บทที่ 4

Adhesion molecules in allergic rhinitis

Adhesion molecules, cytokines และ allergic inflammation[5, 28]

ใน allergic inflammation จะมี inflammatory cells ชนิดต่างๆ ถูกดึงดูดเข้ามาสู่บริเวณเนื้อเยื่อบริเวณที่เกิดโรค histamine ที่หลั่งออกมาจากปฏิกริยาภูมิแพ้จะทำให้เกิดการขยายตัวของหลอดเลือด มีผลทำให้เลือดไหลช้าลง เม็ดเลือดขาวจะค่อยๆ เคลื่อนไปตาม endothelial wall และจะจับ endothelial wall แล้วจึงมีการเคลื่อนที่ของเม็ดเลือดขาวออกจากหลอดเลือดเข้าสู่เนื้อเยื่อข้างเคียง ในจมูกของผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ เซลล์อักเสบที่มาชุมนุมบริเวณผนัง endothelium หลังถูกกระตุ้นด้วย antigen challenge ได้แก่ eosinophils, basophils และ T-lymphocytes ในกระแสเลือดที่ถูก recruit มาเกาะติดกับผนัง vascular endothelium เนื่องจากการกระตุ้นของ cytokines, chemokines และ adhesion molecules ซึ่งโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้พบว่ามี up regulation ของ VCAM-1 และ E-selectin เพิ่มขึ้นในจมูกมากกว่าโรคจมูกอักเสบจากสาเหตุอื่น

Cytokines[28, 47]

Cytokines เป็นโปรตีนที่หลั่งออกมาโดย activated lymphocytes และ mast cells ที่พบในบริเวณที่มี allergic reactions ทำหน้าที่สื่อสารการทำงานระหว่างเม็ดเลือดขาวชนิดต่างๆ และมีบทบาทในการกำหนดและควบคุม inflammatory reactions ที่จะเกิดตามมา cytokines ที่สร้างใน early phase ของปฏิกิริยา IgE-mediated เป็น proinflammatory mediators ซึ่งมีบทบาทสำคัญในการเกิด late phase cellular infiltration โดยบทบาทของ cytokines ใน allergic inflammation อาจมีฤทธิ์กระตุ้นการทำงานของเซลล์โดยตรง หรือทำให้เซลล์หลั่ง mediators มากขึ้น และยังชักนำให้มี expression ของ adhesion molecules บน epithelial cells และ endothelial cells ด้วย

Cytokines ที่มีส่วนสำคัญในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ ได้แก่

IFN-γ, IL-1 และ TNF-α เป็น เป็น proinflammatory cytokines ที่ induced ICAM-1 expression บน epithelial cells และ endothelial cells

IL-3 เป็น cytokines ที่กระตุ้น mast cell proliferation

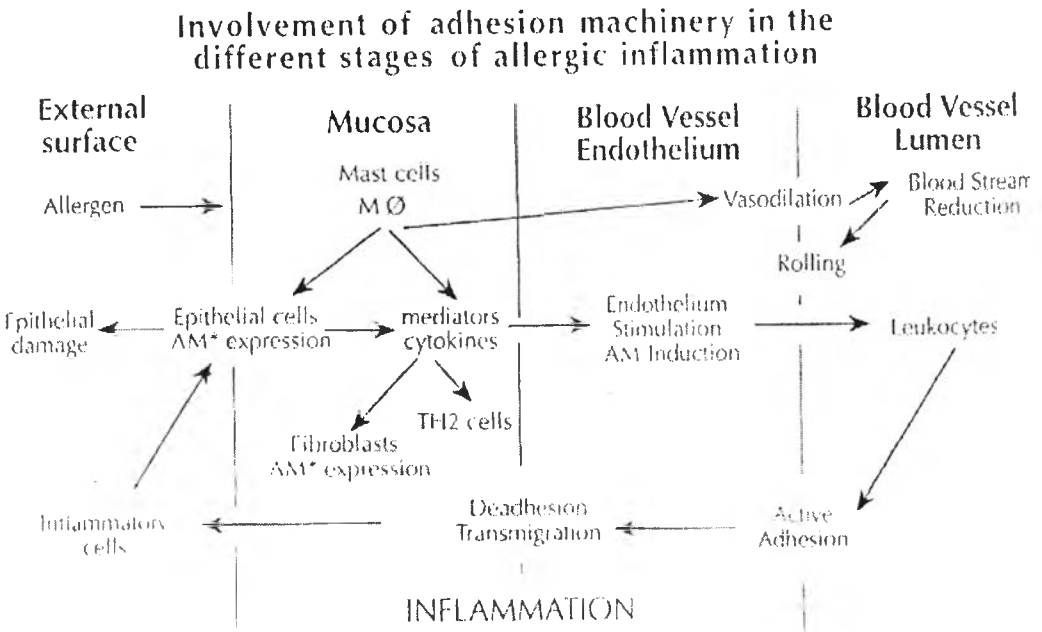
IL-5 เป็น eosinophil activating factor ที่ทำให้มี maturation ของ eosinophils และ activate mature eosinophils

