

บทบาทของ Langerhans cells ในการติดเชื้อ HIV

ธีรพร ชินชัย, วท.ม. (จุลชีววิทยา)*

บทคัดย่อ

การติดต่อของเชื้อ HIV-1 ทางเพศสัมพันธ์ จัดเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักในการนำไปสู่การเป็น AIDS พบว่า Langerhans cells บริเวณผิวหนัง และ dendritic cells เป็นเซลล์ที่เกิดการติดเชื้อ HIV มากที่สุด ที่เป็นเช่นนี้เพราะ นอกจาก LCs จะพบเป็นปริมาณมากที่สุดประชากรของ epithelial cells บริเวณ genital tract ของผู้หญิงแล้ว LCs ยังเป็นเซลล์พวกเดียวที่มี CD4 molecules ซึ่งจัดเป็นเป้าหมายหลักในการติดเชื้อ HIV ด้วย Viral replication สามารถแสดงให้เห็นได้จากการตรวจพบ HIV-DNA และ RNA ใน LCs ที่ติดเชื้อ บทความนี้จะวิเคราะห์ถึงความเป็นไปได้ว่า LCs ของ genital mucosae จัดเป็นเป้าหมายแรกในการติดเชื้อ HIV ภายหลังจากการมีเพศสัมพันธ์ และ LCs จะมีส่วนร่วมในการนำเชื้อ HIV ไปให้กับ T cell ได้อีกหลายตัว ซึ่งเหตุการณ์นี้จะนำไปสู่การเป็น AIDS ในผู้ป่วย HIV seropositive ได้ในที่สุด

Abstract

Roles of Langerhans cells in HIV infection

Teeraporn Chinchai, M.Sc.*

Herterosexual transmission of human immunodeficiency virus-1 (HIV-1) infection has become a major risk factor for the development of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Epidermal Langerhans cells (LCs) and their related dendritic cells appear to be the most infectable cells in this mode of transmission because LCs are not only the most population of resident epithelial cells of female genital tract but also the only cells expressing CD4 molecules which are possible target for HIV infection. Viral replication was demonstrated by detecting of HIV-DNA and RNA in infected LCs. In this review, We discuss the possibility that LCs of genital mucosae are among the first targets of HIV infection following sexual intercourse and can be involved in the transmission of virus to many T cells. This event ultimately leads to AIDS in HIV seropositive patients.

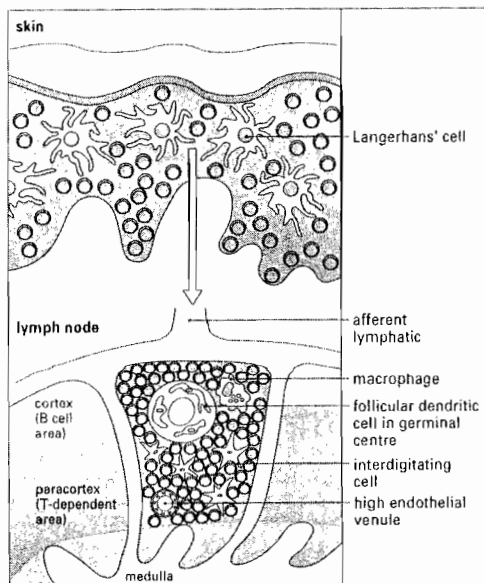
(MJS 1996 ; 3 : 78 - 85)

* ภาควิชาจุลชีววิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยศรีนครินทรวิโรฒ

* Department of Microbiology, Faculty of Medicine, Srinakharinwirot University.

บทนำ

Langerhans cells (LCs) เป็นเซลล์ในสายพันธุ์ของ Dendritic cells (DCs) ที่พบได้ในบริเวณผิวหนังโดยเฉพาะชั้น epidermis คุณสมบัติของเซลล์จะเป็น mononuclear cell ที่มี cytoplasm ยื่นยาวออกไปทุกทิศทางเป็นเส้นสาย (filament) ภายใน cytoplasm จะพบ granules ที่มีลักษณะจำเพาะ มีชื่อเรียกว่า Birbeck granules (The tennis-racket-shaped Birbeck granules) ซึ่งจะใช้สำหรับ characterized เซลล์จำพวกนี้ได้ LCs จัดเป็น antigen-presenting cell (APC) พวกหนึ่งและเนื่องจากสามารถพบ LCs ได้บริเวณผิวหนัง มันจึงมีส่วนอย่างยิ่งในการจับ Ag ที่จะเข้ามาทางผิวหนัง ไม่ว่าจะทาง topical หรือ intradermal ก็ตามเพื่อนำเสนอ (present) Ag เหล่านี้ให้กับ T cell ดังนั้น LCs จึงเป็นเซลล์ที่มีส่วนสำคัญในการก่อให้เกิด skin allergies เช่น delayed hypersensitivity และ allergic contact dermatitis โดยเมื่อ LCs จับกับ Ag แล้ว จะเคลื่อนที่จากผิวหนังเข้าไปยัง lymph node เพื่อทำการส่งผ่าน Ag ให้แก่ T cells ณ จุดที่มีการประสานกัน (interdigitate) ระหว่าง LCs กับ T cells LCs นั้นจะถูกเรียกใหม่ว่าเป็น interdigitating cell ดังแสดงในรูปที่ 1



