Pathogenesis of acne : recent findings

Prateep Warnnissorn MD PhD.

ABSTRACT:

WARNNISSORN P. PATHOGENESIS OF ACNE : RECENT FINDINGS. THAI J DERMATOL 2006; 22: 74-81.

DEPARTMENT OF MEDICINE, FACULTY OF MEDICINE, NARESUAN UNIVERSITY, PHITSANULOK, THAILAND.

Acne is a common problem in dermatological practice. It is a self-limited disease with occasional permanent scar and it may cause psychological problem. The pathogenesis of acne has not been clearly elucidated. But accepted hypothesis such as 1)follicular hypercornification and follicular plugging, 2) increase sebum production, 3) *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*), and 4) inflammation has guided successfully therapy. The recent findings give emphasis on inflammation process more than follicular plugging. The new reports support the important role of *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*). The new discoveries, such as Toll-like receptors (TLRs), also facilitate our understanding of acne pathogenesis.

Key words: acne, *Propionibacterium acnes*, inflammation

บทคัดย่อ:

ประทีป วรรณิสสร พยาธิกำเนิดของโรคสิว องค์ความรู้ใหม่ วารสารโรคผิวหนัง 2549; 22: 74-81.

ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยนเรศวร

โรคสิวเป็นโรคที่พบได้บ่อยในเวชปฏิบัติโรคผิวหนัง โรคนี้หายเองได้ แต่บางครั้งอาจก่อให้เกิดแผลเป็นแบบถาวรและทำให้เกิดปัญหาทางจิตเวชได้ถึงแม้พยาธิกำเนิดของโรคสิวยังไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่สมมุติฐานที่เป็นที่ยอมรับและใช้เป็นหลักในการรักษาสิวในปัจจุบันคือ 1) เกิดการหนาขึ้นและอุดตันของท่อต่อมไขมันโคนขน 2) การสร้างไขผิวหนัง (sebum) มากเกินไป 3) เชื้อ *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) และ 4) การอักเสบ (inflammation) ข้อมูลที่ค้นพบใหม่ เน้นไปที่กลไกการอักเสบมากกว่าการหนาตัวขึ้นของท่อต่อมไขมันโคนขน และมีรายงานใหม่ๆ หลายรายงานที่สนับสนุนความสำคัญของเชื้อ *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) การค้นพบใหม่ๆ เช่น Toll-like receptors (TLRs) จะมีส่วนช่วยให้เข้าใจพยาธิกำเนิดของโรคสิวได้ดียิ่งขึ้น

คำสำคัญ: โรคสิว, เชื้อ *Propionibacterium acnes*, การอักเสบ

สิวเป็นโรคที่พบได้บ่อยโดยเฉพาะในวัยรุ่น สิวเป็นโรคของต่อมไขมันโคนขน (sebaceous follicles) มักมีอาการบริเวณหน้า อก หลัง โดยพบได้ตั้งแต่ สิวหัวขาว สิวหัวดำ (white head, black head comedone) papules, pustules, nodules ไปถึง pitted หรือ hypertrophic scars ถึงแม้ว่าโรคสิวจะหายเองได้ แต่อาจจะก่อปัญหาด้านสุขภาพจิต เช่น ภาวะซึมเศร้า ความวิตกกังวล ขาดความมั่นใจ ไม่กล้าเข้าสังคม[1,2]

ถึงแม้ว่าพยาธิกำเนิดของสิวไม่เป็นที่ทราบแน่ชัด แต่สมมุติฐานที่เป็นที่ยอมรับในปัจจุบันพอจะอธิบายกลไกการเกิดสิว และใช้เป็นหลักในการรักษาสิวในปัจจุบันคือ 1) เกิดการหนาขึ้นและอุดตันของท่อต่อมไขมันโคนขน ร่วมกับ 2) การสร้างไขผิวหนัง (sebum) มากเกินไปจนเกิดเป็น comedone และ 3) เชื้อ *Propionibacterium acnes* (*P.acnes*) ย่อยไขผิวหนังและกระตุ้นให้เกิด 4) การอักเสบ (inflammation) ในที่สุด

