

Ομαλός λειχήνας του στόματος: Σύγχρονες απόψεις για την παθογένεια

Ξανθινάκη Α.
Σκλαβούνου Α.

Εργαστήριο Στοματολογίας, Οδοντιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Περίληψη

Ο Ομαλός Λειχήνας του Στόματος (ΟΛΣ) θεωρείται σήμερα μια ανοσολογική αντίδραση που διαμεσοθαβείται από τα Τ-λεμφοκύτταρα.

Η παθογενετική διεργασία ξεκινά με την επίδραση ενός εκλητικού αιτίου (ιοί, βακτήρια, φάρμακα, κ.α.), που οδηγεί στην έκφραση του "αντιγόνου του ομαλού λειχήνα" στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων της περιοχής της βλάβης. Ακολουθεί η παρουσίαση από τα κύτταρα του Langerhans του συμπλέγματος αντιγόνου-MHC στα CD8 και CD4 Τ-λεμφοκύτταρα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την πρόκληση Τ helper-1 ανοσολογικής απόκρισης και την ενεργοποίηση των CD8 Τ-λεμφοκυττάρων, με συνέπεια την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων.

Στον παθογενετικό μηχανισμό συμμετέχουν ενεργά χυμοκίνες όπως τα Rantes, τα μόρια προσκόλλησης ICAM-1, VCAM-1 και ECAM-1 και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες του υποστρώματος. Τα μαστοκύτταρα διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο, συμμετέχοντας στην ενεργοποίηση, μετανάστευση, πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων. Η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ συμβάλλει στη χρονιότητα και τις υποτροπές της νόσου.

Στην παθογενετική διεργασία του ΟΛΣ φαίνεται, τέλος, να εμπλέκεται και διαταραχή του ανοσοκατασταλτικού μηχανισμού της στοματικής κοιλότητας.

What's New in the Pathogenesis of Oral Lichen Planus

Xanthinaki A., Sklavounou A.

Summary

Oral lichen planus (OLP) is a T-cell mediated chronic inflammatory oral mucosal disease. The immunological reaction begins with the expression of a lichen planus antigen in association with MHC class-I molecules on keratinocytes at the OLP lesion site. Antigen-specific CD8 cytotoxic T-lymphocytes are activated with help from CD4 T-helper-1 cells. This triggers keratinocyte apoptosis.

In this process are also involved RANTES secreted by OLP lesional T-cells, adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1 and ECAM-1, as well as matrix metalloproteinases. Mast cell/T-cell interaction is also crucial, with effects on T-cell activation, migration and proliferation. A pivotal role in the pathogenesis of long lasting inflammatory process is played by the activation of the transcription factor NFκB, whereas several studies have indicated a defective peripheral immune suppressor function.

ΛΕΞΕΙΣ ΕΥΡΕΤΗΡΙΟΥ • Ομαλός λειχήνας στόματος, παθογένεια

KEY WORDS • Oral lichen planus, pathogenesis

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ομαλός λειχήνας (ΟΛ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος, η οποία προσβάλλει το δέρμα και τους βλεννογόνους. Ο βλεννογόνος

της στοματικής κοιλότητας προσβάλλεται στην πλειοψηφία των περιπτώσεων, ενώ σε πολλούς ασθενείς η νόσος αρχίζει από το στόμα πριν ακόμα εμφανιστούν δερματικές εκδηλώσεις¹⁻⁴ (Εικόνες 1, 2). Σε αντίθεση με τον ΟΛ του δέρματος, ο οποίος είναι συνήθως ή-



Εικόνα 1 – Ομαλός λειχήνας Στόματος: Δικτυωτή μορφή.

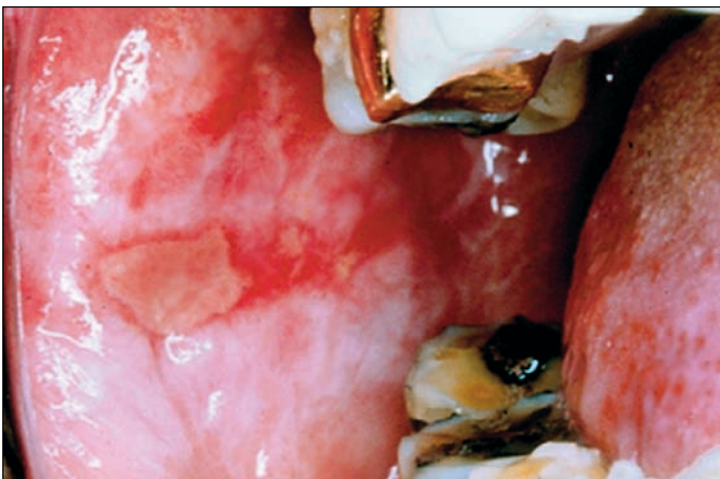
πιος και αυτοπεριοριζόμενος, ο ομαλός λειχήνας της στοματικής κοιλότητας (ΟΛΣ) διαδράμει συνήθως χρόνια πορεία με υφέσεις και εξάρσεις, προκαλώντας συχνά σοβαρά κλινικά συμπτώματα, ενώ αρκετές φορές εμφανίζεται ανθεκτικός στη χορηγούμενη θεραπευτική αγωγή και έχει την τάση να υποτροπάζει.^{1, 5-7}

Ο ομαλός λειχήνας του στόματος θεωρείται σήμερα μία χρόνια νόσος ανοσολογικής αρχής. Ο ρόλος της αυτοανοσίας στην παθογένεια της νόσου υπογραμμίζεται από πολλά χαρακτηριστικά όπως η χρονιότητα της νόσου, η έναρξη κατά την ενήλικη ζωή, η προτίμηση στο γυναικείο φύλο και η συχνή συνύπαρξη με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως το θύμωμα και η γυροειδής αλωπεκία.^{8,9} Αν και η ακριβής παθογένεια του ΟΛ παραμένει άγνωστη, αξιόλογες πρόσφατες μελέτες έχουν φωτίσει επαρκώς τις σημαντικότερες πτυχές της.¹⁰⁻¹⁵ Στην εργασία αυτή περιγράφονται αναλυτικά τα νεότερα βιβλιογραφικά δε-

δομένα που αφορούν στην παθογένεια της νόσου και προτείνεται μία ολοκληρωμένη υπόθεση για τα διαδοχικά στάδια του παθογενετικού μηχανισμού.

Τ-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ ΣΤΟΝ ΟΛΣ

Οι σύγχρονες απόψεις σήμερα συγκλίνουν στη θεώρηση ότι ο ομαλός λειχήνας είναι μια ανοσολογική αντίδραση που διαμεσολαβείται από τα Τ-λεμφοκύτταρα. Στις βλάβες του ομαλού λειχήνα παρατηρείται μαζική διήθηση από ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα, με συνοδή αυξημένη έκφραση των κυτταροκινών και τροποποιημένη έκφραση των μορίων προσκόλλησης τοπικά στο επίπεδο της βλάβης.¹³ Ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα (τα οποία εκφράζουν μόρια ΜHC τάξεως II) παρατηρούνται συχνά σε στενή γειτνίαση με τα κατεστραμμένα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής στιβάδας και τη βασική μεμ-



Εικόνα 2 – Ομαλός λειχήνας Στόματος: Διαβρωτική μορφή.

βράννη, αλλά και σε περιοχές εξέλκωσης του επιθηλίου.¹⁶⁻¹⁸ Τέλος, η χορήγηση φαρμάκων που καταστέλλουν το κυτταρικό σκέλος της ανοσιακής απάντησης, όπως η κυκλοσπορίνη και η ετρεπινάτη, έχει σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της λεμφοκυτταρικής διήθησης και τη κλινική βελτίωση των βλαβών του ομαλού λειχήνα.^{19,20}

Το λεμφοκυτταρικό διήθημα στον ΟΛΣ αποτελείται κυρίως από CD_4^+ και CD_8^+ T-λεμφοκύτταρα.^{16,21-29} Οι πρώιμες βλάβες του ΟΛΣ περιέχουν μεγαλύτερη αναλογία CD_4^+ T-λεμφοκυττάρων, ενώ οι όψιμες περιεχόμενα CD_8^+ T-λεμφοκύτταρα, παρατηρείται δηλαδή μία βαθμιαία συσσώρευση CD_8^+ T-λεμφοκυττάρων με την πρόοδο της νόσου.¹⁶ Στις βλάβες του ΟΛΣ παρατηρείται ακόμη μικρός αριθμός B-λεμφοκυττάρων και σπανιότερα NK-κύτταρα.^{16,28} Η πλειοψηφία των επιθηλιακών και υποεπιθηλιακών T-λεμφοκυττάρων είναι ενεργοποιημένα CD_8^+ που συσσωρεύονται στα επιφανειακά παρά στα εν τω βάθει στρώματα της θηλώδους μοίρας του χορίου.^{17,30} Μελέτες έχουν δείξει στενή γεινίαση των CD_8^+ T-λεμφοκυττάρων με τα αποπτωτικά επιθηλιακά κύτταρα στον ΟΛΣ.^{31,32}

ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ CD_8^+ T-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟΝ ΟΛΣ

Τα ανωτέρω υποδηλώνουν ότι τα CD_8^+ T-λεμφοκύτταρα συμμετέχουν ενεργά στην παθογένεια της νόσου και μάλιστα τα ενεργοποιημένα CD_8^+ T-λεμφοκύτταρα πιθανόν να ευθύνονται για την πρόκληση της απόπτωσης των επιθηλιακών κυττάρων στον ΟΛΣ.³³ Πράγματι, in vitro μελέτες έδειξαν ότι οι T-κυτταρικές σειρές και κλώνοι που απομονώθηκαν από βλάβες του ομαλού λειχήνα είχαν μεγαλύτερη κυτταροτοξική δράση εναντίον αυτόλογων κερατινοκυττάρων της περιοχής της βλάβης από αντίστοιχες T-κυτταρικές σειρές και κλώνους από το κλινικά υγιές δέρμα του ασθενούς. Επιπλέον, η κυτταροτοξική δράση των CD_8^+ T-λεμφοκυττάρων της βλάβης μπορούσε να ανασταλεί, εν μέρει, με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των MHC τάξης I μορίων.³⁴ Ο κυρίαρχος ρόλος των CD_8^+ T-λεμφοκυττάρων στην παθογένεια του ΟΛΣ επιβεβαιώνεται εξάλλου και από την έκφραση των χυμοκινών CCR5 και CCR3 και των συνδεμάτων τους RANTES/CCL5 και IP10/CXCL10 στα λεμφοκύτταρα της φλεγμονώδους διήθησης της βλάβης.³⁵

Είναι επομένως πιθανόν ένα πρώιμο γεγονός στην παθογένεση της βλάβης του ΟΛΣ να είναι η αναγνώ-