รูปที่ 1 แสดงลักษณะของ LCs และการเคลื่อนที่จากผิวหนังสู่ lymph node ผ่านทาง afferent lymphatics เพื่อนำ Ag ไปเสนอต่อ T cells

บนผิวของ LCs จะมี molecule หลายๆ อย่างที่มีส่วนช่วยส่งเสริมให้ตัวมันเป็น APC ที่มีความสามารถสูง คือ มี MHC-II (HLA-DR), costimulatory molecules ที่จำเป็นในการกระตุ้น T cells เช่น B7 เป็นต้น โดย LCs จะสามารถกระตุ้น naive T cells ได้ด้วย จึงเป็นการเริ่มต้นการเกิด primary immune response นอกจากนี้ยังพบ surface ATPase activity, CD4 molecule ด้วย โดย molecule ทั้งหมดที่กล่าวมานี้ จะมีส่วนสำคัญในการช่วยให้เราสามารถตรวจสอบการทำงานและปริมาณของ LCs ในผิวหนังว่ามีการลดลงหรือเพิ่มขึ้นจากปกติหรือไม่ โดยทำการตรวจหา molecule เหล่านี้นั่นเอง

จากการศึกษาเกี่ยวกับการติดเชื้อ HIV ที่ผ่านมา พบว่าโอกาสเสี่ยงของการติดต่อผ่านทาง sexual contact มีสูงและพบได้มากที่สุด โดย molecule หลักที่ช่วยส่งเสริมให้ virus สามารถเข้าไปติดเชื้อในเซลล์ได้ คือ CD4 molecules⁴⁻⁶ (ปัจจุบัน พบว่า virus สามารถเข้าติดเชื้อในเซลล์ได้โดยไม่ต้องอาศัย CD4 molecules)⁷ และเนื่องจากว่า LCs ก็มี CD4 molecules บนผิวเซลล์ และพบเป็นปริมาณมากตามผิวหนังหรือเยื่อเมือก จึงอาจเป็นไปได้ว่า LCs เป็นเซลล์ในลำดับแรกที่จะถูก infect ด้วย HIV ดังนั้นในบทความนี้จะขอลำดับถึงการศึกษาที่พบว่า LCs มีส่วนร่วมในการแพร่กระจายการติดเชื้อ HIV โดยเฉพาะอย่างยิ่งผ่านทาง sexual transmission

การกระจายตัวของ LCs บริเวณ epithelial tissues

Lehner และคณะ⁸ ได้ทำการตรวจหา LCs บริเวณ epithelial tissues ตามที่ต่างๆ ได้แก่ cervico-vaginal, oral และ rectal epithelia โดยวิธีการตรวจหาใช้ CD1-specific monoclonal Ab (NA 1/34) และ anti-HLA-DR Ab (molecules ทั้ง 2 ชนิดนี้พบได้บนผิวของ LCs) ผลการตรวจสอบสามารถแจกแจงได้ตามตารางที่ 1

จากการศึกษาครั้งนี้ Lehner และคณะ พบว่า LCs มีปริมาณมากในบริเวณ vaginal และ ectocervical squamous epithelium และมีปริมาณลดลงมาในบริเวณ endocervical columnar epithelium เช่น

ตารางที่ 1 แสดงปริมาณของ LCs ใน epithelial tissues บริเวณต่างๆ ที่ได้จากการตรวจด้วย CD 1-specific monoclonal Ab และ anti - HLA-DR Ab

Langerhans cells in epithelial tissues		
Tissues	Monoclonal antibodies	
	CD1(NA1/34)	HLA-DR
Oral epithelium	10/10	10/10
Vaginal epithelium	10/10	10/10
Cervical epithelium		
Ectocervical squamous epithelium	13/13	13/13
Transformation zone	6/7	7/7
Endocervical columnar epithelium	9/13	†
Rectal epithelium	0/14	0/14

† endocervical epithelial cells ส่วนใหญ่จะทำปฏิกิริยากับ anti-HLA DR Ab ดังนั้นจึงยากที่จะแยกแยะจาก LCs

เดียวกับที่พบใน transformation zone ของ cervix โดยบริเวณที่กล่าวถึงเหล่านี้ จัดเป็นบริเวณที่ถ่ายทอดการถูกสัมผัสใน genital tract ของผู้หญิงขณะมีเพศสัมพันธ์ ดังนั้นจึงง่ายต่อการติดเชื้อโรคต่างๆ ที่สามารถถ่ายทอดผ่านทาง sexual transmission โดยเฉพาะการติดเชื้อ HIV จากการศึกษาค้นคว้านี้ยังสามารถพบ LCs ได้ใน oral mucosa ด้วย ซึ่งปริมาณที่พบจะใกล้เคียงกับที่พบใน vaginal epithelium แต่ไม่พบใน rectal epithelium