IL-3, IL-5และ GM-CSF ช่วย prolong eosinophil survival

Adhesion molecules in allergic rhinitis

การอักเสบ (Inflammation) เกิดจากการชุมนุมของเม็ดเลือดขาว ณ ตำแหน่งที่มีการอักเสบหรือการติดเชื้อ การชุมนุมของเซลล์ต่างๆ เหล่านี้ ต้องอาศัยการเกาะติด (adhesion) กับ endothelium ก่อนซึ่ง adhesion molecules ต่างๆสามารถแบ่งออกได้เป็นหลาย family ได้แก่

1. Immunoglobulin super family (Ig) เช่น ICAMs, VCAMs
2. Integrins
3. Selectins เช่น L-selectin, E-selectin และ P-selectin



รูปที่ 4.1 Involvement of adhesion machinery in the different stages of allergic inflammation[5]

อย่างไรก็ตามการทำงานของ adhesion molecules ต่างๆ พบว่ามีความซ้ำซ้อนกันอย่างมากระหว่างโมเลกุลต่างๆ ที่เกี่ยวข้อง โดยสรุปแล้วอาจกล่าวได้ดังนี้

Leukocyte extravasation เป็นขั้นตอนสำคัญในขบวนการ leukocyte localization ภายในเนื้อเยื่อ เกิดจากการทำงานของ adhesion molecules บน leukocytes และ endothelial cells ปรากฏการณ์ cell-to-call interactions ในระยะแรกนี้อาศัย selectins เป็น adhesion molecules ตัวแรกที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการดังกล่าว ในขบวนการภูมิแพ้ histamine ที่หลั่งออกมาจะทำให้มีการขยายตัวของหลอดเลือดส่งผลให้การไหลเวียนของเลือดช้าลง ในขณะที่มีการขยายตัวของหลอดเลือด selectins ก็จะ expressed บนเซลล์เม็ดเลือดขาว ส่งผลให้มีการกลิ้ง (roll) ของเม็ดเลือดขาวบนเยื่อบุผิว endothelial wall เซลล์เม็ดเลือดขาวเหล่านี้จะจับกับ adhesion molecules บน endothelial wall ของหลอดเลือด

L-selectin เป็นตัวแรกที่ทำให้การ rolling ของเม็ดเลือดขาวอยู่บนผนังหลอดเลือด

P-selectin จะ express บนผิวของ endothelial cells แล้วทำให้เกิดการ rolling ของเม็ดเลือดขาว ณ ตำแหน่งที่มีการอักเสบ และเป็นตัวยึดให้เม็ดเลือดขาวเป็นตัวเกาะติดกับผนังหลอดเลือดอย่างหลวมๆ

ขั้นต่อไปการยึดติดกันที่แน่นหนาขึ้นจะอาศัยคู่โมเลกุลของ leukocyte β2-integins กับ ICAM-1 มายึดติดกันบน endothelium ซึ่งเกิดขึ้นภายหลัง selectin interactions โดยจะช่วยดึง mononuclear cells ให้เข้ามายังบริเวณที่มีการอักเสบตามหลัง neutrophils ปฏิกิริยาดังกล่าวจะทำให้การจับระหว่างเซลล์เม็ดเลือดขาว และ endothelial wall แน่นมากขึ้น โดย ICAM-1 นี้จะพบบนผิวของเซลล์หลายชนิด เช่น endothelial cells, epithelial cells, activated monocytes และ T cells ใน chronic allergic status พบว่ามี expression ของ ICAM-1 บน epithelial cells อยู่ตลอดเวลา ทำให้มีผลการเคลื่อนที่ของเซลล์เม็ดเลือดขาวไปยังบริเวณที่มีการอักเสบได้อย่างต่อเนื่อง ซึ่งขั้นตอนการเคลื่อนตัวของเม็ดเลือดขาวผ่านผนังหลอดเลือดเข้าไปในตำแหน่งที่มีการอักเสบจะอาศัย integrins (LFA-1, VLA-4) และ ligands (ICAM-1, VCAM-1)