ในปัจจุบันมีข้อมูลและหลักฐานเพิ่มขึ้นตลอดเวลา ทำให้ได้องค์ความรู้ใหม่มากขึ้นตามลำดับ องค์ความรู้ใหม่นี้จะช่วยให้เข้าใจพยาธิกำเนิดของสิวได้ชัดเจนขึ้น และองค์ความรู้ใหม่นี้จะเป็นแรงกระตุ้นให้มีความพยายามที่จะค้นคว้าหาการรักษาให้ดีขึ้นกว่าปัจจุบัน

บทความนี้ได้รวบรวมหลักฐานใหม่ที่เกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดของสิว ตามหัวข้อสมมุติฐานข้างต้น

1. การหนาขึ้นและอุดตันของท่อต่อมไขมันโคนขน

หลังจากมีการรายงานของการหนาขึ้นของท่อต่อมไขมันโคนขนของ comedones[3] แล้วมีรายงานยืนยันผลดังกล่าวด้วยการค้นพบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ Ki-67 antigen (ซึ่งพบในเซลล์ที่อยู่ในระหว่างแบ่งตัว) โดยวิธี immunohistochemistry[4,5] และ บริเวณผนัง comedone มีการเพิ่มขึ้นของ เคราทิน (keratin) 6 และ16 ซึ่งเป็น hyperproliferative และ abnormal differentiation เครา

ทิน[5,6] ทำให้เชื่อได้ว่าการหนาขึ้นดังกล่าวเป็นกระบวนการที่ผิดปกติ

ต่อมามีการค้นพบว่า keratinocyte สร้างเคราทิน 6 มากขึ้นเมื่อถูกกระตุ้นด้วย interleukin-1(IL-1)[7] ในปี ค.ศ.1996 Guy และคณะ ได้แยกเลี้ยงเฉพาะท่อต่อมไขมันโคนขนในหลอดทดลองและแสดงให้เห็นว่า IL-1α กระตุ้นให้เกิดการหนาขึ้นของท่อต่อมไขมันโคนขนในหลอดทดลองคล้ายกับที่พบใน comedones[8] และมีข้อมูลในมนุษย์ (*in vivo*) สนับสนุนว่ามีการเพิ่มขึ้นของ IL-1α ในบริเวณที่เป็นสิว[5]

เนื่องจาก keratinocyte มี IL-1 ในcytoplasm ร่วมกับ IL-1 receptors และ antagonist receptor บนผิวเซลล์ เมื่อ keratinocyte ถูกทำลายจากสาเหตุต่างๆ IL-1 ที่อยู่ในเซลล์จะหลั่งออกมากระตุ้นเซลล์ keratinocytes ที่อยู่รอบๆ รวมไปถึง fibroblast, endothelial cells และ IL-1 ยังเป็น chemoattractant ต่อ lymphocytes ด้วย[9] จากข้อมูลนี้ทำให้เชื่อได้ว่าแหล่งของ IL-1α น่าจะมาจาก keratinocyte

ในปี ค.ศ.2004 Graham และคณะ รายงานว่า เชื้อ *P.acnes* ที่มีชีวิตในช่วง stationary phase สามารถกระตุ้นให้ keratinocyte หลั่ง IL-1α[10] แต่ขัดแย้งกับรายงานต่อมา ที่ไม่พบความเปลี่ยนแปลงของ IL-1α gene expression เมื่อกระตุ้นด้วย *P.acnes* ที่มีชีวิต[11,12] จึงยังไม่อาจสรุปได้ชัดเจนนักว่า *P.acnes* กระตุ้น keratinocyte ให้หลั่ง IL-1α จนเกิดการหนาตัวขึ้นของท่อต่อมไขมันโคนขน

2. การสร้างไขผิวหนัง (sebum) มากเกินไป

จากรายงานของ Youn และคณะพบว่าในปี ค.ศ. 2005 เมื่อวัดปริมาณไขผิวหนังด้วยเครื่อง sebumeter ผู้ป่วยสิวมีปริมาณไขผิวหนังมากกว่าอาสาสมัครปกติ แต่ปริมาณไขผิวหนังในผู้ป่วยสิวไม่สัมพันธ์กับจำนวนนับของเม็ดสิวบริเวณใบหน้าคณะผู้รายงานให้ความเห็นว่าไขผิวหนังที่มากขึ้นอาจจะก่อให้เกิดสิวแต่อาจไม่ใช่สาเหตุหลัก เมื่อมีไขผิวหนังมากร่วมกับการอุดตันของท่อต่อมไขมันโคนขนจะทำให้เกิดสิว แต่จะไม่เกิดสิวถ้าไม่มีการอุดตัน ดังนั้นการล้างหน้าบ่อยเกินไปคงจะไม่ช่วยทำให้สิวทุเลาลง[13]