ριση από τα CD_8^+ T-λεμφοκύτταρα ενός αντιγόνου συνδεδεμένου με μόριο MHC τάξης I πάνω στα επιθηλιακά κύτταρα της βλάβης. Σαν αποτέλεσμα της αναγνώρισης του αντιγόνου και της ενεργοποίησής τους, τα CD_8^+ T-λεμφοκύτταρα προκαλούν την απόπτωση των κερατινοκυττάρων.¹⁰

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ CD_8^+ T-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΚΕΡΑΤΙΝΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Ο πρώτος κρίκος στην αλυσίδα του παθογενετικού μηχανισμού του ΟΛΣ φαίνεται να είναι κάποια μεταβολή στην αντιγονική έκφραση των επιθηλιακών κυττάρων.³⁶⁻³⁸ Η μεταβολή αυτή ανιχνεύεται από κάποιο CD_8^+ T-λεμφοκύτταρο με ειδικότητα ως προς το αντιγόνο. Υπάρχουν δύο θεωρίες όσον αφορά στην προέλευση του συγκεκριμένου CD_8^+ T-λεμφοκυττάρου: Η πρώτη θεωρία (**θεωρία της τυχαίας συναντήσεως - "Chance encounter" hypothesis**) υποστηρίζει ότι το CD_8^+ T-λεμφοκύτταρο, ευρισκόμενο σε περιπολία ρουτίνας στο επιθήλιο συναντά τυχαία το αντιγόνο των κερατινοκυττάρων. Η δεύτερη θεωρία (**θεωρία της "κατευθυνόμενης μετανάστευσης" - "Directed migration" hypothesis**) αναφέρει ότι το ειδικό για το αντιγόνο CD_8^+ T-λεμφοκύτταρο προσελκύεται προς το επιθήλιο μαζί με άλλα T-λεμφοκύτταρα (άσχετης ειδικότητας) κάτω από την επίδραση των χυμοκινών που εκλύονται από τα επιθηλιακά κύτταρα.³³

Συμπερασματικά, το αρχικό γεγονός στη δημιουργία του ΟΛΣ είναι πιθανόν η έκφραση κάποιου αντιγόνου στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων συνδεδεμένου με MHC μόριο τάξης I, στη θέση μελλοντικής ανάπτυξης της βλάβης του ΟΛΣ, με ή χωρίς συνοδή αύξηση της παραγωγής χυμοκινών από τα επιθηλιακά κύτταρα της περιοχής. Τα ειδικά για το αντιγόνο CD_8^+ T-λεμφοκύτταρα εισέρχονται στο στοματικό επιθήλιο σε μία περιπολία ρουτίνας ή προσελκύονται από τις εκλυόμενες από τα επιθηλιακά κύτταρα χυμοκίνες. Ακολούθως, τα ειδικά για το αντιγόνο CD_8^+ κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα προκαλούν την καταστροφή και απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων της βασικής στιβάδας.¹⁰

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ CD_4^+ T-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟΝ ΟΛΣ

Αν και η πλειοψηφία των ενδοεπιθηλιακών λεμφοκυττάρων στον ΟΛΣ είναι CD_8^+ κυτταροτοξικά T-

λεμφοκύτταρα, τα περισσότερα λεμφοκύτταρα στο θηλώδες χόριο είναι CD_4^+ βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (T-helpers).^{25,26,39}

Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί αυξημένος αριθμός κυττάρων Langerhans (LCs) με επίσης αυξημένη την έκφραση των MHC τάξης II μορίων στις βλάβες του ΟΛΣ. Τα επιθηλιακά κύτταρα εκφράζουν επίσης μόρια MHC τάξης II.^{40,41} Είναι πιθανόν η αυξημένη έκφραση του αντιγόνου, η έκφραση CD40 και CD80 και η έκφραση της IL-12 από τα MHC τάξης II αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (antigen-presenting cells - APC) στον ΟΛΣ να προάγουν μια T-helper-1 (Th1) CD_4^+ T-κυτταρική απάντηση με παραγωγή IL-2 και IFN- γ .⁴²

Πράγματι, τόσο τα LCs όσο και τα επιθηλιακά κύτταρα της ανθρώπινης επιδερμίδας είναι ικανά να παράγουν IL-2, ενώ έχει διαπιστωθεί η έκφραση IFN- γ από T-λεμφοκύτταρα που βρίσκονται σε γεινίαση με τα κύτταρα της βασικής στιβάδας στις βλάβες του ΟΛΣ.⁴³

Σύμφωνα με τα παραπάνω, μία υποθετική αλληλουχία γεγονότων στον ΟΛΣ περιλαμβάνει την παρουσίαση του αντιγόνου συνδεδεμένου με MHC τάξης II από τα LCs ή τα επιθηλιακά κύτταρα στα CD_4^+ T-βοηθητικά λεμφοκύτταρα, τα οποία διεγείρονται και εκκρίνουν τις κυτταροκίνες IL-2 και INF- γ της Th1 απάντησης. Ακολούθως, τα CD_8^+ κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα ενεργοποιούνται από το συνδυασμό (α) της παρουσίασης του αντιγόνου συνδεδεμένου με MHC τάξης I στα κύτταρα της βασικής στιβάδας και (β) της παραγωγής IL-2 και IFN- γ από την Th1 απάντηση. Τα ενεργοποιημένα CD_8^+ κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα προκαλούν κατόπιν την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων.¹⁰ Είναι πιθανόν η τοπική παραγωγή IFN- γ να συντηρεί την έκφραση των MHC τάξης II στα επιθηλιακά κύτταρα, συμμετέχοντας έτσι στην χρονιότητα της βλάβης.^{44,45}

ΦΥΣΗ ΤΟΥ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ (ΑΝΤΙΓΟΝΩΝ) ΣΤΟΝ ΟΛΣ

Όπως αναφέρθηκε, ο ομαλός λειχήνας θεωρείται μία αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, η οποία διαμεσολαβείται από τα T-λεμφοκύτταρα και κατά την οποία, τα επιθηλιακά κύτταρα, της βασικής στιβάδας, αναγνωρίζονται ως "ξένα" και καταστρέφονται.⁶

Η σειρά των γεγονότων φαίνεται να αρχίζει με την παρουσία κάποιου ενδογενούς ή εξωγενούς παράγοντα (ιοί, βακτήρια, φάρμακα, οδοντιατρικά επανορ-

θωτικά υλικά, μηχανικό τραύμα), ο οποίος μεταβάλλει την αντιγονικότητα της επιφάνειας των κυττάρων της βασικής στιβάδας, με αποτέλεσμα αυτά να καθίστανται αυτοαντιγόνα.⁴⁶ Αυτό οδηγεί στη σύνδεση τους με μόρια MHC τάξης I και II και την παρουσίασή τους στα CD_8^+ και CD_4^+ T-λεμφοκύτταρα, γεγονός που πυροδοτεί την ανοσολογική αντίδραση.¹⁰

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ ΘΕΡΜΙΚΟΥ SHOCK (HEAT SHOCK PROTEINS - HSP) ΣΤΗ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑ ΤΟΥ ΑΥΤΟΑΝΤΙΓΟΝΟΥ

Μελέτες στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν διαπιστώσει μια αύξηση της έκφρασης των HSP στα επιθηλιακά κύτταρα της περιοχής της βλάβης του ΟΛΣ.⁴⁷⁻⁴⁹ Αν και δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η αύξηση της έκφρασης των HSP από τα επιθηλιακά κύτταρα να είναι απλώς ένα επιφανόμενο που συνδέεται με προϋπάρχουσα φλεγμονή, θεωρείται πιθανό η αυξημένη έκφραση των HSP στα επιθηλιακά κύτταρα του στοματικού βλεννογόνου να είναι η κοινή συνδετική οδός επίδρασης διαφόρων εξωγενών παραγόντων στην παθογένεση του ΟΛΣ (ιοί, βακτήρια, φάρμακα, αλλεργιογόνα επαφής, μηχανικό τραύμα), να είναι δηλαδή ο παράγων εκείνος που τα καθιστά αυτοαντιγόνα.⁴⁸ Σύμφωνα λοιπόν με αυτή τη θεωρία, προδιάθεση στον ΟΛΣ μπορεί να προκύψει από κάποια δυσλειτουργία στη ρύθμιση της έκφρασης του γονιδίου των HSP ή από αδυναμία καταστολής της ανοσολογικής απάντησης, που ακολουθεί την αυτό-αναγνώριση των HSP.^{10,50}

ΟΛΣ ΚΑΙ T-HELPER-1 ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗ ΑΠΑΝΤΗΣΗ

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα CD_4^+ T-λεμφοκύτταρα στον ΟΛΣ ακολουθούν διαφοροποίηση προς την T helper-1 κατεύθυνση, η οποία οδηγεί στην παραγωγή IFN- γ και TNF α . Πράγματι, τα T-λεμφοκύτταρα του λεμφοκυτταρικού διηθήματος της βλάβης στον ΟΛΣ παράγουν και εκλύουν IFN- γ και TNF- α in vitro,^{34,44,51} ενώ, έχουν επίσης διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα TNF α στον ορό των ασθενών με ΟΛΣ.⁵² Η παραγωγή INF- γ από τα CD_4 T-λεμφοκύτταρα στον ΟΛΣ πιθανόν να οδηγεί στην έκλυση TNF- α από τα CD_8 T-λεμφοκύτταρα, με αποτέλεσμα την πρόκληση απόπτωσης των κερατινοκυττάρων.¹⁰ Επιπλέον, η IFN- γ αυξάνει τον ρυθμό διαφοροποίησης των επι-

θηλιακών κυττάρων, γεγονός που οδηγεί σε αύξηση του πάχους του επιθηλίου και την κλινική εμφάνιση με τη μορφή λευκής βλάβης⁷ (Εικόνα 1).