Expression ของ ICAM-1 บน epithelial cells เกิดจากการกระตุ้นของ cytokines เช่น IL-1 และ TNF-α (สำหรับการใช้ histamine อย่างเดียว จะไม่สามารถกระตุ้นให้เกิด ICAM-1 expression ได้) ในผู้ป่วยที่แพ้ละอองเกสร พบว่ามี ICAM-1 expression บน epithelial cells ที่เยื่อบุตาและเยื่อบุจมูก ดังนั้นถ้าสามารถยับยั้ง expression ของ adhesion molecules ได้ ก็เป็นไปได้ที่จะป้องกันไม่ให้เกิด allergic inflammation ตามหลัง acute allergic response ได้ ยา antihistamine บางชนิดในกลุ่ม second generation เช่น cetirizine และ loratidine ก็พบว่ามีฤทธิ์ยับยั้ง allergen-induced ICAM-1 expression บน epithelial cells ได้

<u>ICAM-1 in allergic rhinitis</u> (ระดับของ ICAM-1 บนเซลล์เยื่อบุจมูกในโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้)

โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดตามฤดูกาล (Seasonal Allergic Rhinitis)

มีการศึกษาพบว่าเซลล์เยื่อบุผิว (epithelial cells) ตรวจพบมี ICAM-1 expression หลังจากถูกกระตุ้นด้วย allergen ได้ จากการศึกษาโดยใช้ conjunctival epithelial cells มากระตุ้นด้วย pollen พบว่าในภาวะปกติไม่มี ICAM-1 expression ทั้งในคนปกติหรือผู้ป่วยจากโรคโพรงจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ต่อละอองเกสรดอกไม้ในขณะที่ไม่มีอาการ แต่จะพบว่ามี ICAM-1 expression ในขณะที่มีอาการทางคลินิก ซึ่งในผู้ป่วยที่เป็นโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ต่อละอองเกสรดอกไม้ ICAM-1 สามารถตรวจพบได้บนผิวของ epithelial cells ในช่วง pollen season เท่านั้น[5]

โรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดตลอดปี (Perennial Allergic Rhinitis)

มีรายงานว่า ผู้ป่วยจมูกอักเสบภูมิแพ้ไรฝุ่นในช่วงที่ไม่มีอาการอะไรเลย ยังสามารถพบ ICAM-1 expression บ้างเล็กน้อยบนผิวของ conjunctival epithelial cell ได้ ในขณะที่ไม่พบว่ามี ICAM-1 expression เลยในกลุ่มผู้ป่วยจมูกอักเสบภูมิแพ้จากละอองเกสรดอกไม้ หรือในกลุ่มควบคุมปกติที่อาศัยอยู่ในสิ่งแวดล้อมเดียวกัน ณ ช่วงเวลาเดียวกัน นอกฤดูละอองเกสร เรียกปรากฏ

การณ์นี้ว่า minimal persistent inflammation[48] ซึ่งบ่งชี้ว่าในบางกรณีอาการและอาการแสดงอย่างเดียวไม่มีความไวเพียงพอที่จะบ่งถึงความผิดปกติทางพยาธิวิทยา เนื่องจาก ICAM-1 expression บน epithelial cells และเซลล์อักเสบในเยื่อบุจมูกยังสามารถตรวจพบได้ แม้จะไม่มีอาการอะไรเลยก็ตาม[5]

การตรวจพบ ICAM expression จะสามารถพบได้เร็วประมาณ 30 นาที หลังถูกกระตุ้นด้วย allergen บนผิว epithelial cells แล้วจะคงอยู่ได้นานถึง 48 ชม[49, 50] (การกระตุ้นด้วย histamine แต่เพียงอย่างเดียวไม่สามารถกระตุ้นให้มี I-CAM-1 expression ได้) การมี ICAM-1 expression บน epithelial cells จะทำให้เพิ่มความไวของ epithelial cells ที่จะถูกทำลายด้วย cells ชนิดที่จับกับ ICAM-1 ได้ เช่น eosinophils นอกจากนั้นยังเพิ่มโอกาสเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัส เนื่องจาก ICAM-1 เป็น receptor สำหรับไวรัสก่อโรคทางเดินหายใจบางชนิด เช่น human rhinovirus ได้

เนื่องจากปริมาณของ ICAM-1 expression บน epithelial cells มีความสัมพันธ์กับอาการทางคลินิกของโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ชนิดตามฤดูกาลและสัมพันธ์กับปริมาณเซลล์อักเสบใน conjunctiva และสัมพันธ์กับ epithelial cell activation เช่น ระดับของ cytokine release การวิจัยในปัจจุบันจึงมีการใช้ระดับของ ICAM-1 บนผิวของ epithelial cells เป็นตัวชี้บ่งถึงการสัมผัสต่อ allergen (allergen exposure) ซึ่งมีความไวกว่าอาการทางคลีนิกและสามารถใช้ติดตามการตอบสนองทางคลีนิกต่อการป้องกันและรักษาโรคภูมิแพ้ได้อีกด้วย [5]