เหตุใดจึงกล่าวว่า LCs เป็นเซลล์ที่มีการติดเชื้อ HIV

มีข้อมูลที่ได้จากการศึกษาของนักวิทยาศาสตร์หลายคนๆ ที่แสดงให้เห็นว่าสามารถพบ viral DNA และ RNA ได้ภายใน LCs ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV⁹⁻¹³ ในบทความนี้จะขอยกตัวอย่างการศึกษาของ Zambruno และคณะ⁹ โดยวัตถุประสงค์ของการศึกษาค้นคว้านี้เพื่อที่จะตรวจดูว่า สามารถพบ HIV-1 proviral DNA ใน Epidermal LCs ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV หรือไม่ การ

ศึกษาค้นคว้านี้กระทำในผู้ป่วย HIV seropositive 9 ราย และกลุ่มควบคุม (control) 10 ราย การศึกษาทำโดยนำผิวหนังที่ปกติของผู้ป่วยและกลุ่มควบคุมมาทำการแยกเอาเฉพาะ epidermal cells (ECs) ออกมาจากนั้นทำการแยก LCs ออกจาก ECs โดยวิธีการใช้ immunomagnetic ดังนั้นจะได้เซลล์ 2 กลุ่ม คือ purified LC และ LC-depleted EC นำเซลล์ทั้ง 2 กลุ่มมาทำการตรวจหา HIV-1 proviral DNA โดยวิธี polymerase chain reaction (PCR) ใช้ primer จาก conserved regions (gag กับ env) ของ HIV-1 genome ผลการศึกษาของ Zambruno และคณะสามารถสรุปได้ดังตารางที่ 2

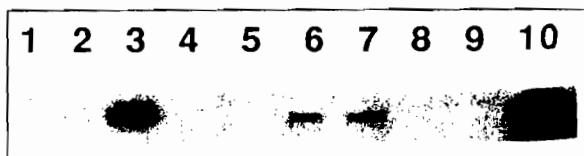
การศึกษาค้นคว้านี้สามารถตรวจพบ HIV-1 sequences ได้ใน purified LC 7 ใน 9 รายของผู้ป่วย HIV seropositive พบ HIV-1 proviral DNA ใน LC-depleted EC 1 ราย โดยความเข้ม (intensity) ของการตรวจพบจะน้อยกว่าที่พบใน purified LC มาก ทั้งนี้อาจเกิดจากการมีการปนเปื้อนของ LC ในส่วน LC-depleted EC คือไม่สามารถแยก LC ออกได้

ตารางที่ 2 แสดงถึงผลการตรวจหา HIV-1 proviral DNA ใน purified LC และ LC-depleted EC ของผู้ป่วย HIV seropositive 9 ราย และ HIV seronegative control 10 ราย ด้วยวิธี PCR

Patient	Age	CDC group	PCR			
			LC		LC-Depleted EC	
			<i>gag</i>	<i>env</i>	<i>gag</i>	<i>env</i>
1	26	III	-	-	-	-
2	25	III	+	+	+	-
3	37	III	+	+	-	-
4	25	IV C ₁	+	+	-	-
5	32	IV C ₁	+	+	-	-
6	26	IV C ₁	+	+	-	-
7	28	IV C ₂	+	+	-	-
8	25	IV C ₂	-	-	-	-
9	35	IV C ₂	+	+	-	-
Controls						
1-10	33-54		-	-	-	-

CDC group = Centers for Disease Control classification group

หมดและทั้ง purified LC และ LC-depleted EC จากกลุ่มควบคุมทั้ง 10 รายให้ผลลบ (negative result) ทั้งสิ้นการที่ผู้ป่วย HIV seropositive 2 ราย ตรวจไม่พบ HIV-1 proviral ด้วยวิธี PCR นี้ Zambruno และคณะอธิบายว่าขณะที่ทำการศึกษานี้ ผู้ป่วยทั้ง 2 ราย ยังไม่มี LCs ที่ติดเชื้อ HIV หรือจำนวนเซลล์ที่ติดเชื้อมีน้อยมาก จนไม่สามารถตรวจพบด้วยวิธี PCR ได้ ผล PCR analysis ของการศึกษานี้สามารถแสดงให้เห็นได้ในรูปที่ 2



รูปที่ 2 แสดงผล PCR analysis

จากรูปที่ 2 lane ที่ 1 แสดงถึง negative reagent control ; lane ที่ 2 และ 5 คือ purified LC

ของกลุ่มควบคุม ; lane 3, 6 และ 7 คือ purified LC ของผู้ป่วย HIV-seropositive (No. 3, 7 และ 9 ในตารางที่ 2) ; lane 4 คือ LC - depleted EC ของกลุ่มควบคุม ; lane 8 คือ LC-depleted EC ของผู้ป่วย HIV seropositive No. 9; lane 9 คือ HIV-1 negative control cells และ lane 10 คือ HIV-1 infected cells