Η διαφοροποίηση των CD₄⁺ λεμφοκυττάρων προς την κατεύθυνση των T-βοηθητικών 1 κυττάρων προάγει την έκφραση του μορίου CD80 (B7-1) και την έκκριση της IL-12 από τα συνδεδεμένα με MHC τάξης II αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs).⁵³ Θεωρείται επίσης πιθανόν η διαφοροποίηση προς την T-helper 1 κατεύθυνση να υποβοηθείται και από την ενδοεπικοινωνία μεταξύ των CD₄⁺ T-λεμφοκυττάρων και των ενεργοποιημένων από το αντιγόνο, CD8 T-λεμφοκυττάρων. Αν και η δραστηριότητα της IL-12 δεν έχει υπολογιστεί επακριβώς στον ΟΛΣ, η αναστολή της έκκρισης αυτής πιθανόν να είναι ικανή να εμποδίζει την T-helper 1 διαφοροποίηση και τη δημιουργία της βλάβης του ΟΛΣ.¹⁰ Η παραγωγή της IL-12 από τα μονοκύτταρα, δενδριτικά και ενδοθηλιακά κύτταρα διεγείρεται από τη σύνδεση μεταξύ του μορίου CD40 της κυτταρικής επιφάνειας με το μόριο CD154 του T-λεμφοκυττάρου.⁵⁴ Ο ρόλος της σύνδεσης του CD40 με το CD154 στην παθογένεια του ΟΛΣ δεν είναι αποσαφηνισμένος, αν και θεωρείται πιθανόν η παρεμπόδιση της σύνδεσης αυτής να ελαττώνει την παραγωγή IL-12 από τα APCs και συνεπώς την T-helper 1 διαφοροποίηση του CD₄⁺ T-λεμφοκυττάρου, ασκώντας έτσι ευεργετική δράση στον ΟΛΣ.¹⁰ Ο νέος βιολογικός παράγοντας ustekinumab (Stelara - Janssen-Cilag International NV), ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της IL-12, πιθανόν να αποδειχθεί χρήσιμος προς την κατεύθυνση αυτή.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΚΑΤΑΣΤΡΟΦΗΣ ΤΩΝ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Ο μηχανισμός της απόπτωσης των επιθηλιακών κυττάρων από τα κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα δεν είναι, μέχρι σήμερα, αποσαφηνισμένος. Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν:

- (i) Σύνδεση του παραγόμενου από τα T-λεμφοκύτταρα TNFα στον αντίστοιχο υποδοχέα του (TNFα-receptor 1- TNFR1) στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων.
- (ii) Σύνδεση του CD95L (Fas ligand) της επιφάνειας των T-λεμφοκυττάρων με το CD95 (Fas) της επιφάνειας των επιθηλιακών κυττάρων.
- (iii) Έκλυση του κοκκιοενζύμου B (granzyme B) από τα T-λεμφοκύτταρα, το οποίο εισέρχεται στα επιθηλιακά κύτταρα μέσω μεμβρανικών πόρων που δημιουργεί η περφορίνη.

Όλοι οι παραπάνω μηχανισμοί έχουν τη δυνατότητα ενεργοποίησης του καταρράκτη των κασπασών των επιθηλιακών κυττάρων, γεγονός που οδηγεί στην απόπτωση τους.³¹ Μελέτες έχουν δείξει αυξημένα επίπεδα του TNFα στον ορό των ασθενών με ΟΛΣ, ενώ έχει επίσης διαπιστωθεί ότι τα T-λεμφοκύτταρα του ΟΛΣ από την περιοχή της βλάβης περιέχουν mRNA για τον TNFα και εκλύουν TNFα in vitro.^{44, 55} Είναι πιθανόν λοιπόν τα CD₈⁺ κυτταροτοξικά T-λεμφοκύτταρα να ασκούν την αποπτωτική τους δράση στα επιθηλιακά κύτταρα της βασικής στιβάδας μέσω έκφρασης του TNFα, ο οποίος δρα στον αντίστοιχο υποδοχέα του στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων.¹⁰

ΟΛΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑ ΠΟΥ ΕΚΦΡΑΖΟΝΤΑΙ ΚΑΙ ΕΚΛΥΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΑ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΜΕΝΑ T-ΛΕΜΦΟΚΥΤΤΑΡΑ (Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted-RANTES)

Τα RANTES (Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted) είναι μέλη της οικογένειας των χυμοκινών και παράγονται από διάφορα κύτταρα, συμπεριλαμβανομένων των ενεργοποιημένων T-λεμφοκυττάρων, των μαστοκυττάρων και των επιθηλιακών κυττάρων του στοματικού βλεννογόνου. Τα RANTES συμμετέχουν ενεργά στη "στρατολόγηση" των λεμφοκυττάρων, μονοκυττάρων, Natural Killers κυττάρων (NK), πωσινοφίλων, βασεοφίλων και μαστοκυττάρων. Η βιολογική δράση των RANTES επιτυγχάνεται μέσω της σύνδεσης τους με υποδοχείς της επιφάνειας των κυττάρων, όπως οι CCR1, CCR3, CCR4, CCR5, CCR9 και CCR10.^{10,56}

Έρευνες υποδηλώνουν σημαντικό ρόλο των RANTES στον ΟΛΣ. Έχει δείχθει ότι T-λεμφοκύτταρα από τον ΟΛΣ εκφράζουν RANTES in situ.⁵⁷ In vitro, τα T-λεμφοκύτταρα της βλάβης του ΟΛΣ εκφράζουν mRNA για RANTES, ενώ η διέγερση με TNF-α αυξάνει την έκλυση των RANTES από τα T-λεμφοκύτταρα.¹¹ Τα μαστοκύτταρα του ΟΛΣ εκφράζουν επίσης τον υποδοχέα CCR1 του RANTES in situ.⁵⁸ Ένας άγνωστος παράγοντας στο ελαιώδη T-λεμφοκύτταρα από τη βλάβη του ΟΛΣ αυξάνει την έκφραση του mRNA του CCR1 σε κυτταρική σειρά ανθρώπινων μαστοκυττάρων (human mast cell line-HMC-1) in vitro και διεγείρει τη μετανάστευση της HMC-1, ενώ αυτή η δράση αναστέλλεται μερικώς από αντι-RANTES αντίσωμα.⁵⁸ Το ίδιο εκχύλισμα διεγείρει την αποκοκκίωση της HMC-1 in vitro, με απε-

λευθέρωση TNFα και ισταμίνης, δράση η οποία αναστέλλεται επίσης από αντι-RANTES αντίσωμα.⁵⁹

Συνάγεται λοιπόν ότι τα RANTES που εκλύονται από τα Τ-λεμφοκύτταρα της βλάβης στον ΟΛΣ, πιθανόν να προσελκύουν τα μαστοκύτταρα και ακολούθως να διεγείρουν την αποκοκκίωσή τους στην αναπτυσσόμενη βλάβη. Η αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων οδηγεί στην απελευθέρωση TNFα, ο οποίος με την σειρά του, αυξάνει την έκλυση των RANTES από τα Τ-λεμφοκύτταρα της βλάβης του ΟΛΣ. Είναι πιθανόν ένας τέτοιος μηχανισμός θετικής ανάδρασης (feedback) να προάγει τη χρονιότητα της νόσου.⁶⁰

ΟΛΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

Τα μόρια προσκόλλησης είναι πρωτεΐνες οι οποίες ρυθμίζουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των λευκοκυττάρων αφ' ενός και του ενδοθηλίου των αγγείων ή του εξωκυττάρου στρώματος αφ' ετέρου.¹⁴ Έχει δειχθεί ότι τα ενεργοποιημένα Τ-λεμφοκύτταρα του φλεγμονώδους διηθήματος στον ΟΛΣ μεταναστεύουν στο στοματικό επιθήλιο με τη βοήθεια των μορίων προσκόλλησης ICAM-1 και VCAM.⁶¹

Το **Διακυτταρικό Μόριο Προσκόλλησης-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule-1-ICAM-1)**, (CD54) είναι ένα μόριο προσκόλλησης, μέλος της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην σύνδεση των λευκοκυττάρων με το ενδοθήλιο των αγγείων, αλλά και στη μετανάστευσή τους μέσω αυτού στον τόπο της φλεγμονής. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω σύνδεσης του ICAM-1 με το LFA-1 (Αντιγόνο-1 σχετιζόμενο με τη λειτουργία των Λεμφοκυττάρων - Lymphocyte Function Associated Antigen-1) (CD11a/CD18), το οποίο είναι παρόν σε όλα τα κυκλοφορούντα λεμφοκύτταρα.¹⁴ Το ICAM-1 ανευρίσκεται στο ενδοθήλιο των αγγείων τόσο του φυσιολογικού βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας, όσο και της ιστικής βλάβης του ΟΛΣ.⁶² Έχει μάλιστα διαπιστωθεί αυξημένη έκφραση ICAM-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα του υποεπιθηλιακού αγγειακού πλέγματος στον ΟΛΣ.⁶³ Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι η έκφραση του LFA-1 στα CD₄⁺ και CD₈⁺ Τ-λεμφοκυττάρων είναι αυξημένη στον ομαλό λειχήνα και μάλιστα είναι εντονότερη στα λεμφοκύτταρα που εφάπτονται στο χοροεπιθηλιακό όριο.^{46,61} Είναι επομένως πιθανόν η αυξημένη έκφραση των ICAM-1 των ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων και των επιθηλιακών κυττάρων που συνδέεται με τα (αυξημένα) επίπεδα LFA-1 των Τ-λεμφοκυττάρων, να έχει σαν α-

ποτελεσμα τη δυνατότητα προσκόλλησης των Τ-λεμφοκυττάρων στο ενδοθήλιο των αγγείων και κατόπιν στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων. Είναι εμφανές δηλαδή ότι η επαγόμενη από τις κυτταροκίνες αύξηση της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης ICAM-1 και LFA-1 στον ΟΛΣ, οδηγεί ουσιαστικά στη συσσώρευση των Τ-λεμφοκυττάρων στην περιοχή της βλάβης.^{46,61}

Το **Αγγειακό μόριο προσκόλλησης-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1-VCAM-1)**, (CD106) είναι άλλο ένα μέλος της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, το οποίο εκφράζεται από τα κύτταρα του ενδοθηλίου των αγγείων και υποβοηθά την προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα. Το VCAM-1 διαμεσολαβεί στην αρχική προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο αγγειακό τοίχωμα και τη διαπίδηση τους δια μέσου αυτού, ενώ η περαιτέρω μετανάστευση τους συνεπικουρείται από το ICAM-1.¹⁶ Μελέτες έχουν δείξει αυξημένη έκφραση του VCAM-1 σε συνδυασμό με τα ICAM-1 και LFA-1 στον ΟΛΣ.^{46,64-66} Ειδικότερα, έχει παρατηρηθεί εντονότερη αύξηση του VCAM-1 στα αγγεία που βρίσκονται σε στενή γειτνίαση με το λεμφοκυτταρικό διήθημα στη νόσο.⁶⁶ Φαίνεται λοιπόν ότι και η αυξημένη έκφραση του VCAM-1 στον ΟΛΣ συμμετέχει στην προσέλκυση των Τ-λεμφοκυττάρων στην περιοχή της βλάβης.

Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι στον ΟΛΣ αυξάνεται και η έκφραση του μορίου προσκόλλησης **LFA-3**, το οποίο συνδέεται με το μόριο CD2 των Τ-λεμφοκυττάρων και διαμεσολαβεί την κυτταρική προσκόλληση.⁶⁵ Πρόσφατη μελέτη απεκάλυψε ότι το LFA-3 εκφράζεται από τα επιθηλιακά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα του φυσιολογικού βλεννογόνου, αλλά και της ιστικής βλάβης στον ΟΛΣ.⁶⁵ Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκαν επίσης μεγάλες ποσότητες του LFA-3 στην περιοχή της υποεπιθηλιακής διήθησης του στρώματος, οι οποίες όμως δεν φαίνεται να συσχετίζονται με τα κύτταρα της περιοχής.⁶⁵ Είναι συνεπώς πιθανόν το "προσκολλημένο" στο στρώμα LFA-3 να χρησιμεύει σαν μια δομή στήριξης για τη σύνδεση και ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων, προάγοντας έτσι την δημιουργία της βλάβης.