ในปี ค.ศ.2005 มีรายงานว่า unsaturated fatty acids (oleic acid และ palmitoleic acid) กระตุ้นให้เกิด abnormal hyperkeratosis (parakeratosis) และ epidermal hyperplasia ในผิวหนังของสัตว์ทดลอง (หนู mouse) ส่วนการทดสอบกับ human primary keratinocyte ที่เลี้ยงในหลอดทดลองพบว่าหลังกระตุ้นด้วย unsaturated fatty acid ระดับความเข้มข้นของ calcium ภายในเซลล์เพิ่มสูงขึ้นซึ่งสอดคล้องกับผลชิ้นเนื้อจากสัตว์ทดลอง[14] ข้อมูลนี้แสดงให้เห็นว่า unsaturated fatty acids อาจจะเป็นสาเหตุหนึ่งของการหนาตัวของท่อต่อมไขมันโคนขน

3. สาเหตุจากเชื้อ *P.acnes*

หลังจากที่ Leyden และคณะ รายงานในปีค.ศ.1975 ว่าพบเชื้อ *P.acnes* ในผู้ป่วยโรคสิวมากกว่าอาสาสมัครปกติอย่างมีนัยสำคัญในกลุ่มอายุ11-15 ปี และ 16-20 ปี แต่ไม่พบความแตกต่างในกลุ่มอายุ 21-25 ปี ข้อมูลนี้เป็นหลักฐานที่น่าเชื่อได้ว่าเชื้อ *P.acnes* อาจเป็นสาเหตุสำคัญของการเกิดสิว อย่างไรก็ตามเขาไม่พบว่าจำนวนเชื้อสัมพันธ์กับความรุนแรงของโรคสิว[15]

ในปี ค.ศ.1995 มีรายงานว่า heat-killed *P.acnes* สามารถกระตุ้น peripheral blood mononuclear cells ให้หลั่ง proinflammatory cytokines เช่น IL-8, IL-1β และ tumor necrosis factor alpha (TNF-α) แต่ไม่สามารถ

กระตุ้น primary human keratinocytes ให้หลั่ง cytokines ดังกล่าวได้[16]

ในปีค.ศ.2002 Kim และคณะ รายงานว่า *P.acnes* สามารถกระตุ้นเซลล์ที่มี Toll-like receptor 2 (TLR-2) (กล่องข้อความที่ 1) แต่ไม่กระตุ้นเซลล์ที่มี TLR-4[17] นอกจากนั้น Kim และคณะ ยังแสดงให้เห็นว่า *P.acnes* กระตุ้น human monocyte ให้หลั่ง inflammatory cytokines (IL-12 และ IL-8) ผ่าน TLR-2 และจากการย้อม immunohistochemistry พบ TLR-2 ร่วมกับ $CD14^+$ cell (macrophage) รอบๆ pilosebaceous follicles แต่ไม่พบ TLR-2 staining ในชั้น epidermis[17]

ต่อมามีรายงานถึงการใช้เชื้อ *P.acnes* ที่มีชีวิตกระตุ้น keratinocyte ให้สร้าง mRNA และ หลั่ง cytokines IL-8, TNF-α, GM-CSF มากขึ้น[10-12] เมื่อใช้ neutralizing monoclonal antibody ต่อ TLR-2 และ -4 ทำให้การแสดงออกของ mRNA ของ IL-8 ลดลง[11] Nagy และคณะ จึงสรุปว่า *P.acnes* กระตุ้น keratinocyte ผ่าน TLR-2 และ -4[11]

จากข้อมูลที่มีอยู่น่าจะเชื่อได้ว่า *P.acnes* สามารถกระตุ้น TLR-2 ทั้ง monocyte และ keratinocyte ให้หลั่ง inflammatory cytokines

กล่องข้อความที่ 1 Toll-like receptors (TLRs)