มีการศึกษาของนักวิทยาศาสตร์อีกกลุ่มหนึ่งคือ Kanitakis และคณะ¹⁰ พวกเขาทำการตรวจหาทั้ง HIV-DNA และ RNA ในผิวหนังของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV ด้วยวิธี PCR เช่นเดียวกับ Zambruno แต่ในการศึกษานี้ มีการแยกแยะด้วยว่าพบการติดเชื้อ HIV ในผิวหนังชั้นใด คือ dermis หรือ epidermis ผลการศึกษาพบว่า สามารถตรวจพบทั้ง HIV-DNA และ RNA ในผิวหนังชั้น dermis ได้บ่อยหรือมากกว่าในชั้น epidermis คือพบ HIV-DNA 90% และ HIV-RNA 43% ในชั้น dermis ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV โดยในชั้น epidermis ของผู้ป่วยที่ติดเชื้อ HIV จะพบ HIV-DNA

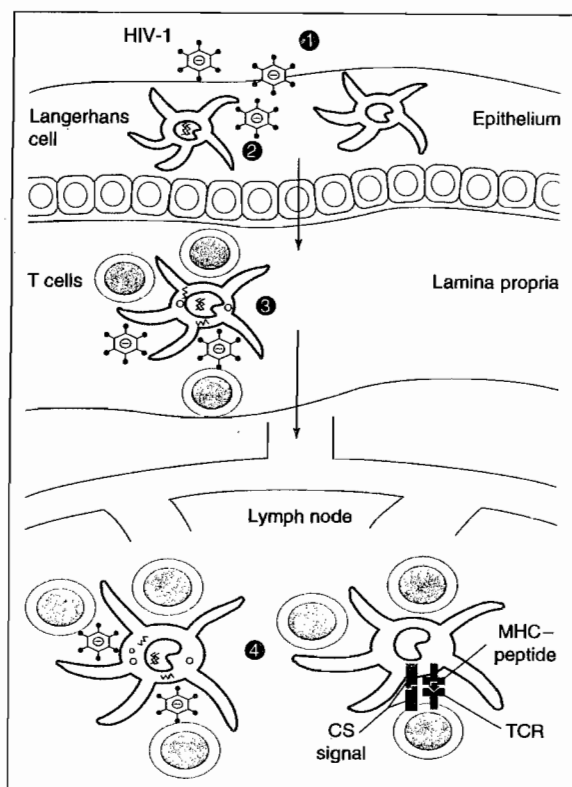
62% และ HIV-RNA 5% เท่านั้น และในการพบ HIV-RNA นี้ เป็นการชี้ให้เห็นว่า มี viral replication เกิดขึ้นในขณะนั้น ดังนั้นจึงสามารถกล่าวได้ว่าเชื้อ HIV จะมีปรากฏในชั้นผิวหนังของผู้ป่วยได้ตลอดช่วงเวลาการติดเชื้อ HIV

บทบาทของ LCs ในการติดเชื้อ HIV

- mucosal LCs กับการติดเชื้อ HIV

Heterosexual transmission นับเป็นปัจจัยเสี่ยงหลักของการติดเชื้อ HIV ที่พบได้ทั่วโลก¹⁴ ทั้งนี้ อาจเนื่องมาจากสามารถพบปริมาณของ virus particle ใน seminal fluid (10^8 per ml) มากกว่าที่พบได้ใน serum มาก ดังนั้นอัตราเสี่ยงและความง่ายต่อการถ่ายทอดเชื้อ HIV ผ่านทาง seminal fluid จึงมีสูง¹⁵ และดังที่กล่าวมาแล้วข้างต้น ถึงปริมาณของ LCs ที่พบได้มากในบริเวณ mucosa หลายๆ แห่ง และยังสามารถพบ viral DNA และ RNA ได้ใน LCs ด้วย ฉะนั้นจึงอาจกล่าวได้ว่า DCs และ LCs ที่อยู่ตาม vaginal และ oral epithelia จะเป็นด่านแรกในการพบกับเชื้อ HIV และเกิดการติดเชื้อขึ้นในที่สุด