วิธีการการวัด ICAM-1 Expression จากเซลล์เยื่อบุผิวในจมูก

ในปัจจุบันวิธีการการวัด ICAM-1 Expression จากเซลล์เยื่อบุผิวในจมูกที่เป็นมาตราฐานได้แก่ Immunocytochemistry โดยวิธี sensitive immunoenzymatic alkaline phosphatase-monoclonal anti-alkaline phosphatase (APAAP) complex procedure ซึ่งปรับปรุงจากวิธีของ Cordell et al. [68] โดยมีการศึกษาต่างๆที่ยืนยันผลของยาต้านฮิสตามีนต่อระดับของ ICAM-1 บนเซลล์เยื่อบุจมูกดังต่อไปนี้

ผลของยาต้านฮิสตามีนต่อระดับของ ICAM-1

Cetirizine: มีรายงานว่าสามารถลดจำนวนเซลล์อักเสบและ ICAM-1 expression บนเยื่อบุผิวนัยน์ตา (conjunctival epithelium) ในผู้ป่วยจมูกและตาอักเสบ (rhinoconjunctivitis) จากภูมิแพ้ต่อ Parietaria Judaica ทั้งใน early และ late-phase reaction หลังจาก allergen-specific challenge[7]

Loratadine: มีรายงานว่าสามารถลด ICAM-1 expression และ HLA-DR expression บนเซลล์เยื่อบุจมูก (nasal epithelial cells) ที่นำมากระตุ้นในหลอดทดลองด้วยฮิสตามีนได้[69]

การศึกษาเปรียบเทียบ loratadine กับ cetirizine: พบว่ายาทั้ง 2 ชนิดมีฤทธิ์ด้านการภูมิแพ้ใกล้เคียงกัน โดยสามารถลดจำนวน eosinophils และ metachromatic cells และระดับของ

ECP ในน้ำล้างจมูก รวมถึงลดระดับ ICAM-1 expression บนเซลล์เยื่อบุผิวในจมูกลงได้ใกล้เคียงกันในผู้ป่วยโรคจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ต่อ Parietaria และ/หรือ grass pollen ในช่วง pollen season[8]

Terfenadine: มีรายงานว่าสามารถลด ICAM-1 expression บนเซลล์เยื่อบุจมูกในผู้ป่วยจมูกอักเสบจากภูมิแพ้ต่อ Parietaria Judaica ได้ ทำให้อาการและอาการแสดงของผู้ป่วยลดลง และปริมาณเซลล์อักเสบในน้ำล้างจมูก (nasal lavage) ลดจำนวนลง[9]

Fexofenadine: มีรายงานการศึกษาในหลอดทดลองว่าสามารถลดการหลั่ง proimflammatory mediators จาก eosinophil และลด eosinophil chemotaxis และ adherence to endothelial cells รวมทั้งการหลั่ง ICAM-1 จากเซลล์เยื่อบุผิวในจมูก (human nasal epithelial cells) ที่เพาะเลี้ยงร่วมกับ eosinophil In vitro ได้[13]

การศึกษาในหลอดทดลองเปรียบเทียบผลของ terfenadine กับ fexofenadine ต่อ conjunctival epithelial cells และ fibroblasts พบว่าทั้งterfenadine และ fexofenadine สามารถยับยั้งการแสดงออกของ ICAM-1 และลดระดับของ soluble ICAM-1 จาก fibroblasts ที่ถูกกระตุ้นด้วย IFN gamma ได้ และ fexofenadine ยังช่วยลดการหลั่ง IL-6 จาก fibroblast อีกด้วย[70]

ตารางที่ 4.1 Effect of anti-allergic drugs on ICAM-1 expression on the conjunctival and nasal epithelium in vivo model[71]

Drugs	Eye		Nose		NAE
	ASC/ EP	ASC/ LP	ASC/ EP	ASC/ LP	
Cetirizine	↓	↓			↓ (HDM)
Terfenadine					↓ (Pollen)
Oxatomide	↓	↓			
Azelastine			↓	↓	
Deflazacort	↓	↓			
Local nasal immunotherapy			↓	↓	↓
ASC/EP = Early phase after ASC, ASC/LP = late phase after ASC, NAE = natural-allergen exposure; ↓ = reduced, ASC = antigen-specific challenge					