Toll receptor ค้นพบครั้งแรกในแมลงหวี่ drosophila และมีบทบาทสำคัญสำหรับ innate immune response ต่อเชื้อราในแมลงหวี่[18] การศึกษาต่อมาด้วยวิธี database homology search ทำให้ค้นพบ TLR ในมนุษย์ พบว่า TLRs มีคุณสมบัติเป็น pattern recognition receptors (PRRs) ที่ recognize ลักษณะจำเพาะของเชื้อ pathogen ที่เรียกว่า pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) ตัวอย่าง TLRsที่มีข้อมูลการศึกษามากคือ TLR-2 และ TLR-4 (TLR-2 recognizes lipoprotein, lipopeptides และ peptidoglycan ligand จาก Gram-positive bacteria ส่วน TLR-4 recognizes lipopolysaccharide จาก Gram-negative bacteria[19,20]) ในปัจจุบันมีการค้นพบ TLR-1 ถึง 11

หลังจากการกระตุ้น TLRs สื่อสัญญาณภายในเซลล์ของ TLRs เกือบทั้งหมดจะผ่าน Nuclear Factor kappaB (NF-ΚB) ซึ่งมีหน้าที่เป็น Transcription factor[19] การศึกษาวิจัยที่ยืนยันว่ามีการกระตุ้น TLRs มักแสดงและเปรียบเทียบการทำงานผ่าน NF-ΚB ด้วยวิธี Electrophoretic mobility shift assay (EMSA) เพื่อแสดงว่ามีการ binding ของ NF-ΚB (binding activity) กับ DNA ใน nucleus หรือ ตรวจวัด transcription activity ด้วย วิธี luciferase assay (Luc assay) เพื่อแสดงว่าหลังจากการ binding กับ DNA ใน nucleus แล้ว มีกระบวนการ Transcription ตามมาด้วย

ในระยะแรกการค้นพบ TLRs พบว่าอยู่ที่ monocytes/macrophages และ dendritic cells (DCs) โดยเชื่อว่า TLRs จะทำหน้าที่ตรวจจับการล่วงล้ำของเชื้อ pathogen เป็นการทำหน้าที่ innate immunity ที่มีลักษณะจำเพาะต่อเชื้อนั้นๆ[20] หลังจากนั้นมีการกระตุ้น proinflammatory cytokines, chemokines และ type I interferon เช่น IFN-α, IFN-β หรือ มีการกระตุ้น DCs inmaturation ให้กลายเป็น DCs maturation นำไปสู่การกระตุ้น adaptive/acquired immune response ต่อไป[19,20]

ต่อมามีการค้นพบ TLRs บน keratinocytes คือ TLR-1,-2,-5 and -9[22-24] ส่วน TLR-4 นั้นมีข้อมูลที่ขัดแย้งกันคือ มีบางรายงานว่าพบ[25,26] และบางรายงานไม่พบ[22,27] TLR-4 บน keratinocyte

4) การอักเสบ (inflammation)

หลังจากที่รายงานของ Norris และ Cunliffed เมื่อปี ค.ศ.1988 สังเกตจากกายสัณฐานวิทยา (morphology) ชิ้นเนื้อ แสดงให้เห็นว่า lymphocyte เป็นเซลล์กลุ่มแรกที่พบบริเวณสิวอักเสบน้อยกว่า 6 ชั่วโมง (กล่องข้อความที่ 2) และพบ neutrophil ในบริเวณสิวที่ตัดที่ 24 ชั่วโมง[28] ต่างจากความเห็นของ Kligman เมื่อปีค.ศ.1974 ว่าจะพบ neutrophil ก่อนในบริเวณสิวอักเสบ[29] (ผู้เรียบเรียงมีความเห็นว่า Kligman วิเคราะห์จากสิวที่มีการดำเนินโรคมาระยะหนึ่ง แต่กลุ่มของ Cunliffed มีผลจากสิวอักเสบน้อยกว่า 6 ชั่วโมงทำให้สามารถอธิบายได้ชัดเจนกว่า)