จากการศึกษาต่อๆ มา พบว่านอกจาก CD4 molecules แล้ว เชื้อ HIV ยังสามารถติดต่อเข้าไปในเซลล์โดยผ่านทาง Fc^{15,16} และ complement receptor¹⁷ ที่อยู่บนผิวเซลล์ได้ด้วย ซึ่งจากการศึกษาของ Luma และคณะ ถึง mucosal LCs ก็พบว่า มี Fc receptor ของ IgG อยู่บนผิวของ endocervical และ transformation epithelia เช่นกัน พวกเขาจึงตั้งข้อสังเกตว่า น่าจะมีอย่างน้อย 2 ขบวนการ ในการที่ cervico-vaginal epithelia จะติดเชื้อ HIV นั่นก็คือ การติดเชื้อ HIV สู่ LCs โดยตรง (ทาง CD4 molecules) และการมี immune comokex (HIV-Ab) ไปจับกับ Fc_γ receptors บน endocervical และ vaginal epithelial cells จึงทำให้เซลล์ดังกล่าวติดเชื้อ และยังสามารถนำเชื้อ HIV ไปให้ CD4⁺ cells ที่อยู่รอบข้างได้อีกด้วย¹⁸ จากข้อมูลทั้งหมดนี้ สามารถกล่าวได้ว่า LCs ของ mucosal epithelia เป็นเซลล์พวกหนึ่งที่ตั้งอยู่ในกลุ่มแรกที่จะถูกติดเชื้อได้ภายหลังจากการสัมผัสกันระหว่าง mucosa และเชื้อ HIV ดังแสดงให้เห็นได้ตามรูปที่ 3¹⁸



รูปที่ 3 แสดงถึงแบบจำลองของ mucosal LCs ในการติดเชื้อ HIV

จากรูปที่ 3 หลังจากเชื้อ HIV แทรกเข้าสู่ mucosal epithelium แล้ว (1) HIV จะเข้าทำการติดเชื้อ LCs (2) ต่อจากนั้น LCs ที่ติดเชื้อ (infected LCs) จะเคลื่อนที่ไปยัง lamina propria (3) และเดินทางต่อไปยัง lymph nodes (4) ซึ่ง ณ ที่นี้เอง infected LCs จะถ่ายทอดเชื้อ HIV สู่ T cells ได้ทั้ง 2 พวก คือ naive และ memory CD4⁺ T cells ทั้งนี้เพราะ LCs เป็น APC ที่มีความสามารถสูง เหตุการณ์นี้จะเป็นจุดเริ่มต้นของการเกิดภูมิคุ้มกันจำเพาะต่อ virus นั้น

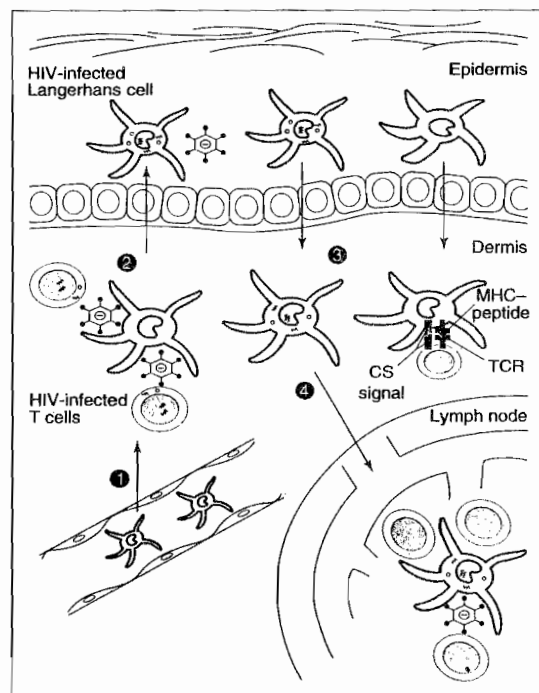
T cells ที่อยู่ตามผิวหนังชั้น dermis ส่วนใหญ่จะเป็น CD4⁺ CD45 RO⁺ memory T cells ซึ่งจะมี skin homing receptor ที่จำเพาะ นั่นคือ cutaneous lymphocyte-associated antigen (CLA) โดย CLA นี้สามารถจับกับ selectin ที่ปรากฏบนผิวของ endothelial cells¹⁹ จึงเป็นที่น่าสนใจว่า memory T cells เหล่านี้จะเป็นต้นมา conjugate กับ DCs และ LCs ที่อยู่ตามผิวหนัง เป็นสาเหตุให้ T cells สามารถรับเชื้อ HIV จาก DCs และ LCs ได้

LCs ที่ติดเชื้อ HIV จะสามารถนำเสนอ HIV antigen แบบ exogenous proteins ผ่านทาง MHC-II ให้แก่ CD4⁺ T helper (T_H) cells โดย LCs นี้จะมีความสามารถในการนำเสนอ Ag ได้ดีกว่า monocyte และ B cell เพราะการกระตุ้น T cell ต้องการ costimulatory molecules ที่พบบนผิว LCs ด้วย ดังนั้นจึงเห็นได้จากถ้าเราทำการทดลองโดยการผสม LCs กับ monoclonal Ab ต่อ molecules ที่พบได้บนผิวเซลล์ของ LCs เช่น HLA-DR, CD11b, CD18, CD50, CD54, CD58 หรือ CD80 สามารถที่จะยับยั้งการ proliferation ของ T cells ได้ จากผลการศึกษาชิ้นนี้ชี้ให้เห็นว่า LCs สามารถที่จะทำหน้าที่ควบคุมการตอบสนองของ T_H cells ต่อ viral Ag ได้ในระหว่างที่มีการติดเชื้อ HIV นอกจากนี้ LCs ยังสามารถกระตุ้น naive T cell ได้ด้วย จึงสามารถกล่าวได้ว่า mucosal LCs จะเป็นเป้าหมายหลักของเซลล์พวกแรกที่จะติดเชื้อ HIV ภายหลังจากที่มี sexual contact และเซลล์เหล่านี้จะมีความสำคัญในการกระตุ้นให้เกิด HIV-specific CD4⁺ T cells