ΟΛΣ ΚΑΙ ΠΡΩΤΕΪΝΕΣ ΕΞΩΚΥΤΤΑΡΙΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Μελέτες έχουν αποκαλύψει αυξημένη έκφραση των επιθηλιακών πρωτεϊνών της βασικής μεμβράνης του εξωκυττάρου υποστρώματος (extracellular matrix proteins - ECM proteins) στον ΟΛΣ.¹⁶ Πράγματι,

έχει παρατηρηθεί σημαντική αύξηση του κολλαγόνου τύπου IV αλλά και του κολλαγόνου τύπου VII και της λαμινίνης στη χοριοεπιθηλιακή ένωση στις βλάβες του ΟΛΣ, ενώ παράλληλα αυξάνεται και η έκφραση της β₁-ιντεργκρίνης της επιφάνειας του Τ-λεμφοκυτταρικού διηθήματος.¹⁶ Πιθανολογείται ότι οι αυξημένες πρωτεΐνες της βασικής μεμβράνης συνδέονται με τη β₁-ιντεργκρίνη της επιφάνειας των Τ-λεμφοκυττάρων και χρησιμεύουν ως "δίοδοι" για τη μετανάστευση των Τ-λεμφοκυττάρων στο επιθήλιο.^{16, 67}

Η ΒΑΣΙΚΗ ΜΕΜΒΡΑΝΗ ΣΤΟΝ ΟΛΣ

Όπως είναι γνωστό, τα επιθηλιακά κύτταρα συνεισφέρουν στη δομή της βασικής μεμβράνης με την έκλυση κολλαγόνου IV και λαμινίνης V.⁶⁸ Στον ΟΛΣ τα CD₈⁺ κυτταροτοξικά Τ-λεμφοκύτταρα προκαλούν απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων, με αποτέλεσμα να διαταράσσεται η δομή της βασικής μεμβράνης. Πράγματι, μελέτες διεπίστωσαν διακοπή της συνέχειας της βασικής μεμβράνης στον ΟΛΣ (παρουσία ρωγμών, διακλαδώσεων, διπλασιασμών).^{68,69}

Από την άλλη πλευρά, η ακεραιότητα της βασικής μεμβράνης λειτουργεί ως "σήμα επιβίωσης" προς τα κερατινοκύτταρα, εμποδίζοντας την έναρξη της απόπτωσης τους.⁷⁰ Συνεπώς, η διακοπή της συνέχειας της βασικής μεμβράνης μπορεί να πυροδοτήσει την απόπτωση των κερατινοκυττάρων στον ΟΛΣ. Εύλογα προκύπτει το ερώτημα ποιο από τα δύο γεγονότα προηγείται: η απόπτωση των κερατινοκυττάρων ή η διακοπή συνέχειας της βασικής μεμβράνης; Το πιθανότερο είναι οι δύο αυτοί μηχανισμοί να είναι αλληλένδετοι στην παθογένεια του ΟΛΣ, δηλαδή η διακοπή της συνέχειας της βασικής μεμβράνης να πυροδοτεί την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων και τα αποπτωτικά επιθηλιακά κύτταρα να αδυνατούν να επιδιορθώσουν την διάσπαση της βασικής μεμβράνης. Με τον τρόπο αυτό δημιουργείται ένας φαύλος κύκλος που έχει σαν αποτέλεσμα την χρονιότητα της νόσου.¹⁰

ΜΕΤΑΛΛΟΠΡΩΤΕΪΝΑΣΕΣ ΤΟΥ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑΤΟΣ

Οι μεταλλοπρωτεΐνασες του στρώματος (matrix metalloproteinases-MMPs) είναι μια οικογένεια ενδοπρωτεϊνών που περιέχουν ψευδάργυρο (Zn) και αριθμούν 20 τουλάχιστον μέλη. Η κύρια λειτουργία των MMPs είναι η πρωτεολυτική διάσπαση των πρω-

τεϊνών του συνδετικού ιστού του υποστρώματος.¹⁰ Μελέτη εναιωρήματος από καλλιέργεια Τ-λεμφοκυττάρων της περιοχής της ιστικής βλάβης στον ΟΛΣ κατέδειξε μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε MMP-9, σε σύγκριση με Τ-λεμφοκύτταρα από δείγμα περιφερικού αίματος ασθενούς με ΟΛΣ ή από μάρτυρες. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση ότι τα επίπεδα του mRNA της MMP-9 στα Τ-λεμφοκύτταρα της περιοχής της βλάβης, αλλά και η έκλυση της αντίστοιχης πρωτεΐνης παρουσιάζουν αύξηση μετά από διέγερση με TNFα.⁷¹ Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι στον ΟΛΣ ο TNFα διεγείρει τα Τ-λεμφοκύτταρα να εκκρίνουν MMP-9, η οποία ακολούθως διασπά την βασική μεμβράνη. Η βασική μεμβράνη, έχοντας χάσει την ακεραιότητά της, αδυνατεί να διατηρήσει το μήνυμα επιβίωσης των επιθηλιακών κυττάρων, γεγονός που πυροδοτεί την απόπτωσή τους. Επιπλέον, η διάσπαση της βασικής μεμβράνης από την MMP-9 πιθανόν να διευκολύνει την είσοδο των ειδικών για το αντιγόνο CD₈⁺ κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων στο επιθήλιο, όπου προάγουν περαιτέρω την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων.⁷¹ Ο TNFα μετατρέπεται από την αδρανή στην ενεργό του μορφή μέσω μιας μεταλλοπρωτεϊνάσης της βασικής μεμβράνης, της TACE (TNF-alpha Converting Enzyme).^{27,72,73} Οι Zhou et al (2001) έχοντας ταυτοποιήσει διάφορες MMPs στον ΟΛΣ θεωρούν ότι πιθανόν ένας επιπρόσθετος ρόλος των MMPs στον ΟΛΣ να είναι ακριβώς η έκλυση της ενεργούς μορφής του TNFα από τα Τ-λεμφοκύτταρα της βλάβης.⁷¹

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΑΣΤΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟΝ ΟΛΣ

Η ανεύρεση αυξημένου αριθμού μαστοκυττάρων είναι σταθερό εύρημα στις βλάβες του ΟΛΣ.⁷⁴⁻⁷⁶ Μορφολογικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένη πυκνότητα, αλλά και αυξημένη αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων στη νόσο.⁷⁴⁻⁷⁶ Ενδιαφέρουσα επίσης είναι η παρατήρηση ότι τα μαστοκύτταρα στον ΟΛΣ ανευρίσκονται σε άμεση επαφή με τα Τ-λεμφοκύτταρα, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ των δύο τύπων κυττάρων.^{75,76} Είναι πιθανόν, η αλληλεπίδραση αυτή να σχετίζεται άμεσα με την ικανότητα των μαστοκυττάρων να δρουν ως "ερασιτεχνικά" αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, παρουσιάζοντας το αντιγόνο στα Τ-λεμφοκύτταρα. Υπέρ της λειτουργίας αυτής των μαστοκυττάρων συνηγορεί η περιαγγειακή κατανομή τους,⁷⁷ αλλά και η ικανότητα τους να εκφράζουν μόρια MHC τάξεως I και II, τα ο-

ποία είναι, ως γνωστόν, απαραίτητα για τη σύνδεση και τη παρουσίαση του αντιγόνου στα Τ-λεμφοκύτταρα.^{78,79}

Επιπρόσθετα, τα μαστοκύτταρα μπορούν επίσης να εκφράσουν τα Β7-1, Β7-2 και CD54 μόρια προσκόλλησης, τα οποία είναι αναγκαία για τη δημιουργία του "δεύτερου σήματος" ενεργοποίησης των Τ-λεμφοκυττάρων κατά την διάρκεια της αντιγονικής παρουσίασης.⁸⁰ Τέλος, είναι γνωστό ότι τα μαστοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα να επεξεργάζονται κυτταροπλασματικά ιικά και βακτηριακά αντιγόνα και να τα παρουσιάζουν στα Τ-λεμφοκύτταρα συνδεδεμένα με μόρια ΜHC τάξης Ι.^{78,81} Όλες οι ανωτέρω παρατηρήσεις συνηγορούν υπέρ ενός επικουρικού ρόλου των μαστοκυττάρων στην παρουσίαση του αντιγόνου στα Τ-λεμφοκύτταρα και στην επακόλουθη ενεργοποίησή τους, γεγονός που αποτελεί το έναυσμα για την έναρξη της χρόνιας φλεγμονώδους διεργασίας στον ΟΛΣ.⁷⁷

Μία σημαντική δράση των μαστοκυττάρων είναι η *διευκόλυνση της κινητοποίησης και μετανάστευσης των Τ-λεμφοκυττάρων* από τη μικροκυκλοφορία στο συνδετικό ιστό και από εκεί στο επιθήλιο της βλάβης του ΟΛΣ.⁷⁷ Τα μαστοκύτταρα κινητοποιούν **άμεσα** τα Τ-λεμφοκύτταρα μέσω απελευθέρωσης χημειοτακτικών παραγόντων όπως η λεμφοτακτίνη για τα CD8⁺ Τ-λεμφοκύτταρα, η IL-16 για τα CD4⁺ Τ-λεμφοκύτταρα και η IL-8 για τα λεμφοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα.^{82,83} Ένας άλλος μηχανισμός διευκόλυνσης της μετανάστευσης των Τ-λεμφοκυττάρων είναι η επαγωγή από τα μαστοκύτταρα της έκφρασης των μορίων προσκόλλησης (adhesion molecules) στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω απελευθέρωσης του TNFα από τα μαστοκύτταρα και οδηγεί στην αυξημένη έκφραση των ECAM-I (CD62e), VCAM-I (CD106) και ICAM-I (CD54) στα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων.^{60,84} Η αυξημένη έκφραση των μορίων αυτών είναι απαραίτητη για την προσκόλληση των λεμφοκυττάρων στον αυλό των αιμοφόρων αγγείων και την επακόλουθη εξαγγείωση αυτών.^{60,84,85}

Τα μαστοκύτταρα συμμετέχουν ακόμη στη *διάσπαση της βασικής μεμβράνης* στον ΟΛΣ, με αποτέλεσμα τη διευκόλυνση της εισόδου των Τ-λεμφοκυττάρων δια μέσου των ρωγμών στο επιθήλιο.⁵⁷ Η διάσπαση της βασικής μεμβράνης επιτυγχάνεται από τα μαστοκύτταρα μέσω απελευθέρωσης των ειδικών τους πρωτεασών (χυμάσης, τρυψίνης). Επιπλέον, η απελευθέρωση της χυμάσης από τα μαστοκύτταρα ενεργοποιεί και την μεταλλοπρωτεϊνάση MMP-9, η οποία επίσης συμμετέχει στη διάσπαση της βασικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την είσοδο των Τ-λεμφο-