กล่องข้อความที่ 2 สิวอักเสบอายุน้อยกว่า 6 ชั่วโมง

การตัดสิวอักเสบที่มีอายุน้อยกว่า 6 ชั่วโมงโดยนำแผ่นพลาสติกใสขนาดใหญ่ทาบบริเวณหลังและทำเครื่องหมายตำแหน่งหัวสิวที่พบ 6 ชั่วโมงต่อมานำแผ่นพลาสติกแผ่นเดิมมาวางให้ตรงกับที่ทำเครื่องหมายไว้ก่อนหน้านี้ ตุ่มใหม่ที่สังเกตเห็นจะเป็นตุ่มสิวอักเสบที่มีอายุน้อยกว่า 6 ชั่วโมงที่ควรถูกตัดไปทดสอบ[28]

ในปี ค.ศ. 2003 กลุ่มของ Cunliffe โดย Jeremy และคณะ ใช้ monoclonal antibody จำเพาะต่อ cell marker ต่างๆ ศึกษาโดยการย้อมทาง immunohistochemistry ในสิวอักเสบน้อยกว่า 6 ชั่วโมงเปรียบเทียบกับ บริเวณผิวหนังที่ดูปกติของผู้ป่วยโรคสิว และของอาสาสมัคร พบว่าในผิวหนังบริเวณที่ดูปกติของผู้ป่วยโรคสิว เริ่มมีเซลล์เม็ดเลือดขาวมากขึ้น proliferation (Ki-67) และ abnormal differentiation (เคราทิน16) markers ไม่แตกต่างจากผิวของอาสาสมัครปกติ โดยไม่พบการหนาตัวหรือความเสียหายของของท่อต่อมไขมันโคนขน ส่วนสิวอักเสบน้อยกว่า 6 ชั่วโมง พบเซลล์เม็ดเลือดขาวมากกว่า และพบ Ki-67 และ เคราทิน16 มากกว่า จึงสรุปได้ว่ามีการอักเสบ เกิดก่อนการหนาตัวและอุดตันของท่อต่อมไขมันโคนขน สำหรับกระบวนการอักเสบในระยะแรกของสิวน่าจะเข้าได้กับ specific immune response จากระบบ adaptive immune เนื่องจากพบ $CD4^+$ cell จำพวก $CD45RO^+$(memory/effector T cells) และ CLA^+(skin homing T cells) มาก นอกจาก T cells แล้วยังพบ macrophage มากขึ้นในบริเวณผิวหนังที่ดูปกติของผู้ป่วยโรคสิว โดยไม่พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ HLA-DR จึงคาดว่า macrophage น่าจะมีบทบาทสำคัญในการเกิดการอักเสบของโรคสิว[5]

Kim และคณะ แสดงให้เห็นว่า *P.acnes* สามารถกระตุ้น human monocyte ของอาสาสมัครปกติให้หลั่ง inflammatory cytokines, IL-12 และ IL-8 ผ่าน TLR-2[17] ต่อมามีผู้รายงานว่า *P.acnes* สามารถกระตุ้น primary keratinocyte ให้เพิ่ม mRNA IL-8[11,12] ได้ ซึ่งช่วยอธิบาย neutrophil ที่พบมากขึ้นบริเวณสิวที่ตัดที่ 24 ชั่วโมงจากการรายงานของ Norris และ Cunliffed เมื่อปี ค.ศ.1988

5. ข้อมูลอื่นๆ

5.1 Human beta-defensin-2 (hBD-2)

เป็น broad-spectrum antimicrobial peptide ที่พบได้ที่ผิวหนัง[30] และเป็น chemokine ligand ต่อ dendritic cells และ memory T cells ($CD4^+/CD45RO^+$)[31] ในปี ค.ศ.2001 Chronnell และคณะ รายงานว่าจาก immunohistochemistry พบ hBD-2 เพิ่มขึ้นปานกลางถึง

มากในทุกๆประเภทของสิวเทียบกับผิวปกติ[32] ปีค.ศ. 2005 Nagy และคณะ รายงานว่า เชื้อ*P.acnes* ที่มีชีวิตกระตุ้น keratinocyte ให้สร้าง mRNA ของ hBD2 เพิ่มขึ้น และสามารถยับยั้งด้วย neutralizing antibody TLR-2 และ -4[11] ต้นปี ค.ศ.2006 Voss และคณะ รายงานถึง functional expression ของ nucleotide-binding oligomerization domain protein 2 (NOD2/CARD15) (กล่องข้อความที่ 3) ใน primary keratinocyte และเมื่อกระตุ้น keratinocyte ด้วย muramyl dipeptide ซึ่งเป็น NOD2 ligand ทำให้ keratinocyte หลั่ง hBD-2[33]