- LCs จะติดเชื้อ HIV ที่บริเวณใดและเมื่อใด

จากการที่สามารถตรวจพบ epidermal LCs ที่ติดเชื้อ HIV ในผิวหนังจากหลายๆ แห่งของผู้ป่วย HIV seropositive ทำให้เกิดคำถามตามมาว่า LCs เหล่านี้ติดเชื้อ HIV ที่บริเวณใดและเมื่อใด จากการศึกษาของ Sala และคณะ²⁰ โดยการนำชั้นผิวหนังของผู้ป่วย HIV seropositive จากหลายๆ ที่บริเวณขามาทำการศึกษาถึงลักษณะของ viral DNA sequence โดยใช้วิธี PCR พวกเขาพบว่า แต่ละชั้นผิวหนัง (skin patch) จะพบ DNA sequence ที่เป็นเอกลักษณ์เฉพาะที่ คือในแต่ละชั้นจะมี sequence ที่ไม่เหมือนกัน หมายความว่าชั้นผิวหนังนั้นจะอยู่บริเวณติดกันหรือมาจากคนละข้างก็ตาม ดังนั้น ถ้า LC precursor ติดเชื้อ HIV-1 ใน bone marrow หรือในกระแสโลหิต การกระจายของ DNA sequence ระหว่างชั้นผิวหนังในที่ต่างกันก็ควรจะเหมือนกัน จากผลการศึกษาของ Sala และคณะได้ชี้ให้เห็นว่า การติดเชื้อ HIV น่าจะเกิดขึ้นบริเวณผิวหนังนั่นเอง ดังแสดงเป็นแบบจำลองได้ในรูปที่ 4¹⁸ การติดเชื้ออาจเกิดขึ้นในขณะที่ LC precu-

sor เดินทางผ่าน dermis (1) ไปสู่ epidermis (2) T cells ที่ติดเชื้อ HIV จะปล่อย HIV ออกมา ทำให้ HIV ไป infect LCs ที่เดินทางผ่านมา (2) เมื่อ LCs ติดเชื้อ HIV แล้วตัวมันจะทำหน้าที่เป็นแหล่งสะสม (reservoir) ของเชื้อในการส่งผ่านเชื้อไปสู่ T cells ตัวอื่นๆ ในขณะที่ LCs เดินทางผ่านไปยัง dermis (3) และ lymph node (4) ทั้งนี้ยังรวมถึงการที่ LCs สามารถกระตุ้นให้เกิดการติดเชื้อ HIV ไปยัง memory T cell ด้วย ดังนั้นจึงสามารถพบ HIV-1 proviral DNA และ RNA โดยวิธี PCR ได้ใน dermal sample ของผู้ป่วย HIV seropositive (ดังกล่าวแล้วตอนต้น)



รูปที่ 4 แสดงแบบจำลองของการที่ LCs จะติดเชื้อ HIV บริเวณผิวหนัง

- ความสามารถในการทำหน้าที่ของ LCs ที่ติดเชื้อ HIV

จากการศึกษาโดย Belsito และคณะ²¹ ที่ต้องการทราบว่า ในผู้ป่วย AIDS LCs ของพวกเขาจะปกติหรือไม่ ในการศึกษาครั้งนี้ใช้ HLA-DR (Ia antigen) และ ATPase activity เป็นตัวตรวจสอบ โดยจากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า LCs เป็นเซลล์พวกเดียวใน epidermis ที่มี HLA-DR และ ATPase activity บนผิวเซลล์ ดังนั้น การย้อม surface marker 2 ตัวนี้

จึงสามารถใช้ตรวจหาและตรวจนับปริมาณของ LCs ได้ ในการศึกษาครั้งนี้ต้องมีการหลีกเลี่ยงไม่ให้ผู้ที่ จะทำการตรวจหา LCs โดรงรังสี UV หรือมีการใช้ยา พวก corticosteroids เลย เพราะ 2 สิ่งนี้จะมีผลต่อ การลดปริมาณของ marker 2 ตัวนี้^{22, 23} การศึกษา ทำในผู้ป่วยที่เป็น AIDS โดยแบ่งเป็น 2 ประเภท คือ AIDS ที่มี opportunistic infection และ AIDS ที่มี Kaposi's sarcoma อย่างเดียวโดยไม่มีโรคอื่นแทรก, ผู้ป่วย ARC และกลุ่มควบคุม ซึ่งประกอบด้วยคนปกติ, คนปกติที่มีอัตราเสี่ยงต่อการเป็น AIDS คือ กลุ่มผู้ใช้ ยาเสพติดฉีดเข้าเส้นและกลุ่มรักร่วมเพศ, ผู้ป่วยด้วย malignant disease, ผู้ป่วยโรคติดเชื้ออื่นๆ ผลการ ศึกษาพบว่า ในพวกกลุ่มควบคุม ปริมาณของ LCs ทั้งจากการย้อมเพื่อตรวจ ATPase activity และ HLA-DR (Ia Ag) จะมียมากกว่าในผู้ป่วย AIDS ทั้ง 2 ประเภท แบบมีนัยสำคัญ ดังแสดงให้เห็นในตารางที่ 3