κυττάρων στο επιθήλιο.^{11,71} Από τη στιγμή της εισόδου των Τ-λεμφοκυττάρων στο επιθήλιο, η σταθερή αγκυροβόλησή τους στα επιθηλιακά κύτταρα επιτυγχάνεται μέσω σύνδεσης με ειδικούς υποδοχείς αυτών των κυττάρων. Έτσι, ο CCR1 υποδοχέας του RANTES των Τ-λεμφοκυττάρων συνδέεται με το CD54 μόριο (ICAM-1) των επιθηλιακών κυττάρων και το CD62L μόριο των Τ-λεμφοκυττάρων με το CD62e (ECAM-I) των επιθηλιακών κυττάρων.⁷⁵

ΟΛΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟ-ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥ

α) Απόπτωση μέσω της οδού Fas/FasL

Ένας σημαντικός παράγοντας του συστήματος Fas της απόπτωσης είναι το sFas, μία διαλυτή μορφή του Fas, η οποία δρα ως αναστολέας της αλληλεπίδρασης Fas/FasL που πυροδοτεί τον καταρράκτη της απόπτωσης.^{86,87} Τα αυξημένα επίπεδα του sFas θα μπορούσαν συνεπώς να παρεμποδίσουν την απόπτωση των αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων, γεγονός πιθανόν σημαντικό στην παθογένεση διαφόρων αυτοάνοσων νόσων.^{86,88,89} Πρόσφατη μελέτη κατέδειξε σημαντική αύξηση των επιπέδων sFas του ορού των ασθενών με ΟΛΣ, σε σύγκριση με τον ορό των υγιών μαρτύρων.⁸⁶ Είναι πιθανόν η καταστροφή των δυνητικά αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων δια της Fas/FasL διαμεσολαβούμενης απόπτωσης να παρεμποδίζεται μέσω αύξησης των επιπέδων του sFas, το οποίο ανταγωνίζεται τη μεμβρανική μορφή του Fas στις βλάβες του ΟΛΣ.⁸⁶

β) Απόπτωση μέσω TGF-β1

Ο TGF-β1 παρεμποδίζει τον πολλαπλασιασμό και επάγει τη διαφοροποίηση και την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων *in vitro*.⁹⁰ Τα Τ-λεμφοκύτταρα που εκκρίνουν TGF-β1 αναγνωρίστηκαν πρόσφατα ως ένας διακριτός υποπληθυσμός των CD4⁺ Τ-λεμφοκυττάρων και ονομάστηκαν T-helper 3 (Th3) ρυθμιστικά Τ-λεμφοκύτταρα. Ο ρόλος των Th3 ρυθμιστικών CD4⁺ Τ-λεμφοκυττάρων είναι να παρεμποδίζουν την ανοσολογική απόκριση σε αυτοαντιγόνα και την πρόκληση αυτοανοσίας.⁹¹

Πρόσφατα διαπιστώθηκε ελαττωμένη έκφραση του TGF-β1 από τα επιθηλιακά κύτταρα στον ΟΛΣ και πιθανολογήθηκε ότι η διαμεσολαβούμενη από τον παράγοντα αυτό ανοσοκαταστολή είναι ελλιπής στις βλάβες του ΟΛΣ.⁹² Απαιτείται όμως περαιτέρω

έρευνα προς την κατεύθυνση αυτή πριν από την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων.¹⁰

ΟΛΣ ΚΑΙ NF-κΒ

Ένας από τους κυρίως υπεύθυνους μηχανισμούς για τα διατήρηση μιας χρόνιας φλεγμονώδους εξεργασίας είναι η ενεργοποίηση του μεταγραφικού πυρηνικού παράγοντα κάρπα Β (nuclear factor kappa B - NF-κΒ).

Ο NF-κΒ ανευρίσκεται στο κυτταρόπλασμα διαφόρων τύπων κυττάρων, όπου παραμένει συνδεδεμένος με ανασταλτικά μόρια όπως τα ΙκΒα και ΙκΒβ, τα οποία παρεμποδίζουν την είσοδο του μεταγραφικού παράγοντα στον πυρήνα.⁹³ Όταν επέλθει ενεργοποίηση του κυττάρου από ποικίλλα ερεθίσματα όπως φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, ιούς, οξειδωτικούς παράγοντες και την πρωτεϊνική κινάση C, ο NF-κΒ αποδεσμεύεται από τα ανασταλτικά συμπλέγματα και μετακινείται στον πυρήνα όπου συνδέεται με περιοχές επαγωγείς διαφόρων γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν ανοσολογικούς μεσολαβητές όπως ο TNF-α, η IL-1β, τα μόρια προσκόλλησης των λευκοκυττάρων κ.α.⁹⁴

Πρόσφατη μελέτη κατέδειξε έκφραση του NF-κΒ στον πυρήνα των βασικών και παραβασικών κερατινοκυττάρων σε ασθενείς με ΟΛΣ, ενώ η αντίστοιχη μέτρηση στο υγιές επιθήλιο ήταν αρνητική.⁹⁵

Η ενεργοποίηση του NF-κΒ επάγει την παραγωγή διαφόρων κυτταροκινών, όπως TNF-α, IL-1β, IL-2 και IL-6 και χυμοκινών (IL-8), αλλά και την έκφραση διαφόρων μορίων προσκόλλησης, όπως ICAM-1, V-CAM-1 και E-selectin, τα οποία, όπως έχει ήδη αναφερθεί, ανευρίσκονται αυξημένα και θεωρούνται ότι συμμετέχουν στην συγκέντρωση των φλεγμονωδών κυττάρων στην περιοχή της βλάβης στον ΟΛΣ.^{94,96} Επιπρόσθετα, στην ανωτέρω μελέτη παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού ενεργοποίησης του NF-κΒ των κερατινοκυττάρων και του βαθμού ενεργοποίησης των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων στους ασθενείς με ΟΛΣ, υποδηλώνοντας ότι η αυξημένη δραστηριότητα του μεταγραφικού παράγοντα αποτελεί πιθανόν τη βάση της φλεγμονώδους απάντησης στον ΟΛΣ.⁹⁵

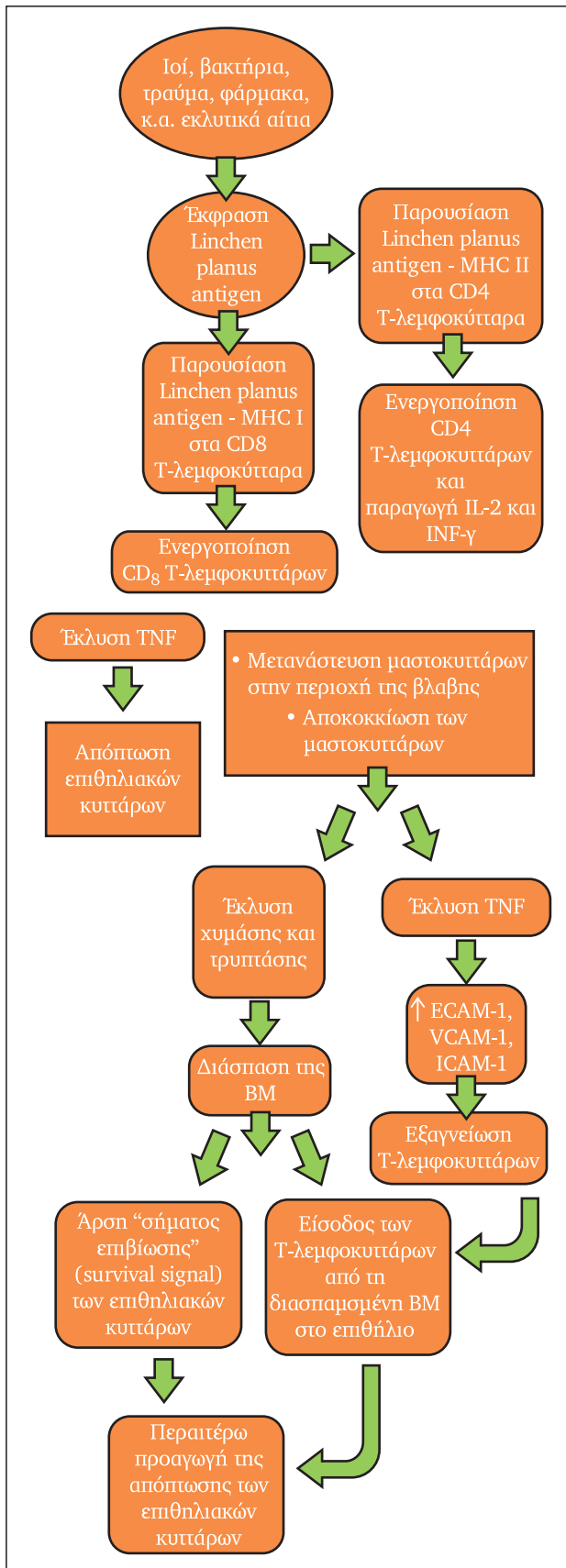
Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η αυξημένη έκφραση του NF-κΒ στους ασθενείς με ΟΛΣ σε σύγκριση με ασθενείς με δερματικό λειχήνα (ΟΛΔ), γεγονός που πιθανόν εξηγεί τη μακροχρόνια και με υποτροπές πορεία που χαρακτηρίζει τον ΟΛΣ, σε αντίθεση με το ΟΛΔ.⁹⁵

Διάφορα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία φλεγμονωδών παθήσεων, συμπεριλαμβανομένου του ομαλού λειχήνα, δρουν, τουλάχιστον εν μέρει, μέσω αναστολής της ενεργοποίησης του NF-κΒ.^{97,98} Τέτοια φάρμακα είναι για παράδειγμα τα κορτικοστεροειδή και τα ρετινοειδή που χρησιμοποιούνται επιτυχώς στη θεραπεία του ΟΛΣ.⁹⁸⁻¹⁰¹

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΥΠΟΘΕΣΗ ΓΙΑ ΤΟΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟ ΣΤΟΝ ΟΛΣ

Βάσει όσων αναλύθηκαν, τα κυριότερα γεγονότα που λαμβάνουν χώρα κατά την παθογένεση του ΟΛΣ συνοψίζονται ως εξής (Σχήμα 1):

