Today* 1998; 19:568-574.
14. Sugerman PB, Savage NW, Xu LJ, Walsh LJ, Seymour GJ. Heat shock protein expression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1995; 24:1-8.
15. Chaiyarit P, Kafrawy AH, Miles DA, Zunt SL, Van Dis ML, Gregory RL. Oral lichen planus: an immunohistochemical study of heat shock proteins

(HSPs) and cytokeratins (CKs) and a unifying hypothesis of pathogenesis. *J Oral Pathol Med* 1999; 28:210-215.

16. Abiko Y, Jinbu Y, Noguchi Y, Nishimura M, Kusano K, Amaratunga P, et al. Upregulation of human beta-defensin 2 peptide expression in oral lichen planus, leukoplakia and candidiasis: an immunohistochemical study. *Pathol Res Pract* 2002; 198:537-542.
17. Sugerman PB, Savage NW, Seymour GJ, Walsh LJ. Is there a role for tumor necrosis factor alpha (TNF-α) in oral lichen planus? *J Oral Pathol Med* 1996; 25:219-224.
18. Simark-Mattsson C, Bergenholtz G, Jontell M, Eklund C, Seymour GJ, Sugerman PB, et al. Distribution of interleukin-2, -4, -10, tumor necrosis factor-α and transforming growth factor-β mRNAs in oral lichen planus. *Arch Oral Biol* 1999; 44:499-507.
19. Constant SL, Bottomly K. Induction of Th1 and Th2 CD+ T cell responses: the alternative approaches. *Annu Rev Immunol* 1997; 15:297-322.
20. Malfait AM, Butler DM, Presky DH, Maini RN, Brennan FM, Feldmann M. Blockade of IL-12 during the induction of collagen-induced arthritis (CIA) markedly attenuates the severity of the arthritis. *Clin Exp Immunol* 1998; 111:377-383.
21. Windhagen A, Newcombe J, Dangond F, Strand C, Woodroofe MN, Cuzner ML, et al. Expression of costimulatory molecules B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), and interleukin 12 cytokine in multiple sclerosis lesions. *J Exp Med* 1995; 182:1985-1996.
22. Walton LJ, Macey MG, Thornhill MH, Farthing PM. Intraepithelial subpopulations of T lymphocytes and Langerhans cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med* 1998; 27:116-123.
23. Marinkovich MP, Keene DR, Rimberg CS, Burgeson RE. Cellular origin of the dermal-epidermal basement membrane. *Dev Dyn* 1993; 197:255-267.
24. Zhou XJ, Sugerman PB, Savage NW, Walsh LJ. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol* 2001; 28:72-82.
25. Zhao ZZ, Savage NW, Pujic Z, Walsh LJ. Immunohistochemical localization of mast cells and mast cell-nerve interactions in oral lichen planus. *Oral Dis* 1997; 3:71-76.
26. Zhao ZZ, Sugerman PB, Zhou XJ, Walsh LJ, Savage NW. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. *Oral Dis* 2001; 7:246-251.
27. Fang KC, Raymond WW, Blount JL, Caughey GH. Dog mast cell alpha-chymase activates progelatinase B by cleaving the Phe88-Gln89 and Phe91-Glu92 bonds of the catalytic domain. *J Biol Chem* 1997; 272:25628-25635.
28. Tomei LD, Shapiro JP, Cope FO. Apoptosis in C3H/10T1/2 mouse embryonic cells: evidence for internucleosomal DNA modification in the absence of double-stranded cleavage. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:853-857.
29. Zakeri ZF, Quaglino D, Latham T, Lockshin RA. Delayed internucleosomal DNA fragmentation in programmed cell death. *FASEB J* 1993; 7:470-478.

ขอสำเนาบทความที่ :

อ.ดร. สุทธิชัย กฤษณะประกรกิจ ภาควิชาทันตวิทยา-พยาธิวิทยาช่องปาก คณะทันตแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 50200

Reprint requests :

Dr. Suttichai Krisanaprakornkit, Department of Odontology & Oral Pathology, Faculty of Dentistry, Chiang Mai University 50200