ตารางที่ 3 แสดงจำนวนของ LCs (Mean \pm S.E.) ในผู้ป่วย AIDS และกลุ่มควบคุมโดยการย้อม surface markers : ATPase activity และ Ia antigen (HLA-DR)

STUDY GROUP (No.)	NO. OF LANGERHANS' CELLS	
	STAINED FOR ATPASE ACTIVITY	STAINED FOR IA ANTIGEN
	cells/mm ²	
Patients with AIDS (24)		
Total (24)	316 \pm 43	278 \pm 33
Those with opportunistic infections (20, including 3 with Kaposi's sarcoma)	274 \pm 46	258 \pm 34
Those with Kaposi's sarcoma alone (4)	530 \pm 26	378 \pm 100
Patients with AIDS-related complex (6)	517 \pm 101	306 \pm 69
Controls (38)		
Normal controls (10)	705 \pm 21	749 \pm 19
At-risk controls (9)	666 \pm 21	704 \pm 25
Controls with malignant disease (10)	691 \pm 25	766 \pm 14
Controls with infectious disease (9)	708 \pm 27	655 \pm 30
Total (38)	693 \pm 12	721 \pm 13

จากการทดลองครั้งนี้ แสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วย AIDS จะมีปริมาณ LCs ลดลง โดยจะพบ surface marker เช่น HLA-DR²⁴ และ ATPase activity มี ปริมาณลดลง และจากหน้าที่ของ HLA-DR ที่มีส่วน ในการนำเสนอแอนติเจน ดังนั้นจึงเป็นการชี้แนะว่า จะมีการเปลี่ยนแปลงทางหน้าที่ของ LCs ในแง่ที่เป็น APC ว่าจะผิดปกติไป เป็นผลให้ LCs มีส่วนร่วมใน

การเกิดพยาธิสภาพที่พบได้ในผู้ป่วยโรค AIDS

จากข้อมูลที่กล่าวมาทั้งหมดข้างต้น สามารถสรุปได้ว่า ปัจจุบันที่การแพร่กระจายของ HIV ทาง sexual transmission มีเพิ่มมากขึ้น อาจเนื่องมาจาก มีการติดเชื้อของ LCs บริเวณ mucosa ได้ง่าย เนื่องจากบริเวณนี้มี LCs อยู่มากพอสมควร และ LCs ก็มี receptor ที่จำเพาะสำหรับเชื้อ HIV เมื่อ LCs ติด เชื้อแล้วจะสามารถส่งผ่านเชื้อไปให้กับ T cells ที่อยู่ บริเวณชั้นผิวหนัง หรือใน Lymph node ได้ เพราะ LCs จัดเป็น APC ที่มีความสามารถตัวหนึ่ง จากจุดที่ LCs สามารถเคลื่อนที่ต่อไปยังที่ต่างๆ ได้มากมาย จึงเป็น สาเหตุให้การแพร่กระจายของเชื้อมีโอกาสเกิดมาก ขึ้นตามไปด้วย ดังนั้น จะเห็นได้ว่าในอนาคตถ้าเรา ต้องการที่จะป้องกันหรือรักษาการติดเชื้อ HIV สิ่ง หนึ่งที่เราควรพิจารณาถึงก็คือ ทำอย่างไรถึงจะ สามารถควบคุม LCs ที่ติดเชื้อ HIV ไม่ให้มีการแพร่ กระจายไปยังเซลล์อื่นๆ โดยเฉพาะ T cells ได้ ซึ่งการ ผ่านเข้าของเชื้อ HIV สู่มucosal epithelia จำเป็น ต้องมีการศึกษากันเพิ่มเติมอีก เพราะในอนาคตเรา อาจสร้างภูมิคุ้มกันต่อเชื้อ HIV ผ่านทาง cervical-vaginal และ rectal ได้ การทำแบบนี้ถ้าสามารถ ทำได้จะทำให้ผู้ป่วยลดโอกาสการเป็น AIDS ได้บ้าง เพราะอย่างน้อยปริมาณ T cells ของพวกเขาจะไม่ถูก ทำลายเพิ่มมากขึ้นเนื่องจากการติดเชื้อผ่านทาง LCs