ในรายงานของ Voss และคณะ ใช้สาร protein transfection นำ MDP เข้าไปในเซลล์ keratinocyte[33] ดังนั้นความเชื่อมโยงของรายงานที่กล่าวมาแล้วนั้น ต้องอาศัยรายงานใหม่ที่จะอธิบายกลไกที่ bacteria นำส่ง PGN product เข้าสู่เซลล์ keratinocyte

กล่องข้อความที่ 3 Nucleotid-binging oligomerization domain (NOD)

มีลักษณะเป็น PRR ที่ recognize ลักษณะจำเพาะของเชื้อโรค PAMPs แต่อยู่ภายใน cytoplasm ที่มีการศึกษาในระดับหนึ่งและพบ ligand แล้วคือ NOD1 และ NOD2 ตัวอื่นๆนั้นยังไม่ทราบ ligand และ หน้าที่ที่ชัดเจนนัก ทั้งNOD1 และ NOD2 มักพบที่ antigen presenting cells (APC) เช่น macrophage, dendritic cell และ intestinal epithelial cell เท่าที่ทราบรายงานของ Voss และคณะ เป็นกลุ่มแรกที่รายงานว่าพบ NOD2 ใน keratinocyte ligand ของ NOD1 คือ *meso*-diaminopimelic acid(DAP) หรือสารสังเคราะห์ dipeptide γ-D-glutamyl- *meso*-DAP (iE-DAP)DAP ที่เป็นส่วนหนึ่งของ peptidoglycan (PGN) ของ gram negative ทั้งหมดและ บางส่วนของ gram positive ส่วน ligand ของ NOD2 คือ muramul dipeptide (MDP) MDPเป็นโครงสร้างสำคัญของ PGN ในแบคทีเรีย MDP พบใน gram-positve และ gram-negative แบคทีเรีย คาดว่า NOD2 เป็น general sensor ของแบคทีเรีย สื่อสัญญาณภายในเซลล์ของ NOD1 และ NOD2 หลังถูกกระตุ้นจะผ่าน Nuclear Factor kappaB (NF-ΚB)[34,35]

การกระตุ้น NODs ในเซลล์กลุ่ม APC พอจะเข้าใจได้ว่าเกิด phagocytosis และย่อย PGN ภายในเซลล์จนไปกระตุ้น NODs แต่กรณี epithelial cell นั้นอาจเกิดจาก peptide transporter หรืออาจจะเป็นการ “inject” PGN สู่เซลล์ [35,36]

5.2 Coproporphyrin III

ในปี 1978 Fanta และคณะ รายงานว่า *P.acnes* จากบริเวณที่เป็นสิวสร้าง porphyrins เมื่อวิเคราะห์ด้วยวิธี Thin Layer Chromatography (TLC) พบว่าเป็น coproporphyrin [37] ในการศึกษาต่อมาพบว่า porphyrin ที่ได้มาจากสิวหัวเปิด (open comedones) เมื่อวิเคราะห์ด้วย High Performance Liquid Chromatography (HPLC) จะมี coproporphyrin III ระหว่าง 0.03-3.18 ng/mg ในชิ้นเนื้อจากผู้ป่วย 10 คน ส่วน coproprophyrin I พบในปริมาณที่ไม่มากนักเมื่อเทียบกับ coproporphyrin III เมื่อนำ coproporphyrin III ไปกระตุ้น keratinocyte พบการเพิ่มขึ้นของ mRNA ของ IL-8[12]