- Η αρχή γίνεται με την **επίδραση ενός εκλυτικού αιτίου** (όπως ιοί, βακτήρια, τραύμα, φάρμακα, υπερευαισθησία εξ' επαφής ή άλλοι άγνωστοι παράγοντες) που οδηγεί στην έκφραση ενός, άγνωστης φύσης, "αντιγόνου του ομαλού λειχήνα" ("**lichen planus antigen**") συνδεδεμένου με ΜHC τάξης Ι στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων της περιοχής της βλάβης του ΟΛΣ. Παράλληλα εκλύονται χυμοκίνες από τα επιθηλιακά κύτταρα της περιοχής (π.χ. RANTES κλπ.).
- Ακολουθεί **παρουσίαση του συμπλέγματος αντιγόνου-ΜHC** τάξης Ι από τα κερατινοκύτταρα στα CD8 Τ-λεμφοκύτταρα και του συμπλέγματος αντιγόνου-ΜHC τάξης ΙΙ στα CD4 Τ-λεμφοκύτταρα από τα APCs κύτταρα, με αποτέλεσμα την πρόκληση Τ-helper-1 ανοσολογικής απόκρισης και την ενεργοποίηση των CD8 Τ-λεμφοκυττάρων. Η ενεργοποίηση των CD8 Τ-λεμφοκυττάρων οδηγεί στην έκλυση TNFα, ο οποίος προκαλεί την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων. Η ενεργοποίηση του TNFα που εκλύεται από τα CD8 Τ-λεμφοκύτταρα επάγεται και από την μεταλλοπρωτεϊνάση TACE που εκκρίνουν τα CD8 Τ-λεμφοκύτταρα της περιοχής της βλάβης. Στην πρόκληση απόπτωσης των επιθηλιακών κυττάρων πιθανόν συμμετέχουν και οι μηχανισμοί του Fas και του granzyme Β (κοκκιοενζύμου Β) των CD8 Τ-λεμφοκυττάρων
- Τα **ενεργοποιημένα CD8 Τ-λεμφοκύτταρα** απελευθερώνουν RANTES και άλλες κυτταροκίνες που προάγουν την έκφραση του CCR1 υποδοχέα του RANTES στην επιφάνεια των μαστοκυττάρων και προκαλούν την μετανάστευση των μαστοκυττάρων στην περιοχή της βλάβης, αλλά και την αποκοκκίωσή τους, ενώ οι ίδιες δράσεις επάγονται και από τις χυμοκίνες που απελευθερώνονται από τα ε-



Σχήμα 1 – Βασικά στάδια στην παθογένεια του ΟΑΣ.

πιθηλιακά κύτταρα της περιοχής της βλάβης. Από την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων απελευθερώνεται TNFα, ο οποίος αυξάνει την έκφραση των μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο των αγγείων (ICAM-1, VCAM-1) διευκολύνοντας έτσι την έξοδο των T-λεμφοκυττάρων από τα αγγεία. Αφού εξαγνιωθούν τα T-λεμφοκύτταρα, προσελκύονται προς το επιθήλιο της βλάβης μέσω χυμοκινών που εκλύονται από τα T-λεμφοκύτταρα και τα επιθηλιακά κύτταρα της περιοχής της βλάβης. Ο TNF-α εξάλλου επάγει την έκλυση RANTES και IL-3, τα οποία επαναδραστηριοποιούν εκ νέου τον πολλαπλασιασμό και τη χημειοταξία των μαστοκυττάρων, αλλά και την έκλυση MMP-9 από τα T-λεμφοκύτταρα της περιοχής της βλάβης. Από την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων εκλύονται επίσης χυμάση και τρυπτάση που προκαλούν άμεση διάσπαση της βασικής μεμβράνης (BM) του επιθηλίου, ενώ παράλληλα ενεργοποιούν την MMP-9 που εκλύθηκε από τα T-λεμφοκύτταρα της βλάβης με αποτέλεσμα να επιταχύνεται η διάσπαση της βασικής μεμβράνης.

- Η **διάσπαση της βασικής μεμβράνης** διευκολύνει την είσοδο των T-λεμφοκυττάρων μέσω των ρηγμάτων της. Τα T-λεμφοκύτταρα μέσω του CCR1 υποδοχέα τους συνδέονται με το RANTES των επιθηλιακών κυττάρων και έτσι επιτυγχάνεται η προσκόλληση των T-λεμφοκυττάρων στα κερατινοκύτταρα της περιοχής της βλάβης. Επιπρόσθετα, η διάσπαση της βασικής μεμβράνης αίρει το "σήμα επιβίωσης" (survival signal) που έχει τη δυνατότητα να παρέχει η ακέραιη βασική μεμβράνη στα επιθηλιακά κύτταρα, προάγοντας περαιτέρω την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Παρ' όλο που η γνώση για τον ομαλό λειχήνα του στόματος εμπλουτίζεται με γρήγορους ρυθμούς, ορισμένα καίρια ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα:

- Ποιο είναι το αντιγόνο του ομαλού λειχήνα;
- Πως αρχίζει η παθογενετική διαδικασία της νόσου;
- Ποιοι παράγοντες καθορίζουν τη χρονιότητα του ΟΑΣ;
- Ποιοι είναι οι προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της νόσου;

Προς αυτά τα καίρια ερωτήματα φαίνεται ότι θα κατευθυνθεί η ερευνητική σκέψη τα προσεχή χρόνια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Scully, C., D. Eisen, and M. Carrozzo, Management of oral lichen planus. *Am J Clin Dermatol*, 2000; 1:287-306.
2. Eisen, D., et al., Number V Oral lichen planus: clinical features and management. *Oral Dis.*, 2005; 11(6):338-49.
3. McCreary, C., B. McCartan, Clinical management of oral lichen planus. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1999; 37:338-43.
4. Pynn, B., et al., A retrospective survey of 2021 patients referred to the Toronto Hospital Mouth Clinic. *Ont Dent*, 1995; 72(1):21-4.
5. Eisen, D., The clinical features, malignant potential, and systemic associations of oral lichen planus: a study of 723 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2002; 46(2):207-14.
6. Edwards, P. and R. Kelsch, Oral lichen planus: clinical presentation and management. *J Can Dent Assoc*, 2002; 68(8):494-9.
7. Mollaoglu, N., Oral lichen planus: a review. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 2000; 38(4):370-7.
8. Aronson, I., K. Soltani, and K. Paik, Triad of lichen planus, myasthenia gravis, and thymoma. *Arch Dermatol*, 1978; 114:255-8.
9. Tan, R., Thymoma, acquired hypogammaglobulinaemia, lichen planus, alopecia areata. *Proc R Soc Med*, 1974; 67:196-8.
10. Sugerma, P., N. Savage, and L. Walsh, The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13:350-65.
11. Zhao, Z.Z., et al., Expression of RANTES and CCR1 in oral lichen planus and association with mast cell migration. *J Oral Pathol Med*, 2002; 31:158-62.
12. Thornhill, M., Immune mechanisms in oral lichen planus. *Acta Odontol Scand*, 2001; 59(3):174-7.
13. Porter, S., et al., Immunologic aspects of dermal and oral lichen planus: a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1997; 83:358-66.
14. Villarroel Dorrego, M., et al., Oral lichen planus: immunohistology of mucosal lesions. *J Oral Pathol Med*, 2002; 31(7):410-4.
15. Anuradha, C., et al., Oral lichen planus. A review. *N Y State Dent J*, 2008; 74(4):66-8.
16. Eversole, L., et al., Leukocyte adhesion molecules in oral lichen planus: a T cell-mediated immunopathologic process. *Oral. Microbiol Immunol*, 1994; 9:376-83.
17. Kilpi, A., Activation marker analysis of mononuclear cell infiltrates of oral lichen planus in situ. *Scand J Dent Res*, 1987; 95:174-80.
18. Gabriel, S., et al., Lichen planus: possible mechanisms of pathogenesis. *J Oral Med*, 1985; 40:56-9.
19. Mozzanica, N., et al., Immunohistologic evaluation of the effect of cyclosporine treatment on the lichen planus immune infiltrate. *J Am Acad Dermatol*, 1991; 24:550-4.
20. Simon, M.J., Immunopathological aspects of etretinate therapy in lichen planus. *J Dermatol*, 1990; 17:282-6.
21. Bhan, A., T. Harrist, G. Murphy, T cell subsets and Langerhans cells in lichen planus: in situ characterisation using monoclonal antibodies. *Br J Dermatol*, 1981; 105:617-22.
22. De Panfilis, G., G. Manara, and P. Sansoni, T-cell infiltrate in lichen planus: demonstration of activated lymphocytes using monoclonal antibodies. *J Cutan Pathol*, 1983; 10:52-8.
23. Buechner, S., T-cell subsets and macrophages in lichen planus. *Dermatologica*, 1984; 169:325-9.
24. Takeuchi, Y., I. Tohna, and T. Kaneda, Immunohistochemical analysis of cells in mucosal lesions of oral lichen planus. *J Oral Pathol*, 1988; 17:367-73.
25. Matthews, J.B., C.M. Scully, and A.J. Potts, Oral lichen planus: an immunoperoxidase study using monoclonal antibodies to lymphocyte subsets. *Br J Dermatol*, 1984; 111:587-95.
26. Ishii, T., Immunohistochemical demonstration of T cell subsets and accessory cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol*, 1987; 16:356-61.
27. Walsh, L., et al., Immunopathogenesis of oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 1990; 19:389-96.
28. Akasu R., L. From, H. Kahn. Lymphocyte and macrophage subsets in active and inactive lesions of lichen planus. *Am J Dermatopathol*, 1993; 15:217-23.
29. Robertson W., D. Wray. Immunohistochemical study of oral keratoses including lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 1993; 22:180-2.
30. Scully C., M. Kom. Lichen planus: review and update on pathogenesis. *J Oral Pathol Med*, 1985; 14:431-58.
31. Jungell P., et al., Immunoelectron microscopic study of distribution of T cell subsets in oral lichen planus. *Scand J Dent Res*, 1989; 97:361-7.
32. Sugerma P., et al., Oral lichen planus. *Clin Dermatol*, 2000; 18(5):533-9.
33. Sugerma P.B., et al., The pathogenesis of oral lichen planus. *Crit Rev Oral Biol Med*, 2002; 13(4):350-65.
34. Khan A., et al., Th1 cytokines in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 2003; 32(2):77-83.
35. Sugerma P.B., K. Satterwhite, M. Bigby. Auto-cytotoxic T cell clones in lichen planus. *Br J Dermatol*, 2000b; 142:449-56.
36. Iijima, W., H. Ohtani, T. Nakayama. Infiltrating CD8+ T cells in oral lichen planus predominantly express CCR5 and CXCR3 and carry respective chemokine ligands RANTES/CCL5 and IP-10/CXCL10 in their cytolytic granules: a potential self-recruiting mechanism. *Am J Pathol*, 2003; 163:261-8.
37. Black M.M., E. Wilson-Jones. The role of the epidermis in the histopathogenesis of lichen planus. *Histochemical correlations. Arch Dermatol*, 1972; 105:81-6.
38. Heyden G., T. Arwill, H. Gisslen. Histochemical studies on lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1974; 37:239-48.
39. Zhou X.J., et al. TCR Vb gene expression in lesional T lymphocyte cell lines in oral lichen planus. *Oral Dis*, 1996; 2:295-8.
40. Kilpi A.M. Characterization of mononuclear cells of inflammatory infiltrates in oral tissues. A histochemical and immunohistochemical study of labial salivary glands in Sjogren's syndrome and of oral lesions in systemic lupus erythematosus and in lichen planus. *Proc Finn Dent Soc*, 1988; 84:5-93.