เอกสารอ้างอิง

1. Lydyard P, Grossi C. Cells involved in immune responses. In : immunology 3rd ed. Roitt I, Brostoff J, Male D. (editors) Mosby 1993 ; 215-216.
2. Tizard I. Immunology. An introduction 4th ed. Saunders College Publishing 1995 ; 89-91.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 2nd ed. W.B. Saunders 1994 ; 23 : 231-32.
4. Dalgleish AG, Beverley PC, Chapham PR, Crawford DH, Greaves MF, weiss RA. The CD4 (T4) antigen is an essential component of the receptor for the AIDS retrovirus. Nature 1984 ; 312 : 763-67.
5. Klatzmann D, Champagne E, Chamaret S et al. T-lymphocyte T4 molecule behaves as the receptor for human retrovirus LAV. Nature 1984 ; 312 : 767-68.
6. Maddon PJ, Dalgleish AG, McDougal JS, Clapham PR, Weiss Ra, Axel R. The T4 gene encodes the AIDS virus receptor and is expressed in the immune system and the brain. Cell 1986 ; 47 : 333.

7. Chehimi J, Prakash K, Shanmugam V et al. CD4 – independent infection of human peripheral blood dendritic cells with isolates of human immunodeficiency virus type 1. *J Gen Virol* 1993 ; 74 : 1277–1285.
8. Lehner T, Hussain L, Wilson J, Chapman M. Mucosal Transmission of HIV. *Nature* 1991 ; 353 : 709.
9. Zambruno G, Mori L, Marconi A, et al. Detection of HIV-1 in epidermal Langerhans cells of HIV-infected patients using the polymerase chain reaction. *J Invest Dermatol* 1991 ; 96 : 979–982.
10. Kanitakis J, Escaich S, Trepo C, Thivolet J. Detection of human immunodeficiency virus-DNA and RNA in the skin of HIV-infected patients using the polymerase chain reaction. *J invest Dermatol* 1991 ; 97 : 91–96.
11. Spiegel H, Herbst H, Niedobitek G, Foss HD, Stein H. Follicular dendritic cells are a major reservoir For human immunodeficiency virus type 1 in lymphoid tissues facilitating infection of CD4⁺ – T – helper cells. *Am J Pathol* 1992 ; 140 : 15–22.
12. Nuovo GJ, Forde A, Mac Connell P, Fahrenwald R. In situ detection of PCR-amplified HIV-1 nucleic acids and tumor necrosis factor c DNA in cervical tissues. *Am J Pathol* 1993 ; 143 : 40–48.
13. Tschachler E, Groh V, Popovic fM et al. Epidermal Langerhans cells – a target for HTLV – III/LAV infection. *J Invest Dermatol* 1987 ; 88 : 233–237.
14. Voeller B, Anderson DJ. Vaginal PH and HIV transmission. *JAMA* 1992 ; 267 : 1917–1919.
15. Takeda A, Tuazon CU, Ennis FA. Antibody-enhanced infection by HIV-1 via Fc receptor-mediated entry. *Science* 1988 ; 242 : 580.
16. Homsy J, Meyer M, Tateno M, Clarkson S, Lery JA. The Fc and not CD4 receptor mediates antibody enhancement of HIV infection in human cells. *Science* 1989 ; 244 : 1357.
17. Pantaleo G, Cohen OJ, Schwartzentruber DJ, Graziosi C, Vaccarezza M, Fauci AS. Pathogenic insights from studies of lymphoid tissue from HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1995 ; 10 (Suppl. 1) : s6–s14.
18. Zambruno G, Gianetti A, Bertazzoni U, Girolomoni G. Langerhans cells and HIV infection. *Immunol Today* 1995 ; 16 : 520–524.
19. Picker LJ, Kishimoto TK, Smith CW, Warnock RA, Butcher EC. ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T cells. *Nature* 1991 ; 349 : 796–799.
20. Sala M, Zambruno G, Vartanian JP, Marconi A Bertazzoni U, Wain-Hobson S. Spatial discontinuities in human immunodeficiency virus type 1 quasispecies derived from epidermal Langerhans cells of a patient with AIDS and evidence for double infection. *J Virol* 1994 ; 68 : 5280–5283.
21. Belsito DV, Sanchez MR, Baer RL, Valentine F, Thorbecke GJ. Reduced Langerhans cell Ia antigen and aTPase Activity in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* 1994 ; 310 : 1279–1282.
22. Aberer W, Schuler G, Stingl C, Honigsmann H, Worlff K. Ultraviolet light depletes surface markers of Langerhans cell. *J Invest Dermatol* 1981 ; 76 : 202–210.
23. Belsito DV, Flotte TJ, Lim HW, Baer RL, Thorbecke GT, Gigli I. Effect of glucocorticosteroids on epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 1982 ; 155 : 291–302.
24. Belsito DV, Thorbecke GJ. Reduced Ia-positive Langerhans cells in AIDS. *N ENGI J Med* 1984 ; 311 : 857–858.