จากรายงานทั้ง 2 ฉบับ ข้างต้นคาดว่า coproporphyrin III จาก *P.acnes* อาจเป็นสารกระตุ้น keratinocyte ให้หลั่ง inflammatory cytokine การศึกษาวิจัยหาคำตอบถึงกลไกการตอบสนองต่อ

coproporphyrin III ใน keratinocyte จะเป็นประโยชน์ต่อไป

5.3 Retinoic acid

All-*trans*-retinoic acid (tretinoin, ATRA) สามารถยับยั้ง gene expression ของ hBD-2,-3 และ-4 และยับยั้งการหลั่ง hBD-2 ของ keratinocyte เมื่อกระตุ้นด้วย inflammatory cytokines และ bacteria[38] ต่อในปี 2005 Liu และคณะ แสดงให้เห็นว่า ATRA สามารถลดการหลั่ง inflammatory cytokines ของ primary human monocyte เมื่อถูกกระตุ้นด้วย *P.acne* โดย ATRA ลด mRNA และ surface expression ของ TLR-2[39] หลักฐานทั้ง 2 นี้ทำให้เชื่อได้ว่า ในการรักษาสิว tretinoin มีผลออกฤทธิ์โดยลดการหลั่งของ inflammatory cytokines และ chemotactic factor

บทสรุป

จากข้อมูลที่มีอยู่ในปัจจุบันมีหลักฐานชัดเจนที่จะระบุได้ว่าในโรคสิว ภาวะการอักเสบเกิดก่อนการหนาตัวและอุดตันของท่อต่อมไขมันโคนขน และ *P.acnes* มีส่วนสำคัญในการเกิดการอักเสบ ส่วนกลไกการเกิดที่ชัดเจนนั้นควรทำการศึกษาวิจัยต่อไป

References

1. Thiboutot DM. and Strauss JS. Diseases of the sebaceous gland. In: Freedberg IM , Eisen AZ, Wolff K, Austen ,KF, Goldsmith LA and Katz SI, editors. Fitzpatrick ' s dermatology in general medicine. 6th ed. New York : McGraw-Hill 2003, : 672-687.
2. Thomas DR. Psychosocial effects of acne. J Cutan Med Surg 2004; 8 Suppl 4:3-5.
3. Knutson DD. Ultrastructural observations in acne vulgaris: the normal sebaceous follicle and acne lesions. J Invest Dermatol 1974 ; 62: 288-307.
4. Knaggs HE, Holland DB, Morris C, Wood EJ, Cunliffe WJ. Quantification of cellular proliferation in acne using the monoclonal antibody Ki-67. J Invest Dermatol 1994 ; 102: 89-92.
5. Jeremy AH, Holland DB, Roberts SG, Thomson KF, Cunliffe WJ. Inflammatory events are involved in acne lesion initiation. J Invest Dermatol 2003 ; 121: 20-7.
6. Hughes BR, Morris C, Cunliffe WJ, Leigh IM. Keratin expression in pilosebaceous epithelia in truncal skin of acne patients. Br J Dermatol 1996; 134: 247-56.
7. Komine M, Rao LS, Freedberg IM, Simon M, Milisavljevic V, Blumenberg M. Interleukin-1 induces transcription of keratin K6 in human epidermal keratinocytes. J Invest Dermatol 2001; 116: 330-8.
8. Guy R, Green MR, Kealey T. Modeling acne in vitro. J Invest Dermatol 1996; 106: 176-82.
9. Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenberg M. Keratins and the keratinocyte activation cycle. J Invest Dermatol 2001; 116: 633-40.
10. Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE, Holland KT, Ingham E. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with Propionibacterium acnes and P. acnes GroEL. Br J Dermatol 2004; 150: 421-8.
11. Nagy I, Pivarcsi A, Koreck A, Szell M, Urban E, Kemeny L. Distinct strains of Propionibacterium acnes induce selective human beta-defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. J Invest Dermatol 2005 ; 124: 931-8.
12. Schaller M, Loewenstein M, Borelli C, et al. Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with Propionibacterium acnes and coproporphyrin III. Br J Dermatol. 2005 ;153:66-71.
13. Youn SW, Park ES, Lee DH, Huh CH, Park KC. Does facial sebum excretion really affect the development of acne? Br J Dermatol 2005 ; 153: 919-24.
14. Katsuta Y, Iida T, Inomata S, Denda M. Unsaturated fatty acids induce calcium influx into keratinocytes and cause abnormal differentiation of epidermis. J Invest Dermatol 2005 ; 124: 1008-13.
15. Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH, Kligman AM. Propionibacterium levels in patients with and without acne vulgaris. J Invest Dermatol 1975 ; 65: 382-4.
16. Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of Propionibacterium acnes: implications for chronic inflammatory acne. Infect Immun 1995; 63: 3158-65.
17. Kim J, Ochoa MT, Krutzik SR, et al. Activation of toll-like receptor 2 in acne triggers inflammatory cytokine responses. J Immunol 2002; 169: 1535-41.
18. Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, Reichhart JM, Hoffmann JA. The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults. Cell 1996; 86: 973-83.
19. Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. Nat Rev Immunol 2004; 4: 499-511.
20. Kawai T, Akira S. Pathogen recognition with Toll-like receptors. Curr Opin Immunol 2005; 17: 338-44.
21. Takeda K, Kaisho T, Akira S. Toll-like receptors. Annu Rev Immunol 2003; 21: 335-76.