41. Rich A.M., P.C. Reade. A quantitative assessment of Langerhans cells in oral mucosal lichen planus and leukoplakia. *Br J Dermatol*, 1989; 120:223-8.
42. Firth N., et al. Assessment of the value of immunofluorescence microscopy in the diagnosis of oral mucosal lichen planus. *Oral Pathol Med*, 1990; 19:295-7.
43. Love K., et al. IFN-g-stimulated enhancement of MHC class II antigen expression by the human mast cell line HMC-1. *Cell Immunol*, 1996; 170:85-90.
44. Simark-Mattsson C., et al., Distribution of interleukin-2, -4, -10, tumour necrosis factor- α and transforming growth factor- β mRNAs in oral lichen planus. *Arch Oral Biol*, 1999; 44:499-507.
45. Morhenn V.B., G.S. Wood. Gamma interferon-induced expression of class II major histocompatibility complex antigens by human keratinocytes. Effects of conditions of culture. *Ann NY Acad Sci*, 1988; 548:321-30.
46. Albanesi C., A. Cavani, G. Girolomoni. Interferon-gamma-stimulated human keratinocytes express the genes necessary for the production of peptide-loaded MHC class II molecules. *J Invest Dermatol*, 1998; 110:138-42.
47. Bramanti T.E., et al. Heat shock (stress) proteins and gamma delta T lymphocytes in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1995; 80: 698-704.
48. Sugeran P.B., et al., Heat shock protein expression in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 1995; 24:1-8.
49. Chaiyarit P., et al. 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; 28:210-15.
50. Sugeran P.B., et al. Suppressor cell function in oral lichen planus. *J Dent Res*, 1992; 71:1916-9.
51. Simark-Mattsson C., et al. Distribution of interferon-gamma mRNA-positive cells in oral lichen planus lesions. *J Oral Pathol Med*, 1998; 27:483-8.
52. Sugeran P., et al., Is there a role for tumor necrosis factor- α (TNF- α) in oral lichen planus? *J Oral Pathol Med*, 1996; 25:219-24.
53. Constant S.L., K. Bottomly. Induction of Th1 and Th2 CD4+ T cell responses: the alternative approaches. *Annu Rev Immunol*, 1997; 15:297-322.
54. Lienenluke B., et al. CD154 stimulation of interleukin-12 synthesis in human endothelial cells. *Eur J Immunol*, 2000; 30:2864-70.
55. Bischoff S.C., et al. RANTES and related chemokines activate human granulocytes through different G protein-coupled receptors. *Eur J Immunol*, 1993; 23:761-7.
56. Zhou X.J., et al. Intra-epithelial CD8+ T cells and basement membrane disruption in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 2002; 31:23-7.
57. Zhao Z.Z., et al. Mast cell degranulation and the role of T cell RANTES in oral lichen planus. *Oral Dis*, 2001; 7:246-51.
58. Kane L.P., et al. Induction of NF κ B by the Akt/PKB kinase. *Curr Biol*, 1999; 9:601-4.
59. Eisen D., et al. Cyclosporin wash for oral lichen planus. *Lancet*, 1990; 335(8688):535-6.
60. Walton L., M. Thornhill, P. Farthing. VCAM-1 and ICAM-1 are expressed by Langerhans cells, macrophages and endothelial cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 1994; 23:262-8.
61. Regezi J.A., et al. Vascular adhesion molecules in oral lichen planus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1996; 81:682-90.
62. Simon M.J., J. Hunyadi. Etretinate suppresses ICAM-1 expression by lesional keratinocytes in healing cutaneous lichen planus. *Arch Dermatol Res* 1990; 282:412-4.
63. Konter U., et al. Induction and upregulation of adhesion receptors in oral and dermal lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 1990; 19:459-63.
64. Walton L., et al. Intra-epithelial subpopulations of T lymphocytes and Langerhans cells in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 1998; 27:116-23.
65. Kirby A., et al. Expression of lymphocyte function-associated antigen 3 in oral lichen planus. *Oral Dis*, 1995; 1:194-7.
66. Eversole L.R. Immunopathogenesis of oral lichen planus and recurrent aphthous stomatitis. *Semin Cutan Med Surg*, 1997; 16:284-94.
67. Jungell P., Y.T. Kontinen, M. Malmstrom. Basement membrane changes in oral lichen planus. *Proc Finn Dent Soc*, 1989a; 85:119-24.
68. Zhou X.J. et al. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in oral lichen planus. *J Cutan Pathol*, 2001; 28:72-82.
69. Pullan S., et al. Requirement of basement membrane for the suppression of programmed cell death in mammary epithelium. *J Cell Sci*, 1996; 109:631-42.
70. Gearing A.J., et al. Processing of tumour necrosis factor- α precursor by metalloproteinases. *Nature*, 1994; 370:555-7.
71. McGeehan G.M., et al. Regulation of tumour necrosis factor- α processing by a metalloproteinase inhibitor. *Nature*, 1994; 370:558-61.
72. Itai T., M. Tanaka, S. Nagata. Processing of tumor necrosis factor by the membrane-bound TNF- α -converting enzyme, but not its truncated soluble form. *Eur J Biochem*, 2001; 268:2074-82.
73. Zhao Z.Z., et al. Immunohistochemical localization of mast cells and mast cell-nerve interactions in oral lichen planus. *Oral Dis*, 1997; 3:71-6.
74. Walsh L., et al. Relationship between mast cell degranulation and inflammation in the oral cavity. *J Oral Pathol Med*, 1995; 24:266-72.
75. Cox S., B. Eley, Tryptase-like activity in crevicular fluid from gingivitis and periodontitis patients. *J Periodontal Res*, 1989; 24:41-4.
76. Malaviya R., et al. Mast cells process bacterial Ags through a phagocytic route for class I MHC presentation to T cells. *J Immunol*, 1996; 156:1490-6.
77. Zhao Z., et al. Mast cell/T cell interactions in oral lichen planus. *J Oral Pathol Med*, 2002; 31(4):189-95.
78. Frandji P., et al. Exogenous and endogenous antigens are differentially presented by mast cells to CD4+ T lymphocytes. *Eur J Immunol*, 1996; 26:2517-28.

79. Eager K., C. Hackett, W. Gerhard. Murine cell lines stably expressing the influenza virus hemagglutinin gene introduced by a recombinant retrovirus vector are constitutive targets for MHC class I and class II restricted lymphocytes. *J Immunol*, 1989; 143:2328-35.
80. Wang J., et al. Expression of RANTES by human bronchial epithelial cells in vitro and in vivo and the effect of corticosteroids. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996; 14:27-35.
81. Fureder W., H. Agis, H. Semper. Differential response of human basophils and mast cells to recombinant chemokines. *Ann Hematol*, 1995; 70:251-8.
82. Klein L.M. et al. Degranulation of human mast cells induces an endothelial antigen central to leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1989; 86:8972-6.
83. Walsh L.J., et al. Human dermal mast cells contain and release tumor necrosis factor α , which induces endothelial leukocyte adhesion molecule 1. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991; 88:4220-4.
84. Meng H., et al. Mast cells are potent regulators of endothelial cell adhesion molecule ICAM and VCAM-1 expression. *J Cell Physiol*, 1995; 165:40-53.
85. Franitza S., R. Hershkovich, N. Kam. TNF- α associated with extracellular matrix fibronectin provides a stop signal for chemotactically migrating T cells. *J Immunol*, 2000; 165:2738-47.
86. Jodo S., S. Kobayashi, N. Kayagaki. Serum levels of soluble Fas/APO-1 (CD95) and its molecular structure in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) and other autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*, 1997; 107:89-95.
87. Fujihara T., T. Takeuchi, K. Tsubota. Serum soluble Fas/APO-1 is increased in patients with primary Sjögren's syndrome. *Clin Rheumatol*, 1998; 17:496-9.
88. Neppelberg E., A. Johannessen, R. Jonsson. Apoptosis in oral lichen planus. *Eur J Oral Sci*, 2001; 109:361-4.
89. Flanders K.C., A.B. Roberts. TGF β . In: *Cytokine reference. A compendium of cytokines and other mediators of host defense*. San Diego: Academic Press, 2001; 719-46.
90. Bridoux F., et al. Transforming growth factor beta (TGF- β)-dependent inhibition of T helper cell 2 (Th2)-induced autoimmunity by self-major histocompatibility complex (MHC) class II-specific, regulatory CD4(+) T cell lines. *J Exp Med*, 1997; 185:1769-75.
91. Strober W., et al. Reciprocal IFN- γ and TGF- β responses regulate the occurrence of mucosal inflammation. *Immunol Today*, 1997; 18:61-4.
92. Sugerma P.B. et al. Oral lichen planus. *Clin Dermatol*, 2000a; 18:533-9.
93. Santoro A., et al. NF- κ B expression in oral and cutaneous lichen planus. *J Pathol*, 2003; 201(3):466-72.
94. Baldwin A.J. The NF- κ B and I κ B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol*, 1996; 14:649-83.
95. Yamamoto Y., R. Gaynor. Therapeutic potential of inhibition of the NF- κ B pathway in the treatment of inflammation and cancer. *J Clin Invest*, 2001; 107:135-42.
96. Epinat J., T. Gilmore. Diverse agents act at multiple levels to inhibit the Rel/NF- κ B signal transduction pathway. *Oncogene*, 1999; 18:6896-9.
97. Donjerkovic D., C. Mueller, D. Scott. Steroid- and retinoid-mediated growth arrest and apoptosis in WEHI-231 cells: role of NF- κ B, c-Myc and CKI p27 (Kip1). *Eur J Immunol*, 2000; 30:1154-61.
98. Datta P., E. Lianos. Retinoic acids inhibit inducible nitric oxide synthase expression in mesangial cells. *Kidney Int*, 1999; 56:486-93.
99. Lozada-Nur F., C. Miranda. Oral lichen planus: topical and systemic therapy. *Semin Cutan Med Surg*, 1997; 16:295-300.
100. Lowe N., A. Cudworth, J. Woodrow. HLA antigens in lichen planus. *Br J Dermatol*, 1976; 95:169-71.
101. Halevy S., et al. HLA system in relation to carbohydrate metabolism in lichen planus. *Br J Dermatol* 1979; 100:683-6.

Αθήνηλογραφία: Α. Ξανθινάκη

Νοσοκομείο "Α. Συγγρός",

Ι. Δραγούμνη 5, 16121 Καισαριανή, Αθήνα

Τηλ.: 697 655 3630

E-mail: xanthinaki@yahoo.gr



Το Protopic® ελέγχει τον κνησμό και δαμάζει το έκζεμα

Σε συσκευασίες
των 30gr και 60gr
NEO



Protopic®
(tacrolimus 0.03%, 0.1% ointment)

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Protopic 0,03% αλοιφή, Protopic 0,1% αλοιφή. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ** 1g αλοιφής Protopic 0,03% περιέχει 0,3 mg tacrolimus ως tacrolimus μονοϋδρική (0,03%). 1g αλοιφής Protopic 0,1% περιέχει 1,0 mg tacrolimus ως tacrolimus μονοϋδρική (0,1%).

ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ Αλοιφή λευκή έως ελαφρά κτρινωπή. **ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΑΗΡΟΦΟΡΙΕΣ Θεραπευτικές ενδείξεις.** Protopic 0,03% αλοιφή: θεραπεία της μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε ενήλικες που δεν απαντούν ικανοποιητικά ή δεν ανέχονται συντηθόμενες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή. Θεραπεία της

μέτριας έως βαριάς μορφής ατοπικής δερματίτιδας σε παιδιά (ηλικίας 2 ετών και άνω) τα οποία δεν απάντησαν ικανοποιητικά σε συντηθόμενες θεραπείες όπως τοπικά κορτικοστεροειδή. **Αντενδείξεις** Υπερευαίσθηση στις μακρολίδες γενικώς, στην tacrolimus ή σε κάποιο από τα έκδοχα. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση.** Το Protopic δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με κληρονομική ή επίκτητη ανοσοανεπάρκεια ή σε ασθενείς σε θεραπεία που προκαλεί ανοσοκαταστολή. Δεν έχει ακόμη αποδειχθεί η επίδραση της θεραπείας με αλοιφή Protopic στην ανάπτυξη του ανοσολογικού συστήματος των παιδιών, ιδιαίτερα των μικρότερων και αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν όταν συνταγογραφείται γι' αυτή την ηλικιακή ομάδα. Κατά τη διάρκεια της χρήσης της αλοιφής Protopic πρέπει να ελαστοποιείται η έκθεση του δέρματος στο ηλιακό φως και να αποφεύγεται η χρήση υπεριώδους ακτινοβολίας (UV) από solarium, η θεραπεία με UVB ή UVA σε συνδυασμό με ψωραλένια (PUVA). Οι γιατροί πρέπει να δίνουν στους ασθενείς τους οδηγίες για τη κατάλληλη μέθοδο προστασίας από τον ήλιο, όπως ελαστικοποίηση του χρόνου παραμονής στον ήλιο, χρήση προστατευτικού προϊόντος από τον ήλιο και κάλυψη του δέρματος με κατάλληλο ύφασμα. Η αλοιφή Protopic δεν πρέπει να εφαρμόζεται σε βλάβες που θεωρούνται δυναμικά κακοήθεις ή προκακοήθεις. Μαλακτικές ουσίες δεν πρέπει να εφαρμόζονται στο ίδιο μέρος μέσα σε 2 ώρες από την εφαρμογή της αλοιφής Protopic. Δεν έχει αξιολογηθεί η ταυτόχρονη χρήση με άλλα τοπικά σκευάσματα. Δεν υπάρχει εμπειρία για την ταυτόχρονη χρήση με στεροειδή για συστηματική δράση ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αλοιφής Protopic στη θεραπεία της ατοπικής δερματίτιδας επιπλεγμένης με δευτεροπαθείς μικροβιακές λοιμώξεις. Πριν την έναρξη της θεραπείας με αλοιφή Protopic, οι λοιμώξεις στις υπό θεραπεία περιοχές πρέπει να είναι. Οι ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα έχουν προδιάθεση στις δευτεροπαθείς επιπολής δερματικές λοιμώξεις. Η θεραπεία με Protopic μπορεί να αυτήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλός έρπης [επιχειλιός έρπης], ανεμευλοιοειδές εξάνθημα Karosi). Παρούσα των λοιμώξεων αυτών, πρέπει να αξιολογηθεί η σχέση κινδύνου/οφέλους από τη χρήση του Protopic. Σε μακροχρόνια θεραπεία (δηλαδή, πέρα της περιόδου κάποιων ετών), είναι άγνωστη η πιθανότητα για τοπική ανοσοκαταστολή (με πιθανή συνέπεια λοιμώξεων ή δερματικές κακοήθειες). Το Protopic περιέχει τη δραστική ουσία tacrolimus, έναν αναστολέα καλινευρίνης. Σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, η παρατεταμένη συστηματική έκθεση σε έντονη ανοσοκατασταλή μετά από συστηματική χορήγηση αναστολέων καλινευρίνης έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λεμφωμάτων και δερματικών κακοηθειών. Σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή tacrolimus, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοήθων, περιλαμβανομένων δερματικών και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος. Ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με Protopic δεν βρέθηκαν να έχουν σημαντικά επίπεδα συστηματικής tacrolimus. Η λεμφαδενοπάθεια δεν αναφέρθηκε συχνά (0,8%) σε κλινικές μελέτες. Οι περισσότερες από τις περιπτώσεις αυτές είχαν σχέση με λοιμώξεις (δερματικές, του αναπνευστικού συστήματος, οδοντικές) και αποκαθίστανται με κατάλληλη αγωγή με αντιβιοτικά. Οι μεταμοσχευθέντες ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (π.χ. συστηματική θεραπεία με tacrolimus) κινδυνεύουν περισσότερο να εμφανίσουν λεμφώματα, γι' αυτό οι ασθενείς που λαμβάνουν Protopic και που έχουν εμφανίσει λεμφαδενοπάθεια πρέπει να παρακολουθούνται για να διασφαλιστεί ότι αποκαταστάθηκε η λεμφαδενοπάθεια. Η λεμφαδενοπάθεια που υφίσταται κατά την έναρξη της θεραπείας πρέπει να ερευνηθεί και να τίθεται υπό παρακολούθηση. Σε περίπτωση επίμονης λεμφαδενοπάθειας, πρέπει να ερευνηθεί η αιτιολογία της λεμφαδενοπάθειας. Η διακοπή της θεραπείας με Protopic πρέπει να εξετάζεται εάν δεν υπάρχει σαφής αιτιολογία για τη λεμφαδενοπάθεια ή εάν εμφανισθεί οξεία λοιμώδης μονοπυρήνωση. Πρέπει να δίδεται προσοχή ώστε να αποφεύγεται η επαφή με τα μάτια και τους βλεννογόνους. Εάν τυχαία εφαρμοσθεί στις περιοχές αυτές, η αλοιφή πρέπει να σκουπισθεί τελείως και/ή να ξεπλυθεί με νερό. Δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς η χρήση της αλοιφής Protopic υπό κλειστή επίδεση. Δεν ανιστάται η κλειστή επίδεση. Όπως ισχύει για κάθε τοπικό φαρμακευτικό προϊόν, οι ασθενείς πρέπει να πλένουν τα χέρια τους μετά την εφαρμογή, όταν δεν πρόκειται να γίνει θεραπεία στο χέρι. Η tacrolimus μεταβολίζεται ευρέως στο ήπαρ και παρ' όλο που οι συγκεντρώσεις στο αίμα είναι χαμηλές μετά από τοπική εφαρμογή, η αλοιφή πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ηπιακή ανεπάρκεια. Η χρήση της αλοιφής Protopic σε ασθενείς με γενετικές αναμμιλίες του επιδερμικού φραγμού όπως το σύνδρομο Netherton δεν ανιστάται λόγω της πιθανότητας της σταθερά αυξανόμενης συστηματικής απορρόφησης της tacrolimus. Η ασφάλεια της αλοιφής Protopic σε ασθενείς με γενετική ερυθροδερμία δεν έχει εξετασθεί. Πρέπει να δίδεται προσοχή εάν το Protopic εφαρμόζεται σε ασθενείς με εκτεταμένη δερματική βλάβη για παρατεταμένη χρονική περίοδο, ιδιαίτερα σε παιδιά. **Ανεπιθύμητες ενέργειες** Σε κλινικές μελέτες στο 50% περίπου των ασθενών εμφανίσθηκε κάποιου τύπου ερεθισμός του δέρματος ως ανεπιθύμητη ενέργεια στο σημείο εφαρμογής. Πολύ συχνά εμφανίσθηκαν αίσθημα καύσου και κνησμός συνήθως ελαφρός ή μέτριος βαρύτητας που υποχώρησαν σε μία εβδομάδα από την έναρξη της θεραπείας. Το ερύθημα υπήρξε συχνός ερεθισμός του δέρματος. Αίσθημα θερμότητας, πόνος, παραίσθησια και εξάνθημα στη θέση εφαρμογής παρατηρήθηκαν επίσης συχνά. Η μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατάναληση αλκοολούχων ποτών) ήταν συχνή. Οι ασθενείς μπορεί να εκτεθούν σε αυξημένο κίνδυνο θλακίτιδας, ακμής και λοιμώξεων από ιό έρπητα. Αναφέρονται παρακάτω ανεπιθύμητες ενέργειες ανά κατηγορία οργάνου συστήματος που ενδεχομένως σχετίζονται με τη θεραπεία. Οι συχνότητες καθορίζονται ως πολύ συχνές (> 1/10), συχνές (> 1/100, < 1/10) όχι συχνές (> 1/1.000, < 1/100). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης.** Πολύ συχνές: Αίσθημα καύσου, κνησμός, στη θέση εφαρμογής. Συχνές: Αίσθημα θερμότητας, ερύθημα, πόνος, ερεθισμός, παραίσθησια, εξάνθημα, στη θέση εφαρμογής. **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις.** Συχνές: Λοιμώξεις από ιό έρπητα (δερματίτιδα από ιό απλού έρπητα [ερπητικό έκζεμα], απλός έρπης [επιχειλιός έρπης], ανεμευλοιοειδές εξάνθημα Karosi). **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού.** Συχνές: Θυλακίτιδα, κνησμός. Όχι συχνές: Ακμή. **Διαταραχές του νεφρικού συστήματος.** Συχνές: Παραίσθησια και δυσαισθησία (υπεραίσθησια, αίσθημα καύσου). **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης.** Συχνές: Μη ανοχή στην αλκοόλη (ερυθρότητα προσώπου ή ερεθισμός του δέρματος μετά από κατάναληση αλκοολούχων ποτών). Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία: Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Ροδόχρους ακμή. Μετά από την κυκλοφορία: έχουν αναφερθεί περιπτώσεις κακοήθων, συμπεριλαμβανομένων δερματικών και άλλων τύπων λεμφώματος, και καρκίνων του δέρματος, σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αλοιφή tacrolimus. **ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** Astellas Pharma GmbH, Neumarkter Str. 61, D-81673 München, Γερμανία. **ΑΡΙΘΜΟΙ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ** EU/1/02/201/001, EU/1/02/201/002, EU/1/02/201/005 **ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ.** Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28/02/2002. Ημερομηνία ανανέωσης: 20/11/2006. Α.Τ.: 36,61€ 0,03% 30g αλοιφή, 42,82€ 0,1% 30g αλοιφή, 70,81€ 0,03% 60g αλοιφή, 79,23€ 0,1% 60g αλοιφή.



Astellas Pharmaceuticals A.E.B.E.
Θουκυδίδου 1
14565 Αγ. Στεφάνους
Τηλ. 210 818 9900 Φαξ 210 818 9960
www.astellas.com

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου αδείας κυκλοφορίας στην Ελλάδα Astellas Pharmaceuticals AEBE