22. Mempel M, Voelcker V, Kollisch G, et al. Toll-like receptor expression in human keratinocytes: nuclear factor kappaB controlled gene activation by Staphylococcus aureus is toll-like receptor 2 but not toll-like receptor 4 or platelet activating factor receptor dependent. J Invest Dermatol 2003; 121: 1389-96.
23. Miller LS, Sorensen OE, Liu PT, et al. TGF-alpha regulates TLR expression and function on epidermal keratinocytes. J Immunol 2005; 174: 6137-43.
24. Kollisch G, Kalali BN, Voelcker V, et al. Various members of the Toll-like receptor family contribute to the innate immune response of human epidermal keratinocytes. Immunology 2005; 114: 531-41.
25. Song PI, Park YM, Abraham T, et al. Human keratinocytes express functional CD14 and toll-like receptor 4. J Invest Dermatol 2002; 119: 424-32.
26. Pivarcsi A, Bodai L, Rethi B, et al. Expression and function of Toll-like receptors 2 and 4 in human keratinocytes. Int Immunol 2003; 15: 721-30.
27. Kawai K, Shimura H, Minagawa M, Ito A, Tomiyama K, Ito M. Expression of functional Toll-like receptor 2 on human epidermal keratinocytes J Dermatol Sci. 2002; 30185-94.
28. Norris JF, Cunliffe WJ. A histological and immunocytochemical study of early acne lesions. Br J Dermatol 1988; 118: 651-9.
29. Kligman AM. An overview of acne. J Invest Dermatol 1974; 62: 268-87.
30. Braff MH, Bardan A, Nizet V, Gallo RL. Cutaneous defense mechanisms by antimicrobial peptides. J Invest Dermatol 2005; 125: 9-13.
31. Yang D, Chertov O, Bykovskaia SN, et al. Beta-defensins: linking innate and adaptive immunity through dendritic and T cell CCR6. Science 1999; 286: 525-8.
32. Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS, et al. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. J Invest Dermatol 2001; 117: 1120-5.
33. Voss E, Wehkamp J, Wehkamp K, Stange EF, Schroder JM, Harder J. NOD2/CARD15 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin-2. J Biol Chem 2006; 281: 2005-11.
34. Inohara N, Chamaillard M, McDonald C, Nunez G. NOD-LRR Proteins: Role in Host-Microbial Interactions and Inflammatory Disease. Annu Rev Biochem 2005; 74: 355-83
35. Strober W, Murray PJ, Kitani A, Watanabe T. Signalling pathways and molecular interactions of NOD1 and NOD2. Nat Rev Immunol 2006; 6: 9-20.
36. Viala J, Chaput C, Boneca IG, Cardona A, Girardin SE, Moran AP, Athman R, Memet S, Huerre MR, Coyle AJ, DiStefano PS, Sansonetti PJ, Labigne A, Bertin J, Philpott DJ, Ferrero RL. Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the Helicobacter pylori cag pathogenicity island. Nat Immunol 2004; 5: 1166-74.
37. Fanta D, Formanek I, Poitschek C, Thurner J. [Porphyrinsynthesis of Propionibacterium acnes in acne and seborrhea Arch Dermatol Res 1978; 261: 175-9.
38. Harder J, Meyer-Hoffert U, Wehkamp K, Schwichtenberg L, Schroder JM. Differential gene induction of human beta-defensins (hBD-1, -2, -3, and -4) in keratinocytes is inhibited by retinoic acid. J Invest Dermatol 2004; 123: 522-9.
39. Liu PT, Krutzik SR, Kim J, Modlin RL. Cutting edge: all-trans retinoic acid down-regulates TLR2 expression and function. J Immunol 2005; 174: 2467-70.